

© Коллектив авторов, 2019

И.В. ПОНОМАРЕНКО¹, Е.А. РЕШЕТНИКОВ¹, А.В. ПОЛОНИКОВ², М.И. ЧУРНОСОВ¹

ПОЛИМОРФНЫЙ ЛОКУС RS314276 ГЕНА LIN28B АССОЦИИРОВАН С ВОЗРАСТОМ МЕНАРХЕ У ЖЕНЩИН ЦЕНТРАЛЬНОГО ЧЕРНОЗЕМЬЯ РОССИИ

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск, Россия

Цель исследования. Изучить ассоциации полиморфных локусов гена LIN28B с возрастом менархе у русских женщин Центрального Черноземья РФ.

Материалы и методы. Выборка для исследования составила 696 женщин. Проведено генотипирование полиморфных локусов rs4946651, rs7759938, rs314280, rs314276 гена LIN28B.

Результаты. Установлены ассоциации полиморфизма rs314276 гена LIN28B с возрастом менархе у русских женщин Центрального Черноземья РФ: у женщин с генотипами A/A и C/A менархе наступает на 0,18 года позже по сравнению с женщинами с генотипом C/C. Показано важное регуляторное значение полиморфизма rs314276 гена LIN28B (находится в регионе гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры в различных тканях, и влияет на аффинность регуляторных мотивов ДНК к 3 транскрипционным факторам - OTX, HNF1_7 и Pou2f2_known5) и его значимая связь с уровнем экспрессии гена LIN28B в гипофизе.

Заключение. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у русских женщин Центрального Черноземья РФ, имеет значимый регуляторный потенциал и связан с экспрессией гена LIN28B в гипофизе.

Ключевые слова: возраст менархе, полиморфизм, регуляторный потенциал, экспрессия гена.

Вклад авторов. Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносков М.И.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносков М.И. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин центрального черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019; 2: 98-104. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>

I.V. PONOMARENKO¹, E.A. RESHETNIKOV¹, A.V. POLONIKOV², M.I. CHURNOSOV¹

THE POLYMORPHIC LOCUS RS314276 OF THE LIN28B GENE IS ASSOCIATED WITH THE AGE OF MENARCHE IN WOMEN OF THE CENTRAL BLACK EARTH REGION OF RUSSIA

¹Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia²Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia

Objective. To study the associations of polymorphic loci of the LIN28B gene with age of menarche in the Russian women of the Central Black Earth Region of the Russian Federation.

Subjects and methods. The study sample comprised 696 women. The polymorphic loci rs4946651, rs7759938, rs314280, and rs314276 of the LIN28B gene were genotyped.

Results. The polymorphism rs314276 in the LIN28B gene was established to be associated with the age of menarche in the Russian women of the Central Black Earth Region of the Russian Federation: menarche occurs 0.18 years later in women with the A/A and C/A genotypes than in those with the C/C genotype. The study showed the important regulatory value of the polymorphism rs314276 of the LIN28B gene (located in the region of histones labelling promoters and enhancers in different tissues and affects affinity for the regulatory motifs of DNA to 3 transcription factors: OTX, HNF1_7, and Pou2f2_known5) and its significant association with the level of expression of the LIN28B gene in the pituitary gland.

Conclusion. The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in the Russian women of the Central Black Earth Region of the Russian Federation, has a significant regulatory potential and is linked with the expression of the LIN28B gene in the pituitary gland.

Keywords: *age of menarche, polymorphis, regulatory potential, gene expression.*

Authors' contributions. Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Polonikov A.V., Churnosov M.I.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Conflict of interest. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Financing. The study was performed without external funding.

For citations: Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Polonikov A.V., Churnosov M.I. The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2019; (2): 98-104. (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>

Возраст менархе является важным показателем полового развития женщины, который маркирует начало ее репродуктивного периода [1, 2]. Менархе является одним из завершающих этапов полового развития. Возраст менархе характеризует функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы девочки-подростка [2]. Завершение становления репродуктивной функции, дефинитивный рост, метаболический статус и фертильность у взрослых во многом зависят от того, насколько полноценно протекает у подростка период полового созревания [3]. Следует отметить, что особенностью современного состояния репродуктивного здоровья девочек-подростков является широкая распространенность патологии становления менструального цикла, что предопределяет повышенный риск репродуктивных нарушений во взрослой жизни [3]. Литературные данные свидетельствуют о том, что возраст менархе связан с фертильностью женщины и возможными проблемами со здоровьем в ее дальнейшей жизни. Раннее менархе является известным фактором риска развития в дальнейшей жизни у женщины миомы матки [4, 5], эндометриоза [6], гиперплазии эндометрия [7, 8], а также рака молочной железы, эндометрия, яичников и ряда других заболеваний (ожирения, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, психических расстройств (депрессия) и психологических проблем и др.) [2, 9–11]. Наряду с этим, женщины с поздним менархе имеют повышенный риск развития остеопороза, преэклампсии [2, 9]. Следует отметить, что возраст менархе имеет значительные межиндивидуальные и межэтнические различия [1]. В результате проведенных многочисленных исследований возраста менархе в Российской Федерации (РФ) выявлены его региональные особенности на различных территориях РФ, показана связь с определенными медико-социальными и эколого-географическими факторами [3, 12–17].

Литературные данные свидетельствуют о существенной роли наследственных факторов (53–74%) в становлении менархе [1, 2, 18, 19]. Результаты проведенных полногеномных исследований (GWAS) указывают на вовлеченность в формирование менархе более 100 полиморфных локусов [20–26]. Вместе с тем, репликативные исследования этих полиморфных локусов в разных этно-территориальных группах показывают их слабую воспроизводимость. В репликативном мультиэтническом исследовании Carty C.L. et al. [27] трех SNPs, показавших ранее ассоциации с возрастом менархе среди женщин

США европеоидного происхождения, выявлены ассоциации 2 SNPs с возрастом менархе только среди азиатских женщин, тогда как в других исследованных этнических группах (американские индейцы, афро-американцы, латино-американцы, гавайцы) рассматриваемые полиморфные локусы не были ассоциированы с возрастом менархе. Репликативное исследование 42 SNPs (ассоциированы с возрастом менархе у женщин европеоидного происхождения по данным работы Elks C.E. et al. [25]), выполненное Demerath E.W. et al. [24], показало значимые ассоциации с возрастом менархе у афро-американских женщин 25 полиморфных локусов (изучена выборка из 18089 женщин). Из 33 SNPs, ранее показавших ассоциации с возрастом менархе у женщин европеоидного происхождения [20–23, 28] и включенных в репликативное исследование Tanikawa C. et al. [9] на выборке из более 15000 японских женщин, значимые ассоциации с возрастом менархе были установлены только для 2 SNPs. В исследовании Ryun J.A. et al. [29], проведенном среди 3452 корейских женщин, не выявлено значимых ассоциаций с возрастом менархе 42 SNPs, ранее продемонстрировавших ассоциации с менархе [28]. В работе Yermachenko A. et al. [30], при репликативном исследовании 53 SNPs у 416 женщин Украины ассоциации с возрастом менархе были выявлены лишь для 1 SNP.

Следует отметить, что проведение репликативных исследований имеет важное значение в понимании роли отдельных генов-кандидатов в формировании возраста менархе в различных этно-территориальных группах населения, отличающихся разной историей формирования и факторами среды обитания. Обращает на себя внимание тот факт, что до настоящего времени молекулярно-генетические факторы, связанные с формированием возраста менархе у населения России не изучены.

Для данного репликативного исследования были отобраны полиморфные локусы rs4946651, rs7759938, rs314280, rs314276 гена *LIN28B*, показавшие ранее в 6 GWAS исследованиях значимые ассоциации с возрастом менархе [20–24, 26]. Согласно материалам базы данных GeneCards: The Human Gene Database (<http://www.genecards.org/>) ген *LIN28B* (lin-28 homolog B) кодирует белок семейства LIN28, который участвует в регуляции синтеза микроРНК, вовлеченных в различные биологические процессы в организме (клеточный цикл, эмбриональное развитие, пубертатное созревание, процессы метаболизма, репродукции и др.).

Цель исследования – изучить ассоциации полиморфных локусов гена *LIN28B* с возрастом менархе у русских женщин Центрального Черноземья РФ, рассмотреть их регуляторный потенциал и влияние на экспрессию генов.

Материал и методы

Выборка для исследования включала 696 женщин и формировалась при профилактических осмотрах на базе перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа с 2010 по 2013 гг. При формировании выборки учитывались национальность и место рождения женщин [31]: в нее включались женщины русской национальности, родившиеся в Центральном Черноземье России, не являющиеся родственниками, добровольно согласившиеся на проведение исследования. Средний возраст сформированной выборки составил $26,37 \pm 4,90$ лет (варьировал от 16 лет до 35 лет).

Информация о возрасте менархе была получена при опросе женщин. Возрастом менархе считался возраст (полных лет) первых менструальных кровянистых выделений от даты рождения. Исследование проводилось под контролем этического комитета медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета. У всех женщин предварительно было получено информированное согласие на проведение данного исследования.

Материалом для молекулярно-генетического исследования послужила ДНК, выделенная из венозной крови исследуемых индивидуумов. Забор венозной крови производился из локтевой вены обследуемых в пластиковые пробирки системы «Vacutainer» с консервантом ЭДТА (0,5М раствор, рН=8,0) в объеме 5 мл. Выделение геномной ДНК из лимфоцитов периферической венозной крови осуществлялось стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. При отборе полиморфных локусов для исследования учитывались критерии, изложенные в работе [32]. Генотипирование полиморфных локусов rs4946651, rs7759938, rs314280, rs314276 гена *LIN28B* проводилось методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов. Оценка соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому согласно равновесию Харди–Вайнберга проводилась с использованием теста χ^2 . Для изучения ассоциации полиморфизма с возрастом менархе использовался лог-линейный регрессионный анализ (тестировались аддитивная, доминантная и рецессивная генетические модели) с расчетом коэффициентов регрессии (β) и их ошибок (SE), характеризующих направленность изменения возраста менархе на один полиморфный генетический вариант (минорный аллель). Коррекцию на множественные сравнения проводили с помощью адаптивного пермутационного теста (perm). Статистически значимым считали уровень $\text{perm} < 0,05$. Расчеты осуществлялись в программе PLINK v. 2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>).

Оценен регуляторный потенциал исследуемого полиморфизма с использованием онлайн программного обеспечения HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>): рассматривалось расположение SNP в области гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры. в регионе гиперчувствительности к DNКазе-1, эволюционно консервативном регионе, регионе регуляторных мотивов и регионе связывания с регуляторными белками. Изучена связь полиморфного локуса (референсного и альтернативного аллелей) с изменением регуляторных мотивов ДНК (афинность мотива к транскрипционным факторам). Для этого определялась разница между LOD scores альтернативного (alt) и референсного (ref) аллелей (ref): $\text{LOD}(\text{alt}) - \text{LOD}(\text{ref})$. Отрицательное значение этого показателя свидетельствует о повышении афинности мотива референсным аллелем, наоборот, положительное значение демонстрирует связь альтернативного аллеля с повышением афинности анализируемого мотива ДНК.

С использованием данных проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>), изучен экспрессионный потенциал (*cis*-eQTL) исследуемых SNPs. Для идентификации значимых eQTL применялся показатель False Discovery Rate (FDR), в работе использовались результаты с $p < 8 \times 10^{-5}$, $p_{\text{FDR}} \leq 0,05$. Влияние аллельных вариантов рассматриваемого полиморфизма на уровень экспрессии гена оценивалось на основе коэффициента линейной регрессии (β), характеризующего изменение нормализованного показателя генной экспрессии на один полиморфный (альтернативный) генетический вариант [33].

Результаты и обсуждение

Среди 696 русских жительниц Центрального Черноземья России средний возраст менархе составил $12,62 \pm 1,05$ лет (варьировал от 9 до 16 лет). Раннее менархе (до 12 лет) зарегистрировано у 9,63% женщин, а позднее (после 14 лет) – у 4,16% женщин. У 82,21% менархе было в возрасте 12–14 лет. Наблюдаемое распределение генотипов по исследуемым полиморфным локусам соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p_{\text{HWE}} > 0,05$).

Результаты проведенного анализа ассоциаций исследуемых полиморфных локусов гена *LIN28B* с возрастом менархе представлены в таблице. Выявлены ассоциации полиморфного локуса rs314276 с возрастом менархе у русских женщин Центрального Черноземья РФ в рамках доминантной модели взаимодействия аллелей – аллель А полиморфизма rs314276 гена *LIN28B* ассоциирован с поздним менархе ($\beta = 0,18 \pm 0,08$, $p = 0,03$, $p_{\text{perm}} = 0,03$). Таким образом, у женщин, имеющих в генотипе аллель А полиморфизма rs314276 гена *LIN28B* (генотипы А/А и С/А) менархе наступает на 0,18 года позже, по сравнению с женщинами, не имеющими в генотипе данного аллеля (генотип С/С). По другим рассматриваемым полиморфным локусам ассоциации были статистически не значимыми ($p > 0,05$).

В ранее проведенном GWAS исследовании показана ассоциация полиморфизма rs314276 гена *LIN28B* с возрастом менархе среди женщин европейского происхождения [20]. При этом следует отметить, что в этой работе, как и в нашем исследовании, с поздним менархе ассоциирован аллель А. Также в данной работе установлена связь этого полиморфного локуса с темпами роста и развитием молочных желез у девочек, ростом взрослых женщин. Ассоциации полиморфизма rs314276 гена *LIN28B* с пубертатным развитием выявлены и в GWAS исследовании Cousminer D.L. et al. [34]. В лонгитудинальном исследовании Ong K.K. et al. [35] показаны ассоциации полиморфного локуса rs314276 гена *LIN28B* с индексом массы тела и весом у женщин, тогда как у мужчин данные ассоциации отсутствовали.

С помощью онлайн программы HaploReg (v4.1) выявлено, что полиморфизм rs314276 гена *LIN28B* находится в регионе гистонов, маркирующих промоторы в 5 тканях (культуры клеток эктодермы и энтодермы, предшественников нервной ткани и

др.) и энхансеры в 2 тканях (клетки крови и печень). Установлено, что данный полиморфизм расположен в регионе регуляторных мотивов ДНК, являющихся сайтами связывания с 3 транскрипционными факторами (TFs): HNF1_7, OTX и Pou2f2_known5. Различия между LOD scores аллелей А (alt) и С (ref) составляют 1,2, -12,0 и 11,9 для HNF1_7, OTX и Pou2f2_known5 соответственно. Таким образом, аллель А rs314276 гена *LIN28B*, ассоциированный с поздним менархе, существенно снижает аффинность к транскрипционному фактору OTX и повышает аффинность к транскрипционным факторам HNF1_7 и Pou2f2_known5. Следует отметить, что данные факторы транскрипции играют существенную роль в регуляции процессов клеточного цикла (апоптоза, пролиферации, клеточной дифференцировки и др.), что имеет важное значения для пубертатного развития и формирования менархе [36].

С использованием он-лайн программы GTExportal (включает информацию об экспрессии генов в 48 различных органах и тканях) *in silico* установлена ассоциация полиморфизма rs314276 гена *LIN28B*

Таблица. Возраст менархе у женщин в зависимости от генотипов полиморфных локусов гена *LIN28B*

полиморфизм	генотипы	n (абс.)	%	возраст менархе $\bar{X} \pm SD$, лет	
rs4946651 (минорный аллель А)	A/A	124	17,82	12,67±0,99	
	G/A	345	49,57	12,65±1,09	
	G/G	227	32,61	12,57±1,03	
	G/G vs. G/A vs. A/A (аддитивная модель)		$\beta = 0,05 \pm 0,05, p = 0,34$		
	G/G vs. G/A+A/A (доминантная модель)		$\beta = 0,08 \pm 0,08, p = 0,32$		
	G/G+G/A vs. A/A (рецессивная модель)		$\beta = 0,05 \pm 0,10, p = 0,60$		
rs7759938 (минорный аллель С)	C/C	54	7,78	12,72±1,11	
	T/C	306	44,09	12,67±1,07	
	T/T	334	48,13	12,56±1,03	
	T/T vs. T/C vs. C/C (аддитивная модель)		$\beta = 0,09 \pm 0,06, p = 0,14$		
	T/T vs. T/C+C/C (доминантная модель)		$\beta = 0,12 \pm 0,08, p = 0,14$		
	T/T+T/C vs. C/C (рецессивная модель)		$\beta = 0,10 \pm 0,15, p = 0,47$		
rs314280 (минорный аллель Т)	T/T	113	16,45	12,68±1,00	
	C/T	347	50,51	12,64±1,09	
	C/C	227	33,04	12,57±1,03	
	C/C vs. C/T vs. T/T (аддитивная модель)		$\beta = 0,06 \pm 0,06, p = 0,31$		
	C/C vs. C/T+T/T (доминантная модель)		$\beta = 0,08 \pm 0,08, p = 0,32$		
	C/C+C/T vs. T/T (рецессивная модель)		$\beta = 0,07 \pm 0,10, p = 0,52$		
rs314276 (минорный аллель А)	A/A	67	9,83	12,67±1,08	
	C/A	307	45,15	12,72±1,07	
	C/C	306	45,00	12,53±1,02	
	C/C vs. C/A vs. A/A (аддитивная модель)		$\beta = 0,11 \pm 0,06, p = 0,06$		
	C/C vs. C/A+A/A (доминантная модель)		$\beta = 0,18 \pm 0,08, p = 0,03$		
	C/C+C/A vs. A/A (рецессивная модель)		$\beta = 0,05 \pm 0,13, p = 0,72$		

Примечание: $\beta \pm SE$ – коэффициент линейной регрессии (изменение возраста менархе на минорный аллель, лет) и его ошибка, p – уровень значимости, жирным выделены значимые различия.

с уровнем транскрипции гена *LIN28B* в гипофизе (коэффициент линейной регрессии для аллеля С равен $\beta = -0.50$, $p = 9,4 \times 10^{-12}$, $FDR \leq 0,05$). Следует отметить, что аллель С полиморфизма rs314276 связан с пониженной экспрессией гена *LIN28B*.

Согласно литературным данным, продукт гена *LIN28B* (lin-28 homolog B) регулирует биосинтез let-7 семейства микроРНК, оказывая на него ингибирующий эффект [37]. Как показали экспериментальные исследования, проведенные на *Caenorhabditis elegans*, let-7 участвует в регуляции сроков развития организма. Также, let-7 микроРНК вовлечена в регуляцию генов клеточного цикла (*Cyclin D1, D2, Cdc25a and Cdk6*) и онкогенеза (*Ras, c-Myc, HMGA-2*). Мишени let-7 – *Myc, Kras, Igf2bp1 and Hmga2*, являются известными регуляторами размеров тела и метаболизма у млекопитающих [37, 38]. В исследовании Zhu H. et al. [39] при изучении Lin28/let-7 биологического пути на трансгенных мышцах выявлены связи между уровнем экспрессии LIN28A (является гомологом LIN28), увеличением размеров тела и задержкой полового созревания. Также предполагается, что LIN28B может служить одним из «пусковых факторов» пубертатного развития у человека (в т.ч. менархе), инициируя пульсирующую секрецию гонадолиберина гипоталамусом [40]. Резюмируя, следует отметить, важную роль молекулярно-генетических детерминант, как в формировании доброкачественных пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы у женщин Центрального Черноземья России (ранее проведенные исследования [41, 42]), так и возраста становления менархе у женщин этого региона РФ (результаты настоящего исследования).

Заключение

Полиморфизм rs314276 гена *LIN28B* ассоциирован с возрастом менархе у русских женщин Центрального Черноземья РФ. Аллель А полиморфного локуса rs314276 гена *LIN28B* ассоциирован с поздним менархе (у женщин, имеющих в генотипе аллель А – генотипы А/А и С/А, менархе наступает на 0,18 года позже по сравнению с женщинами, не имеющими в генотипе данного аллеля – генотип С/С), снижает аффинность к транскрипционному фактору OTX, повышает аффинность к транскрипционным факторам HNF1_7 и Pou2f2_known5 и связан с повышенной транскрипцией гена *LIN28B* в гипофизе. Дальнейшие исследования генетических детерминант менархе среди населения России позволят установить полиморфные локусы, ассоциированные с менархе в различных этно-территориальных группах РФ и использовать их в дальнейшем при изучении генетических факторов, лежащих в основе развития менархе-ассоциированных заболеваний (лейомиома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, рак молочной железы, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и др.).

Литература/References

1. Yermachenko A., Dvornyk V. Nongenetic determinants of age at menarche: a systematic review. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 371583. doi: 10.1155/2014/371583.

2. Пономаренко И.В., Чурносов М.И. Менархе как этап пубертатного развития и его генетические детерминанты. *Акушерство и гинекология.* 2018; 12: 18-22. [Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Menarche as a stage of pubertal development and its genetic determinants. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2018; 12: 18-22. (in Russian)]
3. Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Медведева Н.Н. Становление менструального цикла у девочек коренного и пришлого населения Республики Хакасия. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2017; 1: 12-8. [Gladkaya V.S., Gritinskaya V.L., Medvedeva N.N. Formation of the menstrual cycle in girls of the indigenous and alien population of the Republic of Khakassia. *Reproductive health of children and adolescents.* 2017; 1: 12-8. (in Russian)]
4. Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K. Epidemiology of uterine fibroids – from menarche to menopause. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2016; 59(1): 2-24. doi: 10.1097/GRF.000000000000164.
5. Пономаренко И.В., Чурносов М.И. Современные представления об этиопатогенезе и факторах риска лейомиомы матки. *Акушерство и гинекология.* 2018; 8: 27-32. [Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Current views on the etiopathogenesis and risk factors of uterine leiomyoma. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2018; 8: 27-32. (in Russian)]
6. Nnoaham K.E., Webster P., Kumhang J., Kennedy S.H., Zondervan K.T. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil. Steril.* 2012; 98(3): 702-12. e6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.035.
7. Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol. Oncol.* 2016; 27(1): e8. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e8.
8. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов-кандидатов. *Акушерство и гинекология.* 2019; 1: 13-8. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Endometrial hyperplastic processes: etiopathogenesis, risk factors, polymorphism of candidate genes. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2019; 1: 13-8. (in Russian)]
9. Tanikawa C., Okada Y., Takahashi A., Oda K., Kamatani N., Kubo M. et al. Genome wide association study of age at menarche in the Japanese population. *PLoS One.* 2013; 8(5): e63821. doi: 10.1371/journal.pone.0063821.
10. Sumi A., Iwase M., Nakamura U., Fujii H., Ohkuma T., Ide H. et al. Impact of age at menarche on obesity and glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes: Fukuoka Diabetes Registry. *J. Diabetes Investig.* 2018; 9(5): 1216-23. doi: 10.1111/jdi.12839.
11. Magnus M.C., Lawlor D.A., Iliodromiti S., Padmanabhan S., Nelson S.M., Fraser A. Age at menarche and cardiometabolic health: a sibling analysis in the Scottish Family Health Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7(4). pii: e007780. doi: 10.1161/JAHA.117.007780.
12. Грицинская В.Л. Особенности репродуктивного здоровья девочек коренного населения Республики Тыва. *Акушерство и гинекология.* 2011; 2: 114-7. [Gritinskaya V.L. Features of reproductive health of girls of the indigenous population of the Republic of Tyva. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2011; 2: 114-7. (in Russian)]
13. Тролукова А.Н., Тролукова Е.Н., Уварова Е.В. Особенности физического развития и полового созревания девочек, проживающих в экстремальных природно-климатических условиях Республики Саха (Якутия). *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2012; 1: 76-88. [Trolukova A.N., Trolukova E.N., Uvarova E.V. Features of physical development and puberty of girls living in extreme climatic conditions of the Republic of Sakha (Yakutia). *Reproductive health of children and adolescents.* 2012; 1: 76-88. (in Russian)]
14. Гладкая В.С., Грицинская В.Л. Характеристика полового развития девочек-подростков коренного и пришлого населения Республики Хакасия. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2015; 2: 58-62. [Gladkaya V.S., Gritinskaya V.L. Characteristics of the sexual development of adolescent girls of the indigenous and alien population of the Republic of Khakassia. *Reproductive health of children and adolescents.* 2015; 2: 58-62. (in Russian)]

15. Артымук Н.В., Апыхтина Н.А. Мониторинг репродуктивного здоровья девочек-подростков Кемеровской области. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2017; 6: 13-21. [Artyumuk N.V., Apykhtina N.A. Monitoring the reproductive health of adolescent girls in the Kemerovo region. Reproductive health of children and adolescents. 2017; 6: 13-21. (in Russian)]
16. Грицинская В.Л., Мамедова С.М., Никитина И.Л. Показатели физического и полового развития девочек пубертатного возраста в Санкт-Петербурге. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2017; 6: 22-9. [Gritinskaya V.L., Mamedova S.M., Nikitina I.L. Indicators of physical and sexual development of girls of puberty in St. Petersburg. Reproductive health of children and adolescents. 2017; 6: 22-9. (in Russian)]
17. Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Медведева Н.Н. Соматометрические аспекты полового развития девочек коренного и пришлого населения Республики Хакасии. Акушерство и гинекология. 2018; 1: 102-6. [Gladkaya V.S., Gritinskaya V.L., Medvedeva N.N. Somatometric aspects of the sexual development of girls of the indigenous and alien population of the Republic of Khakassia. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; 1: 102-6. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.1.102-106>
18. Horikoshi M., Day F.R., Akiyama M., Hirata M., Kamatani Y., Matsuda K. et al. Elucidating the genetic architecture of reproductive ageing in the Japanese population. Nat. Commun. 2018; 9: 1977. doi: 10.1038/s41467-018-04398-z.
19. Zhu J., Kusa T.O., Chan Y.M. Genetics of pubertal timing. Curr. Opin. Pediatr. 2018; 30(4): 532-40. doi: 10.1097/MOP.0000000000000642.
20. Ong K.K., Elks C.E., Li S., Zhao J.H., Luan J., Andersen L.B. et al. Genetic variation in LIN28B is associated with the timing of puberty. Nat. Genet. 2009; 41(6): 729-33.
21. He C., Kraft P., Chen C., Buring J.E., Parè G., Hankinson S.E. et al. Genome-wide association studies identify novel loci associated with age at menarche and age at natural menopause. Nat. Genet. 2009; 41(6): 724-8. doi: 10.1038/ng.385.
22. Sulem P., Gudbjartsson D.F., Rafnar T., Holm H., Olafsdottir E.J., Olafsdottir G.H. et al. Genome-wide association study identifies sequence variants on 6q21 associated with age at menarche. Nat. Genet. 2009; 41(6): 734-8.
23. Perry J.R.B., Stolk L., Franceschini N., Lunetta K.L., Zhai G., McArdle P.F. et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies two loci influencing age at menarche. Nat. Genet. 2009; 41(6): 648-50.
24. Demerath E.W., Liu C.-T., Franceschini N., Chen G., Palmer J.R., Smith E.N. et al. Genome-wide association study of age at menarche in African-American women. Hum. Mol. Genet. 2013; 22(16): 3329-46. doi: 10.1093/hmg/ddt181.
25. Elks C.E., Perry J.R.B., Sulem P., Chasman D.I., Franceschini N., He C. et al. Thirty new loci for age at menarche identified by a meta-analysis of genome-wide association studies. Nat. Genet. 2010; 42(12): 1077-85.
26. Perry J.R., Day F., Elks C.E., Sulem P., Thompson D. J., Ferreira T. et al. Parent-of-origin specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. Nature. 2014; 514(7520): 92-7. doi: 10.1038/nature13545.
27. Carty C.L., Spencer K.L., Setiawan V.W., Fernandez-Rhodes L., Malinowski J., Buyske S. et al. Replication of genetic loci for ages at menarche and menopause in the multi-ethnic Population Architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) study. Hum. Reprod. 2013; 28(6): 1695-706. doi: 10.1093/humrep/det071.
28. He C., Kraft P., Buring J.E., Chen C., Hankinson S.E., Parè G. et al. A large-scale candidate-gene association study of age at menarche and age at natural menopause. Hum. Genet. 2010; 128(5): 515-27.
29. Pyun J.A., Kim S., Cho N.H., Koh J., Lee J.Y., Shin C. Genome-wide association studies and epistasis analyses of candidate genes related to age at menarche and age at natural menopause in a Korean population. Menopause. 2014; 21(5): 522-9. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a433f7.
30. Yermachenko A., Dvornyk V. UGT2B4 previously implicated in the risk of breast cancer is associated with menarche timing in Ukrainian females. Gene. 2016; 590(1): 85-9.
31. Рудых Н.А., Сиrotина С.С. Генетические соотношения русских и украинских популяций Белгородской области. Научный результат. Медицина и фармация. 2015; 1(3): 72-9. [Rudyh N.A., Sirotina S.S. Genetic interrelations of Russian and Ukrainian populations of Belgorod region]. Research Result. Medicine and Pharmacy. 2015;1(3):72-79. (in Russian)]. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-72-79
32. Пономаренко И.В. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях. Научный результат. Медицина и фармация. 2018; 4(2): 40-54. [Ponomarenko I.V. Selection of polymorphic loci for association analysis in genetic-epidemiological studies. Research Result. Medicine and Pharmacy. 2018;4(2):40-54. (in Russian)]. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5
33. The GTEx Consortium. Genetic effects on gene expression across human tissues. Nature. 2017; 550(7675): 204-13.
34. Cousminer D.L., Berry D.J., Timpson N.J., Ang W., Thiering E., Byrne E.M. et al. Genome-wide association and longitudinal analyses reveal genetic loci linking pubertal height growth, pubertal timing and childhood adiposity. Hum. Mol. Genet. 2013; 22(13): 2735-47. doi: 10.1093/hmg/ddt104.
35. Ong K.K., Elks C.E., Wills A.K., Wong A., Wareham N.J., Loos R.J.F. et al. Associations between the pubertal timing-related variant in LIN28B and BMI vary across the life course. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 96(1): E125-9. doi: 10.1210/jc.2010-0941.
36. Plant T.M. Neuroendocrine control of the onset of puberty. Front. Neuroendocrinol. 2015; 38: 73-88. doi: 10.1016/j.yfme.2015.04.002.
37. Tsalikas J., Romer-Seibert J. LIN28: roles and regulation in development and beyond. Development. 2015; 142(14): 2397-404. doi: 10.1242/dev.117580.
38. Balzeau J., Menezes M.R., Cao S., Hagan J.P. The LIN28/let-7 pathway in cancer Front. Genet. 2017; 8: 31. doi: 10.3389/fgene.2017.00031.
39. Zhu H., Shah S., Shyh-chang N., Shinoda G., Einhorn W.S., Viswanathan S.R. et al. Lin28a transgenic mice manifest size and puberty phenotypes identified in human genetic association studies. Nat. Genet. 2010; 42(7): 626-30.
40. Abreu A.P., Kaiser U.B. Pubertal development and regulation. Lancet Diabet. Endocrinol. 2016; 4(3): 254-64. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00418-0.
41. Демакова Н.А. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. Научный результат. Медицина и фармация. 2018; 4(2): 26-39. [Demakova N.A. Molecular and genetic characteristics of patients with hyperplasia and endometrial polyps. Research Result. Medicine and Pharmacy. 2018;4(2):26-39. (in Russian)]. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4
42. Радзинский В.Е., Алтухова О.Б. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018; 4(3): 21-30. [Radzinsky V.E., Altuchova O.B. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. Research Results in Biomedicine. 2018;4(3):21-30. (in Russian)]. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3

Поступила 21.02.2018

Принята в печать 02.03.2018

Received 21.02.2018

Accepted 02.03.2018

Сведения об авторах:

Пonomarenko Ирина Васильевна, к.м.н. доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Адрес: 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85. Телефон: 8 (4722) 30-13-83. E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

Решетников Евгений Александрович, к.б.н. доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Адрес: 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85. Телефон: 8 (4722) 30-13-83. E-mail: reshetnikov@bsu.edu.ru.

Полоников Алексей Валерьевич, д.м.н., профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии. ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. Телефон 8 (4712) 58-81-47. E-mail: polonikovav@kursksmu.net.
Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Адрес: 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85. Телефон: 8 (4722) 30-13-83. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. <http://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.

About the authors:

Ponomarenko, Irina V., MD, associate professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str. 85. Tel.: +74722301383. E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.
Reshetnikov, Evgeny A., MD, associate professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str. 85. Tel.: +74722301383. E-mail: reshetnikov@bsu.edu.ru.
Polonikov, Alexey V., MD, professor, head of the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 305041, Russia, Kursk, K. Marx str. 3. Tel.: +74712588147. E-mail: polonikovav@kursksmu.net.
Churnosov, Mikhail I., MD, professor, head of the Department of Biomedical Disciplines Medical Faculty, Belgorod State National Research University, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str. 85. Tel.: +74722301383. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. <http://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.