

© Коллектив авторов, 2017

УДК 618.14

DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-68-73

Оценка генов-кандидатов в развитии сочетания гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки

И.В. Пономаренко, М.И. Чурносков

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Цель: биоинформатическое исследование вовлеченности шести генетических полиморфизмов (rs1782507, rs555621, rs7753051, rs887912, rs6732220, rs4986938) в формирование сочетания гиперпластических процессов эндометрия с миомой матки у женщин Центрального региона России. **Материалы и методы:** группу исследования составили 1151 человек, из них 170 пациенток, имеющих сочетание миомы матки с гиперпластическими процессами эндометрия, и 981 женщина контрольной группы без пролиферативных заболеваний органов малого таза. Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из цельной венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Анализ изучаемых полиморфизмов осуществляли методом детекции Taq-Map зондов с помощью real-time ПЦР. **Результаты:** факторами риска развития сочетания гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки являются комбинации молекулярно-генетических маркеров С rs6732220, А rs4986938 и G rs887912 (OR=1,70), С rs6732220, А rs555621, G rs887912 (OR=1,53) и С rs1782507 с Т rs7753051 и G rs887912 (OR=1,40). **Выводы:** Полученные данные свидетельствуют о значимом вкладе сочетаний полиморфных вариантов rs1782507, rs555621, rs7753051, rs887912, rs6732220 и rs4986938 в формирование сочетания гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки среди женщин Центрального региона России.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, сочетанная патология, генетический полиморфизм.

Для цитирования: Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Оценка генов-кандидатов в развитии сочетания гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):68-73. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-68-73

Контактное лицо: Пономаренко Ирина Васильевна, ponomarenko_i@bsu.edu.ru.

Estimation of candidate genes in the development of a combination of endometrial hyperplasia and uterine fibroids

I.V. Ponomarenko, M.I. Churnosov

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Objective: the study of bioinformatics by six genetic polymorphisms (rs1782507, rs555621, rs7753051, rs887912, rs6732220, rs4986938) in the formation of a combination of endometrial hyperplasia with uterine myoma in women in the Central region of Russia. **Materials and methods:** the study group consisted of 1151 employees, including 170 patients with a combination of uterine fibroids with endometrial hyperplastic processes and 981 women in the control group without proliferative diseases of the pelvic organs. Material for the study were DNA samples isolated from venous blood by phenol-chloroform extraction. Analysis of the investigated polymorphisms was carried out by the detection ATK-man probes using real-time PCR. **Results:** risk factors for the development of a combination of endometrial hyperplasia and uterine fibroids combination of molecular genetic markers with rs6732220, and rs4986938 and G rs887912 (OR = 1.70), with rs6732220 and rs555621, g rs887912 (OR = 1.53) and C rs1782507 T rs7753051 and rs887912 G (OR = 1.40). **Conclusion:** the obtained data testify to the significant contribution of combinations of polymorphic variants rs1782507, rs555621, rs7753051, rs887912, rs6732220 and rs4986938 to the formation of a combination of endometrial hyperplasia and uterine fibroids among women in the Central region of Russia.

Key words: hyperplastic processes of endometrium, uterine myoma, concomitant pathology, genetic polymorphism.

For citation: Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Estimation of candidate genes in the development of a combination of endometrial hyperplasia and uterine fibroids. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):68-73. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-68-73

Corresponding author: Irina Vasilyevna Ponomarenko, ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Введение

В структуре гинекологических заболеваний гиперпластические процессы эндометрия занимают лидирующее место и составляют 10-50% [1]. Гиперплазия эндометрия — патологический процесс, затрагивающий эпителиальный и стромальный компоненты эндометрия и проявляющийся увеличением общего числа желез [2]. Атипичная гиперплазия эндометрия является предраковым состоянием и может обуславливать развитие рака эндометрия в 15-45% случаев [3]. Риск развития рака эндометрия у женщин значительно увеличивается с возрастом и составляет от 5 до 10% [4, 5].

Миома матки представляет собой доброкачественную моноклональную опухоль из гладкомышечных клеток миометрия. Распространенность появления миомы матки колеблется от 5 до 65% в зависимости от возраста, этнической принадлежности, географического региона и метода диагностики [6]. Согласно данным литературы, миома матки чаще всего наблюдается у женщин репродуктивного возраста (около 40%) [7], а частота появления достигает пика к 50 годам [8]. По различным данным, оперативные вмешательства проводятся у 25-50% женщин с диагнозом миома матки [6].

Согласно литературным данным, сочетание гиперплазии эндометрия с миомой матки встречается у 30-35% пациенток, что обусловлено общностью этиологии, факторов риска и ключевых патогенетических звеньев [9]. К общеизвестным факторам риска развития пролиферативных заболеваний матки относят возраст, раннее менархе, поздняя менопауза, отсутствие беременности в анамнезе, ожирение, сахарный диабет, отягощенный семейный анамнез, образ жизни и др. [10, 11]. Ведущее значение в этиопатогенезе гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки отводится избыточной эстрогенной стимуляции, гормон-независимой пролиферации, воспалению, снижению апоптозу, патологическому неоангиогенезу, а также цитогенетическим нарушениям [10, 11].

Сочетанное развитие данных заболеваний имеет большое клиническое значение, поскольку создает значительные трудности при постановке диагноза и выборе наиболее эффективного метода лечения. Кроме того, приводит к снижению качества жизни женщины.

В настоящее время известно, что полиморфизмы ряда генов имеют важное значение в формировании предрасположенности к развитию гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки [12-15]. Вместе с тем, результаты работ, посвященных изучению роли генов-кандидатов в формировании гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки, не однозначны в разных популяциях.

Цель исследования — биоинформатическое исследование вовлеченности шести генетических полиморфизмов (rs1782507, rs555621, rs7753051, rs887912, rs6732220, rs4986938) в формирование сочетания гиперпластических процессов эндометрия с миомой матки у женщин Центрального региона России.

Материалы и методы

При проведении настоящего исследования группу исследования составили 1151 человек, из группы 947

больных с различными гиперпластическими процессами матки были отобраны пациентки, имеющие сочетание миомы матки с гиперпластическими процессами эндометрия (n=170). Формирование выборки осуществлялось на базе гинекологического отделения перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Пациенткам с сочетанием миомы матки и гиперпластических процессов эндометрия было проведено клиническое, клинико-лабораторное обследование, выполнялось ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопия с последующим прицельным диагностическим выскабливанием полости матки и гистологическим исследованием соскоба. Все больные подписали информированное согласие о включении в исследование и использовании полученных данных. В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации. В контрольную группу были включены 981 женщина без пролиферативных заболеваний органов малого таза.

Всем больным миомой матки и гиперпластическими процессами эндометрия проводилось типирование шести молекулярно-генетических маркеров rs1782507 *FSHB*, rs555621 *FSHB*, rs7753051 *IGF2R*, rs887912 *FLJ30838*, rs6732220 *FSHR*, rs4986938 *ESR2*. Выбор данных полиморфных маркеров для исследования обусловлен их значимым регуляторным и экспрессионным потенциалом и важным этиопатогенетическим значением этих генов для гиперпластических заболеваний матки [16].

Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 8-9 мл, взятая из локтевой вены пробанда. Выделение геномной ДНК из периферической крови проведено методом фенольно-хлороформной экстракции [17]. Анализ исследуемых локусов осуществлялся методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов «STATISTICA for Windows 6.0» и «Microsoft Excel 2007». Для анализа соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга, использован критерий χ^2 .

Биоинформатическое исследование проведено с помощью программного обеспечения APSampler, использующего метод Монте-Карло марковских цепей и байесовскую непараметрическую статистику [18].

Результаты

Были исследованы 170 больных с сочетанием миомы матки и гиперпластических процессов эндометрия и 981 женщина контрольной группы. Основные характеристики исследуемых групп больных и контроля представлены в таблице 1. Группа контроля полностью сопоставима с выборкой больных, имеющих сочетание миомы матки с гиперпластическими процессами эндометрия, по возрастному показателю, национальности и месту рождения.

Анализ распределения изучаемых полиморфных маркеров генов-кандидатов (табл. 2) показал, что для всех изученных локусов в группе больных с сочетанием миомы

Таблица/ Table 1

Медико-биологические характеристики пациенток, имеющих сочетание гиперпластических процессов эндометрия с миомой матки, и контрольной группы
Medico-biological characteristics of patients with a combination of hyperplastic endometrial processes with uterine myoma and control group

Показатели / Characteristics	Больные с гиперпластическими процессами эндометрия и миомой матки / Patients with hyperplastic processes of the endometrium and uterine myoma (n=170)	Контрольная группа / Control group (n=981)	P
возраст / age	45,06±8,23	39,94±9,31	>0,05
рост / height	1,66±0,07	1,65±0,06	>0,05
вес / weight	77,09±14,50	69,69±12,49	>0,05
ИМТ / BMI	28,10±5,80	25,69±4,24	>0,05

Таблица / Table 2

Распределение исследуемых генетических полиморфизмов среди пациенток, имеющих сочетание гиперпластических процессов эндометрия с миомой матки, и контроля
The distribution of the studied genetic polymorphisms among patients who have a combination of hyperplastic endometrial processes with uterine myoma and control

SNP	Минорный аллель / Minor allele	Частый аллель / Frequent allele	Распределение генотипов / Distribution of genotypes	Наблюдаемая гетерозиготность / Observed heterozygosity	Ожидаемая гетерозиготность / Expected heterozygosity	P
Больные с гиперпластическими процессами эндометрия и миомой матки / Patients with hyperplastic processes of the endometrium and uterine myoma (n = 170)						
rs6732220	G	C	70/446/632	0,39	0,38	0,49
rs887912	A	G	65/408/620	0,37	0,37	0,93
rs7753051	C	T	89/520/538	0,45	0,42	0,06
rs555621	G	A	169/579/398	0,51	0,48	0,08
rs1782507	C	A	127/554/464	0,48	0,46	0,07
rs4986938	A	G	128/557/462	0,48	0,46	0,10
Контрольная группа / Control group (n = 981)						
rs6732220	G	C	8/67/93	0,40	0,37	0,41
rs887912	A	G	8/60/100	0,36	0,35	1,00
rs7753051	C	T	9/71/88	0,42	0,39	0,33
rs555621	G	A	17/89/64	0,52	0,46	0,10
rs1782507	C	A	20/88/60	0,52	0,47	0,19
rs4986938	A	G	28/84/58	0,49	0,48	0,87

матки и гиперпластических процессов эндометрия, а также в контрольной выборке эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$).

В результате проведенного биоинформатического анализа выявлены достоверные различия в концентрациях сочетания аллелей С rs673220 с А rs4986938 с G rs887912 между больными с сочетанием гиперпласти-

ческих процессов эндометрия и миомы матки (62,87%) и контрольной группой (49,84%). Данная комбинация аллельных вариантов является фактором риска развития гиперплазии эндометрия и миомы матки ($p = 0,001$, $p_{perm} = 0,011$, OR=1,70, 95% CI 1,21-2,39).

Повышенный риск развития у женщин сочетания гиперпластических процессов эндометрия с миомой матки (OR=1,53) также определяется сочетанием трех генети-

ческих факторов С rs6732220 с А rs555621 с G rs887912. Концентрация этой комбинации среди пациенток с гиперплазией эндометрия и миомой матки (81,44%) в 1,10 раза превышает аналогичный показатель контрольной группы (74,10%, $p=0,02$, $p_{perm}=0,043$, 95% CI 1,05-2,33).

Аналогичной направленности различия зарегистрированы и по сочетанию трех молекулярно-генетических маркеров С rs1782507 с Т rs7753051 и G rs887912. Среди больных с сочетанием гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки (59,15%) данная комбинация встречается чаще (в 1,16 раза) по сравнению с контрольной группой (50,87%, $p=0,03$, $p_{perm}=0,045$). Эти данные свидетельствуют о значимом вкладе комбинации полиморфных вариантов генов rs1782507, rs7753051 и rs887912 в формирование сочетания гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки (OR=1,40, 95% CI 1,06-2,03).

Обсуждение

С помощью онлайн сервиса NaploReg (v.4.1.) (<http://compbio.mit.edu/NaploReg>) изучен регуляторный потенциал и влияние на экспрессию генов значимых полиморфизмов, ассоциированных с сочетанием гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки. Генетический полиморфизм rs1782507, находящийся в области 8,7 kb от 5' конца гена *FSHB*, маркирует гистоновые белки в области энхансеров, связан с уровнем экспрессии экзона C11orf46 (зонд 3325064) в коре головного мозга ($p=1,96E-06$) [19]. Полиморфный локус rs1782507 влияет на транскрипционную активность гена *ARL14EP* в надпочечниках ($p=1,01E-05$), слизистой оболочке пищевода ($p=4,37E-07$), гипофизе ($p=4,53E-08$), щитовидной железе ($p=5,58E-07$) [20]. Он имеет существенный регуляторный потенциал – входит в состав пяти мотивов ДНК. При этом аллель С (в составе комбинации повышает риск развития гиперпластических процессов эндотелия и миомы матки) повышает аффинность мотивов ДНК — HDAC2_disc5 (PWM=-9,7), HNF4_disc1 (PWM=9,5), Lmo2-complex_1 (PWM=11,5), TCF12_disc1 (PWM=12), ZEB1_known3 (PWM=11,9). Данный локус ассоциирован с возрастом менархе $p=0,0035$ [21].

Другой значимый полиморфный локус гена *FSHB* — rs555621 — локализован в области 16 kb от 5' конца гена *FSHB* и влияет на транскрипционную активность гена *ARL14EP* в крови ($p=1,25E-10$) [20]. Генетический полиморфизм rs555621 демонстрирует значимый экспрессивный потенциал в лимфобластных клетках ($p=3,65E-13$) [22]. Полиморфный локус rs555621 вовлечен в формирование возраста менархе ($p=0,00018$) [21].

Полиморфный локус rs7753051 локализован в области 473 kb от 3' конца гена *IGF2R*. Он влияет на транскрипционную активность гена *SLC22A1* в подкожной жировой клетчатке ($p=1,66E-05$), жировом висцеральном сальнике ($p=7,31E-06$), ободочной кишке ($p=1,15E-06$), легких ($p=4,94E-10$), скелетной мускулатуре ($p=7,96E-14$), щитовидной железе ($p=1,17E-08$), клетках крови ($p=3,12E-16$) [20], гена *IGF2R* в семенниках ($p=0,46E-06$) [20], а также ассоциирован с уровнем экспрессии гена *LOC729603* в подвздошной кишке ($p=0,0008$) [23]. Генетический полиморфизм rs7753051 входит в состав трех мотивов ДНК. При этом «рисковый» аллель этого локуса — Т — повы-

шает аффинность мотива ДНК — Zfp410 (PWM=0,8). Данный полиморфизм ассоциирован с возрастом менархе $p=0,001$ [22].

Генетический полиморфизм rs6732220, локализованный в интронном участке гена *FHSR*, влияет на транскрипционную активность данного гена в яичках ($p=2,81E-08$). Он вовлечен в формирование возраста менархе ($p=0,0018$) [22].

Высокий регуляторный и экспрессивный потенциал имеет генетический полиморфизм rs887912, находящийся в 12 kb от 3' конца гена *FLJ30838*, маркирует гистоновые белки в области энхансеров. Следует отметить, что аллель G (в составе трех комбинаций повышает риск развития гиперпластических процессов эндотелия и миомы матки) повышает аффинность мотива ДНК – Ноха5_1 (PWM=-0,6), а референсный для него аллель – А связан с повышенной аффинностью мотива Znf143_known1 (PWM=1,0). Этот генетический полиморфизм ассоциирован с индексом массы тела ($p=2E-22$) [24], антропометрическими характеристиками в пубертатном возрасте ($p=1E-10$) [25] и возрастом менархе [26].

Полиморфный локус rs4986938, расположенный в области 3' конца гена *ESR2*, маркирует гистоновые белки в области промоторов в коре головного мозга, клетках крови. Влияет на уровень экспрессии гена *ESR2* в левом желудочке сердца ($p=9,99E-07$), клетках кожи ($p=3,86E-08$) [20] и лимфобластных клетках ($p=3,65E-10$) [22]. Следует отметить, что данный ген наиболее активно экспрессируется в семенниках (RPKM: 1,79±0,27), надпочечниках (RPKM: 1,09±0,28), яичниках (RPKM: 0,60±0,09), лимфатических узлах (RPKM: 0,42±0,21), жировой ткани (RPKM: 0,48±0,04). Данный генетический полиморфизм входит в состав пяти мотивов ДНК. При этом, «рисковый» аллель А повышает аффинность регуляторного мотива CTCF_known1 (PWM=0,6), Pax-6_1 (PWM=11,1), RAR (PWM=0,1). Согласно литературным данным, генетический полиморфизм rs713586 связан с возрастом менархе ($p=0,005$) [27].

Следует отметить, что изучаемые нами генетические полиморфизмы, согласно литературным данным, вовлечены в формирование возраста менархе, и в соответствии с нашими результатами ассоциированы с развитием сочетания гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки.

Заключение

Таким образом, результаты работы позволяют сделать вывод, что факторами риска развития сочетания гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки являются комбинации молекулярно-генетических маркеров С rs6732220, А rs4986938 и G rs887912 (OR=1,70), С rs6732220, А rs555621, G rs887912 (OR=1,53) и С rs1782507 с Т rs7753051 и G rs887912 (OR=1,40) среди женщин Центрального региона России.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Boyraz G., Başaran D., Salman M.C., Özgül N., Yüce K. Does Preoperative Diagnosis of Endometrial Hyperplasia Necessitate Intraoperative Frozen Section Consultation? // *Balkan Med.* – 2016. – V.33(6). – P. 657–661. doi: 10.5152/balkanmedj.2016.151232.
2. Clement N.S., Oliver T.R., Shiwani H., Saner J.R., Mulvaney C.A., Atiomo W. Metformin for endometrial hyperplasia: a Cochrane protocol. // *BMJ Open.* – 2016. – V.6(8). – P. e013385. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013385.
3. Kadirogullari P., Atalay C.R., Ozdemir O., Erkan M. Sari Prevalence of Co-existing Endometrial Carcinoma in Patients with Preoperative Diagnosis of Endometrial Hyperplasia. // *Clin. Diagn. Res.* – 2015. – V.9(10). – P. QC10–QC14. doi: 10.7860/JCDR/2015/12484.6618.
4. Kim M.-J., Kim J.-J., Kim S.M. Endometrial evaluation with transvaginal ultrasonography for the screening of endometrial hyperplasia or cancer in premenopausal and perimenopausal women. // *Obstet Gynecol Sci.* – 2016. – V.59(3). – P. 192–200. doi: 10.5468/ogs.2016.59.3.192.
5. Yuk J.-S. The incidence rates of endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a four-year population-based study. // *Peer.* – 2016. – V.4. – e2374. doi: 10.7717/peerj.2374.
6. Gurusamy K.S., Vaughan J., Fraser I.S., Best L.M., Richards T. Medical Therapies for Uterine Fibroids – A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. // *PLoS One.* – 2016. – V.11(2). – e0149631. doi: 10.1371/journal.pone.0149631.
7. Khan A.T., Shehmar M., Gupta J.K. Uterine fibroids: current perspectives. // *Womens Health.* – 2014. – V.6. – P.95–114. doi: 10.2147/IJWH.S51083.
8. Zimmermann A., Bernuit D., Gerlinger C., Schaefer M., Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. // *BMC Womens Health.* – 2012. – V.12. – P.6. doi: 10.1186/1472-6874-12-6.
9. Tan N., Clure T.D., Tarnay C., Johnson M.T., Lu D., Raman S.S. Women seeking second opinion for symptomatic uterine leiomyoma: role of comprehensive fibroid center. // *Ther Ultrasound.* – 2014. – V.2. – P.3. doi: 10.1186/2050-5736-2-3.
10. Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. // *J Gynecol Oncol.* – 2016. – V.27(1). – P.e8. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e8.
11. Segars J.H., Parrott E.C., Nagel J.D., Guo X.C., Gao X., Birnbaum L.S. et al. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. // *Hum Reprod Update.* – 2014. – V.20(3). – P. 309–333. doi: 10.1093/humupd/dmt058.
12. Edwards T.L., Michels K.A., Hartmann K.E., Digna R. BET1L and TNRC6B associate with uterine fibroid risk among European Americans. // *Hum Genet.* – 2013. – V.132(8). – P. 943–953. doi: 10.1007/s00439-013-1306-3.
13. Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Golovchenko O.V., Orlova V.S., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Genetic factors of hysterosomyoma. // *Research Journal of Medical Sciences.* – 2015. – V.9 (4). – P. 182–185.
14. Orbo A., Arnes M., Vereide A.B., Straume B. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel impregnated intrauterine system or oral progestogens. // *BJOG.* – 2016. – V.123(9). – P. 1512–1519. doi: 10.1111/1471-0528.12499.
15. O'Hara A.J. The genomics and genetics of endometrial cancer. // *Adv. Genomics. Genet.* – 2012. – V.2. – P. 33–47. doi: 10.2147/AGG.S28953.
16. Commandeur A.E., Styer A.K., Teixeira J.M. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth. // *Hum Reprod Update.* – 2015. – V.21(5). – P. 593–615. doi: 10.1093/humupd/dmv030.
17. Mathew C.G. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA. // *Methods. Mol. Biol.* – 1985;2:31–34.
18. Favorov A., Lvovs D., Speier W. Onion Tree XML: A Format to Exchange Gene-Related Probabilities. // *Biomol. Struct. Dyn.*

17. Mathew C.G. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA // *Methods. Mol. Biol.* – 1985. – V.2. – P. 31-34.
18. Favorov A., Lvovs D., Speier W. Onion Tree XML: A Format to Exchange Gene-Related Probabilities. // *Biomol. Struct. Dyn.* – 2011. – Vol. 29(2). – P. 417-423. doi: 10.1080/073911011010524994
19. Heinzen E.L., Ge D., Cronin K.D., Maia J.M., Shianna K.V., Gabriel W.N., et al. Tissue-specific genetic control of splicing: implications for the study of complex traits. // *PLoS Biol.* – 2008. – V.6(12). – e1. doi: 10.1371/journal.pbio.1000001.
20. Ardlie K.G., Deluca D.S., Segrè A.V., Sullivan T.J., Young T.R., et al. Human genomics. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) pilot analysis: multitissue gene regulation in humans. // *Science.* – 2015. – V.348(6235). – P.648-60. doi: 10.1126/science.1262110.
21. He C, Kraft P, Chasman D. I., Buring J. E., Chen C., Hankinson S. E. A large-scale candidate-gene association study of age at menarche and age at natural menopause. // *Hum Genet.* – 2010. – V.128(5). – P.515–527. doi:10.1007/s00439-010-0878-4.
22. Lappalainen T, Sammeth M., Friedländer M.R., Hoen P.A., Monlong J, Rivas M.A., et al. Transcriptome and genome sequencing uncovers functional variation in humans. // *Nature.* – 2013. – V.501(7468). – P.506-11. doi: 10.1038/nature12531.
23. Kabachiev B., Silverberg M.S. Expression quantitative trait loci analysis identifies associations between genotype and gene expression in human intestine. // *Gastroenterology.* – 2013. – V.144(7). – P.1488-96. doi: 10.1053/j.gastro.2013.03.001.
24. Speliotes E.K., Willer C.J., Berndt S.I., Monda K.L., Thorleifsson G., Jackson, A.U., et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. // *Nat Genet.* – 2010. – V.42(11). – P. 937-48. doi:10.1038/ng.686.
25. Berndt S.I., Gustafsson S., Mägi R., Ganna A., Wheeler E., Feitosa M.F., et al. Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. // *Nat Genet.* – 2013. – 45(5). – P. 501-512. doi: 10.1038/ng.2606.
26. Fernandez-Rhodes L., Demerath E.W., Cousminer D.L., Tao R., Dreyfus J.G., Esko T., et al. Association of Adiposity Genetic Variants With Menarche Timing in 92,105 Women of European Descent. // *American Journal of Epidemiology.* – 2013. – P. 1-10. doi: 10.1093/aje/kws473.
27. Stavrou I., Zois C., Chatzikiyiakidou A., Georgiou I., Tsatsoulis A. Combined estrogen receptor and estrogen receptor genotypes influence the age of menarche. // *Human Reproduction.* – 2006. – V.21(2). – P. 554–557. doi: 10.1093/humrep/dei326.
- 2011;29(2):417-423. doi: 10.1080/073911011010524994.
19. Heinzen EL, Ge D, Cronin KD, Maia JM, Shianna KV, Gabriel WN, et al. Tissue-specific genetic control of splicing: implications for the study of complex traits. *PLoS Biol.* 2008;6(12):e1. doi: 10.1371/journal.pbio.1000001.
20. Ardlie KG, Deluca DS, Segrè AV, Sullivan TJ, Young TR, et al. Human genomics. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) pilot analysis: multitissue gene regulation in humans. *Science.* 2015; 348(6235):648-60. doi: 10.1126/science.1262110.
21. He C, Kraft P, Chasman DI, Buring JE, Chen C, Hankinson SE. A large-scale candidate-gene association study of age at menarche and age at natural menopause. *Hum Genet.* 2010;128(5):515–527. doi:10.1007/s00439-010-0878-4.
22. Lappalainen T, Sammeth M, Friedländer MR, Hoen PA, Monlong J, Rivas MA, et al. Transcriptome and genome sequencing uncovers functional variation in humans. *Nature.* 2013;501(7468):506-11. doi: 10.1038/nature12531.
23. Kabachiev B, Silverberg MS. Expression quantitative trait loci analysis identifies associations between genotype and gene expression in human intestine. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1488-96. doi: 10.1053/j.gastro.2013.03.001
24. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* 2010;42(11):937-48. doi:10.1038/ng.686.
25. Berndt SI, Gustafsson S, Mägi R, Ganna A, Wheeler E, Feitosa MF, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. *Nat Genet.* 2013;45(5):501-512. doi: 10.1038/ng.2606.
26. Fernandez-Rhodes L, Demerath EW, Cousminer DL, Tao R, Dreyfus JG, Esko T, et al. Association of Adiposity Genetic Variants With Menarche Timing in 92,105 Women of European Descent. *American Journal of Epidemiology.* 2013;1-10. doi:10.1093/aje/kws473.
27. Stavrou I, Zois C, Chatzikiyiakidou A, Georgiou I, Tsatsoulis A. Combined estrogen receptor and estrogen receptor genotypes influence the age of menarche. *Human Reproduction.* 2006;21(2):554–557, 2006. doi:10.1093/humrep/dei326.

Информация об авторе

Пономаренко Ирина Васильевна, к.м.н, доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел. 8(4722)30-13-83. E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел. 8(4722)30-13-83. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. <http://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.

Information about the author

Irina V. Ponomarenko, MD, associate professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University. 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia. Phone 8 (4722) 30-13-83. E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

Mikhail I. Churnosov, MD, Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines Medical Faculty, Belgorod State National Research University. 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia. Phone 8(4722)30-13-83. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. <http://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.

Получено / Received 30.05.2017

Принято к печати / Accepted: 06.10.2017