



Полиморфные локусы гена *ESR1* ассоциированы с риском развития преэклампсии с задержкой роста плода

О.В. Головченко, М.Ю. Абрамова, И.В. Пономаренко, М.И. Чурносков

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»;
Россия, 308007 Белгород, ул. Победы, д. 85

Для контактов: Михаил Иванович Чурносков, e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Резюме

Цель исследования: провести анализ ассоциации полиморфных локусов rs2234693, rs9340799 и rs3798577 гена *ESR1* с развитием преэклампсии (ПЭ) с задержкой роста плода (ЗРП).

Материалы и методы. Настоящее исследование выполнено на выборке из 400 женщин: 76 беременных с ПЭ и ЗРП и 324 с физиологическим течением беременности. Проведено генотипирование трех полиморфных локусов гена *ESR1* (rs2234693, rs9340799 и rs3798577). Функциональные эффекты полиморфных локусов оценивались с использованием онлайн программ HaploReg (эпигенетические эффекты) и GTEx Portal (связь с экспрессией генов).

Результаты. Развитие ПЭ и ЗРП ассоциировано с аллелем G и генотипом GG rs9340799 гена *ESR1* ($OR = 1,38$; $p_{perm} = 0,04$ и $OR = 2,00$; $p_{perm} = 0,04$ соответственно), аллелем T rs3798577 гена *ESR1* ($OR = 1,46$; $p_{perm} = 0,01$) и гаплотипом TG полиморфных локусов rs2234693–rs9340799 гена *ESR1* ($OR = 2,08$; $p_{perm} = 0,009$). Полиморфные локусы rs2234693, rs9340799 и rs3798577 гена *ESR1* имеют важное функциональное значение в организме – находятся в эволюционно консервативном регионе ДНК, влияют на аффинность регуляторных мотивов ДНК к 8 факторам транскрипции и экспрессию гена *ESR1* в щитовидной железе, расположены в регионе промоторов и энхансеров, регионе гиперчувствительности к ДНКазе 1 в различных органах и тканях, имеющих важное патогенетическое значение для развития ПЭ и ЗРП.

Заключение. Полиморфные локусы rs2234693, rs9340799 и rs3798577 гена *ESR1* ассоциированы с развитием ПЭ и ЗРП.

Ключевые слова: задержка роста плода, преэклампсия, однонуклеотидный полиморфизм, *ESR1*, ассоциации

Для цитирования: Головченко О.В., Абрамова М.Ю., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Полиморфные локусы гена *ESR1* ассоциированы с риском развития преэклампсии с задержкой роста плода. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(6):583–591. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.187>.

Polymorphic loci of the *ESR1* gene are associated with the risk of developing preeclampsia with fetal growth retardation

Oleg V. Golovchenko, Maria Yu. Abramova, Irina V. Ponomarenko, Mikhail I. Churnosov

Belgorod State National Research University; 85 Pobedy Str., Belgorod 308007, Russia

Corresponding author: Mikhail I. Churnosov, e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Abstract

Aim: to analyze the association of the *ESR1* gene polymorphic loci rs2234693, rs9340799, and rs3798577 with developing preeclampsia (PE) with fetal growth retardation (FGR).

Materials and Methods. The study was performed while analyzing a sample of 400 women: 76 pregnant women with PE and FGR and 324 with a physiological course of pregnancy. Three polymorphic loci of the *ESR1* gene (rs2234693, rs9340799, and rs3798577) were genotyped. Functional effects of polymorphic loci were evaluated by using the online programs HaploReg (epigenetic effects) and GTEx Portal (relation to gene expression).

Results. The development of PE and FGR is associated with the G allele and GG genotype rs9340799 of the *ESR1* gene ($OR = 1.38$; $p_{perm} = 0.04$ and $OR = 2.00$; $p_{perm} = 0.04$, respectively), the T allele rs3798577 of the *ESR1* gene ($OR = 1.46$; $p_{perm} = 0.01$), and the TG haplotype of the polymorphic loci rs2234693–rs9340799 of the *ESR1* gene ($OR = 2.08$; $p_{perm} = 0.009$). Polymorphic loci rs2234693, rs9340799 *ESR1* gene and rs3798577 have an important functional significance in human body being located in the

evolutionarily conserved DNA region, affect affinity of regulatory DNA motifs to the eight transcription factors as well as *ESR1* gene expression in the thyroid gland, which are positioned in the promoter and enhancer region, DNase 1 hypersensitivity motif within diverse organs and tissues, and display an important pathogenetic effect for development of PE and FGR.

Conclusion. Polymorphic loci rs2234693, rs9340799 and rs3798577 of the *ESR1* gene are associated with developing PE and FGR.

Keywords: fetal growth retardation, preeclampsia, single-nucleotide polymorphism, *ESR1*, association

For citation: Golovchenko O.V., Abramova M.Yu., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Polymorphic loci of the *ESR1* gene are associated with the risk of developing preeclampsia with fetal growth retardation. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(6):583–591. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.187>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Одними из наиболее распространенных осложнений беременности, являются плацентарная недостаточность и преэклампсия (ПЭ), нередко встречающиеся совместно и приводящие к задержке роста плода (ЗРП).
- ▶ ЗРП имеет высокую распространенность, является известным фактором высокого риска перинатальной заболеваемости и смертности, а также связана с риском развития различных заболеваний во взрослой жизни индивидуума
- ▶ Важное значение в развитии ПЭ и ЗРП отводится генетическим факторам. Считается, что формирование веса новорожденного на 40 % определяется наследственностью, а 60 % связано с внешнесредовыми воздействиями.

Что нового дает статья?

- ▶ Генетическими факторами риска развития ПЭ и ЗРП являются гаплотип TG полиморфных локусов rs2234693–rs9340799 гена *ESR1*, а также аллели T rs3798577 и G rs9340799 гена *ESR1*.
- ▶ Показано, что полиморфные локусы rs2234693, rs9340799 и rs3798577 гена *ESR1* характеризуются значимыми регуляторными эффектами в организме (влияют на аффинность регуляторных мотивов ДНК в 8 факторах транскрипции, связаны с экспрессией гена *ESR1* в щитовидной железе и др.).

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Полученные данные о молекулярно-генетических факторах риска ПЭ и ЗРП могут быть использованы для формирования среди женщин в период прегравидарной подготовки группы повышенного риска развития этих осложнений беременности.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Placental insufficiency and preeclampsia (PE) often co-exist represent the most common pregnancy complications and result in fetal growth retardation (FGR).
- ▶ FGR has a high prevalence, being a recognized high-risk factor for perinatal morbidity and mortality, and associated with the risk of developing various diseases in an individual adult life.
- ▶ Genetic factors play an important role in the development of PE and FGR. It is believed that the formation of a neonate body weight is accounted for by 40 % with heredity, whereas by 60 % it is associated with external environmental impacts.

What are the new findings?

- ▶ Genetic risk factors for developing PE and FGR are presented by the TG haplotype of polymorphic loci rs2234693–rs9340799 within the *ESR1* gene, as well as its alleles T rs3798577 and G rs9340799.
- ▶ It is shown that polymorphic loci rs2234693, rs9340799 and rs3798577 of the *ESR1* gene are characterized by meaningful regulatory effects in human body (affect the affinity of regulatory DNA motifs in the eight transcription factors, being associated with the *ESR1* gene expression in the thyroid gland, etc.).

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The data obtained on the molecular and genetic risk factors for developing PE and FGR can be used to build up a cohort of women with increased risk of developing such pregnancy complications during pregravidar training.

Введение / Introduction

Одними из наиболее распространенных осложнений беременности, связанных с метаболическими и гемодинамическими расстройствами в системе «мать–плацента–плод», являются плацентарная недостаточность и преэклампсия (ПЭ) [1]. Нередко данные осложнения беременности встречаются совместно, и результатом этого может являться развитие задержки роста плода (ЗРП) [1, 2]. Под ЗРП понимается недостаточное достижение плодом показателей массы и роста в соответствии с гестационным сроком

с учетом пола и этнической принадлежности [3]. ЗРП имеет высокую распространенность и может затрагивать до 10 % беременностей [4]. ЗРП является известным фактором высокого риска перинатальной заболеваемости и смертности. Литературные данные свидетельствуют о важной роли ЗРП в развитии перинатальной асфиксии, респираторного дистресс-синдрома, меконияльной аспирации, некротизирующего энтероколита и др. [5]. Имеются убедительные доказательства связи между ЗРП и риском развития различных заболеваний во взрослой жизни индиви-

дуума: болезни сердечно-сосудистой системы, заболевания, связанные с нарушением обмена липидов (дислипидемия, ожирение), углеводов (сахарный диабет 2-го типа) и др. [4, 6].

Согласно современным представлениям, ЗРП имеет многофакторную природу, в ее формирование вовлечены различные факторы: материнский (сосудистые заболевания, недостаток питания, токсические влияния, воздействие гипоксии и др.), плацентарный (морфофункциональные нарушения, изменение метилирования генов и профиля экспрессии микро-РНК в плаценте и др.), фетальный (генетические аномалии) [1, 4, 7, 8, 9]. Важное значение в развитии ЗРП отводится генетическим факторам [10, 11]. Считается, что формирование веса новорожденного на 40 % определяется наследственностью, а 60 % связано с внешнесредовыми воздействиями [4]. Следует отметить, что проведенные к настоящему времени молекулярно-генетические исследования ЗРП не дали однозначного ответа о роли рассматриваемых полиморфных локусов различных групп генов-кандидатов в формировании ЗРП. Это диктует необходимость продолжения исследований молекулярно-генетических детерминант ЗРП.

Цель исследования: провести анализ ассоциации полиморфных локусов rs2234693, rs9340799 и rs3798577 гена *ESR1* с развитием ПЭ с задержкой роста плода ЗРП.

Материалы и методы / Materials and Methods

Настоящее проспективное сравнительное исследование выполнено на выборке из 400 женщин: 76 беременных с ПЭ и ЗРП (средний возраст – $27,39 \pm 5,22$ лет) и 324 женщин контрольной группы с физиологическим течением беременности (средний возраст – $26,17 \pm 4,98$; $p > 0,05$). При диагностике ПЭ учитывалось наличие артериальной гипертензии, протеинурии и генерализованных отеков. Несоответствие расчетного веса плода (ниже 10-го процентиля для рассматриваемого гестационного возраста) являлось основанием для диагностики ЗРП. Выборки для исследования были сформированы в 2008–2015 гг. в перинатальном центре ОГБУЗ «Белгородская ОКБ Святителя Иоасафа».

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: срок гестации – 37–40 нед включительно; одноплодная беременность; информированное согласие беременной на участие в исследовании; русская национальность; место рождения и проживания в Центрально-Черноземном регионе России; отсутствие родства между участниками исследования [12].

Критерии исключения: срок гестации – менее 37 нед и более 40 нед; многоплодная беременность;

другая патология беременности (изолированные формы ПЭ и ЗРП, наличие различных аномалий прикрепления и расположения плаценты, резус-конфликт); врожденные пороки развития у плода; заболевания матки (миома матки, аномалии развития); наличие тяжелой соматической патологии (сахарный диабет и др.); нерусская национальность; место рождения и/или проживания не в Центрально-Черноземном регионе России; наличие родства между участниками исследования; отказ беременной от участия в исследовании.

Этические аспекты / Ethical aspects

При проведении исследования, одобренного этическим комитетом медицинского института НИУ БелГУ (протокол № 2 от 13.02.2008), выполнялись стандарты надлежащей клинической практики и принципы Хельсинкской декларации. От всех индивидуумов, включенных в исследование, было получено письменное информированное согласие.

Клиническое и клинико-лабораторное обследование / Clinical and laboratory examination

Клиническое и клинико-лабораторное обследование беременных проводилось на сроке родоразрешения и включало: общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, определение уровня белка в суточной моче. Выполнялись кардиотокография (КТГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) плода, доплерометрия с оценкой кровотока в сосудах пуповины и матки. Для исследования использовался биохимический анализатор Architect c4000 (Abbott, США). Ультразвуковая фетометрия проводилась на ультразвуковом аппарате экспертного класса TOSHIBA XARIO SSA-660A (Toshiba, Япония). При диагностике ЗРП осуществлялась оценка различий между полученными фетометрическими показателями и номограммами F. Hadlock по методике, представленной ранее [10]. Наличие ЗРП подтверждалось измерением росто-весовых показателей после рождения плода. Соматометрия новорожденного проводилась стандартным методом.

Методы молекулярно-генетического анализа / Molecular genetic analysis

В настоящей работе исследованы регуляторные полиморфные варианты (rSNP) [13] – rs2234693, rs9340799 и rs3798577 гена *ESR1*, которые согласно базе данных HaploReg (v.4.1.) (<http://compbio.mit.edu/HaploReg>) имели значимый регуляторный потенциал. Выделение ДНК и генотипирование полиморфных локусов проводили по методике, представленной ранее [14]. Объектом исследования при молекулярно-генетическом анализе послужила ДНК, выделенная из периферической венозной крови обследуемых беременных методом фенольно-хлороформной

экстракции; отбор образцов крови в объеме 5 мл осуществляли в пробирки системы «Vacutainer®» (Becton Dickinson International, США), содержащие консервант ЭДТА. Для молекулярно-генетического исследования использовался амплификатор CFX-96 Real-Time System (Bio Rad, США) и наборы для генотипирования полиморфизмов, синтезированные ООО «Тест-Ген» (Ульяновск, Россия).

Методы статистического анализа / Statistical methods

Изучение распределения и частот генотипов и аллелей изучаемых полиморфных локусов среди женщин с ПЭ и ЗРП и беременных контрольной группы проводили с использованием статистических подходов, изложенных ранее [15, 16]: выполнена оценка наблюдаемого распределения генотипов в сравнении с ожидаемым в соответствии с равновесием Харди–Вайнберга, рассчитаны частоты генотипов и минорных аллелей по рассматриваемым полиморфным локусам.

Для анализа ассоциаций гаплотипов изучаемых полиморфных локусов с развитием ЗРП использовался логистический регрессионный анализ с пермутационным тестом (применялся для минимизации ложноположительных результатов при множественных сравнениях). Характер ассоциации оценивали на основе показателя отношения шансов (OR) и его 95 % интервала (95 % ДИ). При 1000 пермутациях статистически значимым являлся уровень $p_{perm} < 0,05$. Расчеты выполняли в программном обеспечении PLINK (версия 2.050), размещенном на сайте <http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>.

Для выявления связи SNPs (англ. Single Nucleotide Polymorphisms) с уровнем экспрессии генов в различных органах и тканях использовали данные проекта GTEx Portal (представлены в онлайн режиме на сайте <http://www.gtexportal.org/>) и ранее описанную методику (ассоциации отдельных аллелей SNPs с уровнем транскрипции генов оценивали по коэффициенту линейной регрессии (β), характеризующего изменение нормализованного показателя генной экспрессии на один альтернативный генетический вариант) [14]. Эпигенетические эффекты рассматриваемых полиморфных локусов оценивали в программе HaploReg (версия программы 4.1), размещенной в свободном доступе на сайте <http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>. По методике, представленной в работе [16], изучены ассоциации аллельных вариантов рассматриваемых SNPs с аффинностью мотивов ДНК к транскрипционным факторам (ТФ) – определялся Δ LOD scores как разница между LOD scores альтернативного и референсного аллелей; при отрицательном значении Δ LOD scores с повышенной аффинностью мотива связан референсный аллель, при положительном – альтернативный аллель.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

По всем изучаемым локусам гена *ESR1* (rs2234693, rs9340799 и rs3798577) в группе беременных с ПЭ и ЗРП и в контрольной группе наблюдаемое распределение генотипов не отличалось от ожидаемого распределения согласно равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$).

Ассоциации полиморфизма гена *ESR1* с преэклампсией с задержкой роста плода / *ESR1* gene association with preeclampsia coupled to fetal growth retardation

При сравнительном анализе частот генотипов и аллелей по исследуемым полиморфизмам гена *ESR1* между беременными с ПЭ и ЗРП и контрольной группой статистически значимые различия выявлены по полиморфизмам rs9340799 и rs3798577: генетическими факторами риска развития ПЭ с ЗРП являются аллель G и генотип GG rs9340799 (OR = 1,38; 95 % ДИ = 1,04–1,84; $p = 0,03$; $p_{perm} = 0,04$ и OR = 2,00; 95 % ДИ = 1,06–3,79; $p = 0,03$; $p_{perm} = 0,04$ соответственно) и аллель T rs3798577 (OR = 1,46; 95 % ДИ = 1,10–1,93; $p = 0,009$; $p_{perm} = 0,01$) (табл. 1).

Гаплотипы полиморфных локусов гена *ESR1* и риск развития преэклампсии с задержкой роста плода / Polymorphic locus haplotypes in the *ESR1* gene and a risk of developing preeclampsia coupled to fetal growth retardation

Далее мы с помощью логистического регрессионного анализа провели исследование ассоциации гаплотипов рассматриваемых полиморфных локусов с ПЭ и ЗРП. Согласно материалам, представленным в HaploReg, rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1* локализуются на дистанции 46 пар нуклеотидов и находятся в неравновесии по сцеплению (LD = 1,00; $r^2 = 0,61$), а полиморфизм rs3798577 расположен на расстоянии более 700 kb от двух вышеуказанных полиморфизмов и не сцеплен с ними ($r^2 < 0,20$). Поэтому на данном этапе работы нами рассмотрены ассоциации гаплотипов двух полиморфных локусов гена *ESR1* (rs2234693 и rs9340799) с развитием ПЭ и ЗРП у беременных. Установлено, что гаплотип TG полиморфных локусов rs2234693–rs9340799 гена *ESR1* среди беременных с ПЭ и ЗРП (15,70 %) встречается значительно чаще (в 2,18 раза), чем в контрольной группе (7,20 %; $p = 0,003$; $p_{perm} = 0,009$) (табл. 2). Итак, полученные данные свидетельствуют о том, что гаплотип TG rs2234693–rs9340799 *ESR1* служит «рисковым» фактором для развития ПЭ с ЗРП (OR = 2,08).

Эпигенетические эффекты и связи с экспрессией генов полиморфизма *ESR1* / Epigenetic effects and relation with *ESR1* polymorphism gene expression

При изучении регуляторных эффектов полиморфных локусов rs2234693 и rs9340799, расположенных

Таблица 1. Данные о распределении молекулярно-генетических маркеров гена *ESR1* у беременных с преэклампсией (ПЭ) и задержкой роста плода (ЗРП) и в контрольной группе.

Table 1. Distribution of molecular and genetic markers bound to the *ESR1* gene in pregnant women with preeclampsia (PE) coupled to fetal growth retardation (FGR).

Локусы Loci	Аллели, генотипы Alleles, genotypes	Беременные с ПЭ и ЗРП PE/FGR pregnant women (n = 76) n (%)	Контроль Control (n = 324) n (%)	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)	p
rs2234693	C	140 (46,05)	326 (51,58)	0,80 (0,60–1,06)	0,13
	T	164 (53,95)	306 (48,42)	1,25 (0,94–1,66)	
	C/C	18 (23,68)	79 (25,00)	0,93 (0,49–1,73)	0,31
	C/T	34 (44,74)	168 (53,16)	0,71 (0,42–1,21)	0,23
	T/T	24 (31,58)	69 (21,84)	1,65 (0,92–2,97)	0,10
rs9340799	A	162 (53,29)	389 (61,16)	0,72 (0,54–0,96)	0,03
	G	142 (46,71)	247 (38,84)	1,38 (1,04–1,84)	
	A/A	25 (32,89)	119 (37,42)	0,82 (0,47–1,44)	0,54
	A/G	31 (40,79)	151 (47,49)	0,76 (0,44–1,30)	0,35
	G/G	20 (26,32)	48 (15,09)	2,00 (1,06–3,79)	0,03
rs3798577	C	132 (43,42)	342 (52,78)	0,69 (0,52–0,91)	0,009
	T	172 (56,58)	306 (47,22)	1,46 (1,10–1,93)	
	C/C	14 (18,42)	94 (29,01)	0,55 (0,28–1,07)	0,08
	C/T	38 (50,00)	154 (47,53)	1,10 (0,65–1,87)	0,79
	T/T	24 (31,58)	76 (23,46)	1,50 (0,84–2,69)	0,19

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал; p – уровень значимости, выделены статистически значимые различия.

Note: OR – odds ratio; 95 % CI – 95 % confidence interval; p – significance level, significant differences highlighted in bold.

Таблица 2. Частоты гаплотипов полиморфных локусов rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1* у беременных с преэклампсией (ПЭ) и задержкой роста плода (ЗРП) и в контрольной группе.

Table 2. Rate of haplotypes of polymorphic loci rs2234693 and rs9340799 within the *ESR1* gene in pregnant women with preeclampsia (PE) coupled to fetal growth retardation (FGR).

SNPs	Гаплотип Haplotype	Частота гаплотипа Haplotype rate		ОШ OR	p
		Беременные с ПЭ и ЗРП PE/FGR pregnant women (n = 76)	Контроль Control (n = 324)		
rs2234693rs9340799	TG	0,157	0,072	2,08	0,003
rs2234693rs9340799	CG	0,310	0,317	0,97	0,884
rs2234693rs9340799	TA	0,383	0,412	0,88	0,499
rs2234693rs9340799	CA	0,150	0,199	0,71	0,174

Примечание: ОШ – отношение шансов; p – уровень значимости; выделены статистически значимые различия.

Note: OR – Odds Ratio; p – significance level, significant differences highlighted in bold.

в интроне гена *ESR1*, и rs3798577, находящегося в 3'-UTR регионе гена *ESR1* (проводилось с помощью он-лайн базы данных HaploReg (v4.1)), установлено их важное функциональное значение в организме. Полиморфизмы rs2234693 и rs9340799 находятся в эволюционно-консервативном регионе (GERPcons), локализованы в области модифицированных гистонов,

маркирующих энхансеры (H3K4me1, H3K27ac) в адипоцитах, расположены в регионе сайтов связывания с 8 ТФ. Так, полиморфизм rs2234693 влияет на аффинность ДНК к 6 транскрипционным факторам (AP-4, E2A, HEN1, LBP-1, LUN и RP58), а rs9340799 – к 2 транскрипционным факторам (Ets и Hand1). При этом аллель Т полиморфного локуса rs2234693, явля-

ющийся в составе гаплотипа генетическим фактором риска развития ЗПП, связан с повышением аффинности ДНК ко всем 6 ТФ – E2A ($\Delta\text{LOD scores} = 12,0$), AP-4 ($\Delta\text{LOD scores} = 11,9$), HEN1 ($\Delta\text{LOD scores} = 11,9$), LBP-1 ($\Delta\text{LOD scores} = 1,6$), LUN ($\Delta\text{LOD scores} = 12,0$), RP58 ($\Delta\text{LOD scores} = 11,9$). Следует отметить, что для подавляющего большинства рассматриваемых факторов транскрипции (5 из 6 – AP-4, E2A, HEN1, LUN и RP58) данный полиморфизм обуславливает значительное изменение аффинности ДНК к ним ($\Delta\text{LOD} = 11,9\text{--}12,0$). Полиморфный аллель G локуса rs9340799, входящий в состав «рискового» для формирования ЗПП гаплотипа, повышает аффинность регуляторных мотивов ДНК к 2 факторам транскрипции – Ets ($\Delta\text{LOD scores} = 4,3$) и Hand1 ($\Delta\text{LOD scores} = 11,8$). Данные GTEx Portal свидетельствуют о связи полиморфизма rs2234693 с уровнем экспрессии гена *ESR1* в щитовидной железе (для аллеля G $\beta = 0,13$; $p = 0,000035$ при $\text{pFDR} \leq 0,05$). Полиморфный вариант rs3798577 расположен в регионе повышенной чувствительности к ДНКазе 1 области модифицированных гистонов, маркирующих промоторы (H3K4me3, H3K9ac) и энхансеры (H3K4me1, H3K27ac) в различных органах и тканях и в том числе имеющих важное патогенетическое значение для развития ПЭ и ЗПП: культуры клеток, предшественников мезодермы, эктодермы, энтодермы и трофобласта, плацента, амнион, яичники, скелетная мускулатура, головной мозг (черная субстанция, гиппокамп и др.) и другие органы и ткани взрослого организма, надпочечники, мышцы и другие органы и ткани плода.

Таким образом, следует отметить, что полиморфные локусы rs2234693, rs9340799 и rs3798577 гена *ESR1*, ассоциированные с формированием ПЭ с ЗПП (как самостоятельно, так и в составе гаплотипа), имеют значимые функциональные эффекты в организме (эпигенетические влияния, связь с экспрессией гена *ESR1*). При этом конкретными медико-биологическими путями, лежащими в основе «рискового» значения полиморфизма rs9340799 и rs3798577 и гаплотипа TG полиморфных локусов rs2234693–rs9340799 гена *ESR1* при формировании ПЭ и ЗПП, являются, как установлено нами, повышение аффинности регуляторных мотивов ДНК к 8 факторам транскрипции (AP-4, E2A, HEN1, LBP-1, LUN, RP58, Ets и Hand1), влияние на активность энхансеров в адипоцитах и снижение экспрессии гена *ESR1* в щитовидной железе.

Согласно материалам, представленным в генетической базе данных GeneCards (The Human Gene Database, размещена на сайте <http://www.genecards.org/>), ген *ESR1* располагается в длинном плече хромосомы 6 (локус q24–27) и является белок-кодирующим геном. Он кодирует alpha-рецепторы эстрогенов, которые являются мощным регулятором транскрипционной активности различных генов (<http://www.genecards.org/>). При этом экспрессия генов может как повы-

шаться (гены коллагеназы, инсулиноподобного фактора роста 1 и др.), так и снижаться (ген холинацетилтрансферазы, липопротеинлипазный ген, ген фолликулостимулирующего гормона и др.) [17]. Рецепторы эстрогенов (*ESR1*) определяют биологические эффекты эстрогенов в тканях-мишенях и в том числе потенцируют влияние эстрогенов на различные преобразования эндометрия матки на начальных этапах гестации (регулируют волны пролиферации, влияют на дифференцировку и ремоделирование клеток в матке с целью ее подготовки к процессам имплантации эмбриона) [18]. Рецепторы эстрогенов находятся и в плаценте, стимулируя ее функции. *ESR1* вовлечен в процессы формирования синцитиотрофобласта за счет дифференцировки клеток трофобласта [18]. В работе S.K. Akram с соавт. показаны значимые взаимосвязи между уровнем экспрессии *ESR1*, прогестерона, инсулиноподобного фактора роста 1 в плаценте и их связь со сроком гестации и задержкой внутриутробного роста плода [19].

Следует отметить, что роль полиморфных локусов rs2234693, rs9340799 и rs3798577 гена *ESR1*, ассоциированных, по нашим данным, с формированием ПЭ и ЗПП у женщин, проживающих в Центрально-Черноземном регионе России, в развитии различных заболеваний активно изучается разными научными коллективами. Так, в базе данных PubMed Central (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>) имеются результаты более 260 работ, посвященных медико-биологическим исследованиям rs2234693, более 230 публикаций, рассматривающих медико-биологическое значение rs9340799, и 41 статья, в которой изучен rs3798577. В этих работах показаны ассоциации данных полиморфных локусов с развитием ПЭ, невынашивания беременности, бесплодия, опухолей женской репродуктивной системы, сердечно-сосудистых заболеваний и др. Следует отметить результаты проведенного метаанализа G. Zhao с соавт., в котором, в отличие от нашего исследования, не выявлено значимых ассоциаций полиморфизма rs2234693 как с тяжелой, так и с легкой ПЭ [20]. По полиморфному локусу rs9340799 установлены ассоциации только с тяжелой ПЭ (генотип GG является фактором риска развития этого осложнения беременности) и не выявлено ассоциаций с легкой ПЭ. При этом авторы метаанализа отмечают, что из-за низкой статистической мощности полученные ими результаты по ассоциации полиморфизма rs9340799 с тяжелой ПЭ могут быть недостаточно надежными, и их вывод следует интерпретировать осторожно. В заключение указывается на необходимость проведения дальнейших крупномасштабных и качественных исследований в этой области. Результаты нашего исследования, в котором с учетом поправок на ложноположительные результаты показаны ассоциации гаплотипа TG полиморфных локусов rs2234693–rs9340799 гена *ESR1*, аллеля T rs3798577

гена *ESR1*, аллеля G и генотипа GG rs9340799 гена *ESR1* с повышенным риском развития ПЭ с ЗРП (OR = 1,38–2,08) у населения Центрального Черноземья России, являются «качественным» дополнением к результатам этого метаанализа.

Следует заметить, что многочисленные литературные данные, основанные в том числе и на материалах полногеномных исследований, демонстрируют значимую роль полиморфных локусов гена *ESR1* в развитии различных заболеваний женской репродуктивной системы (миома матки, рак молочной железы и др.) [21–28]. Следует отметить, что в ранее проведенных исследованиях нами выявлены связи полиморфизма генов рецепторов эстрогена 1 и 2 типов с формированием возраста менархе (rs3020394 и rs1884051 гена *ESR1*) [29] и развитием гиперплазии эндометрия (rs4986938 гена *ESR2*) [30] у женщин Центрально-Черноземного региона России.

Заключение / Conclusion

Повышают риск развития ПЭ и ЗРП следующие генетические варианты: аллель G и генотип GG rs9340799 гена *ESR1* (OR = 1,38 и OR = 2,00 соответственно), аллель T rs3798577 гена *ESR1* (OR = 1,46) и гаплотип TG полиморфных локусов rs2234693–rs9340799 гена *ESR1* (OR = 2,08). Полиморфные локусы rs2234693, rs9340799 и rs3798577 гена *ESR1* характеризуются значимыми регуляторными эффектами: расположены в эволюционно консервативном регионе ДНК, влияют на аффинность регуляторных мотивов ДНК к 8 факторам транскрипции (AP-4, E2A, HEN1, LBP-1, LUN, RP58, Ets и Hand1), связаны с экспрессией гена *ESR1* в щитовидной железе, расположены в регионе промоторов и энхансеров, регионе гиперчувствительности к ДНКазе 1 в различных органах и тканях, имеющих важное патогенетическое значение для развития ПЭ и ЗРП.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 12.11.2020. В доработанном виде: 27.11.2020.	Received: 12.11.2020. Revision received: 27.11.2020.
Принята к печати: 30.11.2020. Опубликована онлайн: 30.11.2020.	Accepted: 30.11.2020. Published online: 30.11.2020.
Вклад авторов	Author's contribution
Головченко О.В. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Абрамова М.Ю. – получение данных для анализа; Пonomarenko И.В. – статистический анализ полученных данных; Чурносков М.И. – получение данных для анализа, редактирование текста рукописи.	Golovchenko O.V. – study design, data collected for analysis, literature review, text writing; Abramova M.Yu. – data collected for analysis; Ponomarenko I.V. – statistical data analysis; Churnosov M.I. – data collected for analysis, text editing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	Authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
На проведение исследования получено одобрение этического комитета медицинского факультета НИУ БелГУ, протокол № 2 от 13.02.2008.	The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of BelSU, Protocol No. 2, dated of 13.02.2008.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию.	Raw data may be provided upon reasonable request sent to the corresponding author.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. Стрижаков А.М., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность: патогенез, прогнозирование, диагностика, профилактика, акушерская тактика. *Самара: Офорт*, 2014. 239 с.
2. Heshmat S.H. Intrauterine growth restriction – a review article. *Anatomy Physiol Biochem Int J*. 2017;1(5):555–72. <https://doi.org/10.19080/APBIJ.2017.01.555572>.
3. Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:67–83. <https://doi.org/10.4137/CMPed.S40070>.
4. Devaskar S.U., Chu A. Intrauterine growth restriction: hungry for an answer. *Physiology (Bethesda)*. 2016;31(2):131–46. <https://doi.org/10.1152/physiol.00033.2015>.
5. Malhotra A., Allison B.J., Castillo-Melendez M. et al. Neonatal morbidities of fetal growth restriction: pathophysiology and impact. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:55. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00055>.
6. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б., Щедрина И.Д. Молекулярно-генетические и эпигенетические аспекты нарушения рецептивности эндометрия у женщин с низкой массой тела при рождении. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*.

- 2019;18(4):35–43. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-4-35-43>.
7. Яворская С.Д., Долгова Н.С., Фадеева Н.И., Ананина Л.П. Материнские клинико-анамнестические факторы формирования задержки роста плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(5):83–7. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-5-83-87>.
8. Гусар В.А., Тимофеева А.В., Кан Н.Е. и др. Профиль экспрессии плацентарных микроРНК – регуляторов окислительного стресса при синдроме задержки роста плода. *Акушерство и гинекология*. 2019;(1):74–80. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.1.74-80>.
9. Хачатрян З.В., Кан Н.Е., Красный А.М. и др. Метилирование генов в плаценте при задержке роста плода. *Акушерство и гинекология*. 2019;(12):54–8. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.54-58>.
10. Reshetnikov E., Zarudskaya O., Polonikov A. et al. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(7):1139–44. <https://doi.org/10.1111/jog.13329>.
11. Малышкина А.И., Бойко Е.Л., Сотникова Н.Ю. и др. Продукция и секреция IL-10 в крови в зависимости от полиморфизма гена IL-10 A-1082G у женщин с задержкой роста плода. *Акушерство и гинекология*. 2019;(6):40–6. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.6.40-46>.
12. Сорокина И.Н., Рудых Н.А., Безменова И.Н., Полякова И.С. Популяционно-генетические характеристики и генетико-эпидемиологическое исследование ассоциаций генов-кандидатов с мультифакториальными заболеваниями. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018;4(4):20–30. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-3>.
13. Сереброва В.Н., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Эволюционно-генетический анализ роли регуляторных участков гена *CORO2A* в формировании наследственной предрасположенности к преэклампсии у русских и якутов. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018;4(3):38–48. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-4>.
14. Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Полиморфный локус rs314276 гена *LIN28B* ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019;(2):98–104. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>.
15. Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Altuchova O.B. et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;686:228–36. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>.
16. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Полиморфные локусы гена *LHCGR*, ассоциированные с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;(10):86–91. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>.
17. Довжикова И.В., Андриевская И.А. Рецепторы эстрогенов (обзор литературы). Часть 1. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018;(72):120–7.
18. Довжикова И.В., Андриевская И.А. Рецепторы эстрогенов (обзор литературы). Часть 2. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018;(73):125–33.
19. Akram S.K., Sahlin L., Ostlund E. et al. Placental IGF-I, estrogen receptor, and progesterone receptor expression, and maternal anthropometry in growth-restricted pregnancies in the Swedish population. *Horm Res Paediatr*. 2011;75(2):131–7. <https://doi.org/10.1159/000320466>.
20. Zhao G., Cai Y., Liu J., Meng T. Association between the estrogen receptor α gene polymorphisms rs2234693 and rs9340799 and severe and mild pre-eclampsia: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019;39(2):BSR20181548. <https://doi.org/10.1042/BSR20181548>.
21. Rafnar T., Gunnarsson B., Stefansson O.A. et al. Variants associating with uterine leiomyoma highlight genetic background shared by various cancers and hormone-related traits. *Nat Commun*. 2018;9(1):3636. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05428-6>.
22. Fejerman L., Ahmadiyeh N., Hu D. et al. Genome-wide association study of breast cancer in Latinas identifies novel protective variants on 6q25. *Nat Commun*. 2014;5:5260. <https://doi.org/10.1038/ncomms6260>.
23. Sapkota Y., Steinhorsdottir V., Morris A.P. et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nat Commun*. 2017a;8:15539. <https://doi.org/10.1038/ncomms15539>.
24. Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Golovchenko O.V. et al. Genetic factors of hysteromyoma. *Res J Med Sci*. 2015;9(4):182–5.
25. Valimaki N., Kuisma H., Pasanen A. et al. Genetic predisposition to uterine leiomyoma is determined by loci for genitourinary development and genome stability. *Elife*. 2018;7:e37110. <https://doi.org/10.7554/eLife.37110>.
26. Churnosov M.I., Altuchova O.B., Demakova N.A. et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2014;5(6) 1344–7.
27. Gallagher C.S., Makinen N., Harris H.R. et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nat Commun*. 2019;10(1):4857. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12536-4>.
28. Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Bioinformatic analysis of the liability to the hyperplastic processes of the uterus. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2015;6(5):1563–6.
29. Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В. и др. Полиморфизм гена *ESR1* ассоциирован с возрастом менархе у женщин России. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(5) 29–34. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-5-29-34>.
30. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена *ESR2* с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019;4:66–72. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.

References:

1. Strizhakov A.M., Lipatov I.S., Tezikov Yu.V. Placental insufficiency: pathogenesis, prognosis, diagnosis, prevention, obstetric tactics. [Placentarnaya nedostatochnost': patogenez, prognozirovaniye, diagnostika, profilaktika, akusherskaya taktika]. Samara: Ofort, 2014. 239 s. (In Russ.).
2. Heshmat S.H. Intrauterine growth restriction – a review article. *Anatomy Physiol Biochem Int J*. 2017;1(5):555–72. <https://doi.org/10.19080/APBIJ.2017.01.555572>.
3. Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:67–83. <https://doi.org/10.4137/CMPed.S40070>.
4. Devaskar S.U., Chu A. Intrauterine growth restriction: hungry for an answer. *Physiology (Bethesda)*. 2016;31(2):131–46. <https://doi.org/10.1152/physiol.00033.2015>.
5. Malhotra A., Allison B.J., Castillo-Melendez M. et al. Neonatal morbidities of fetal growth restriction: pathophysiology and impact. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:55. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00055>.
6. Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Tretyakova T.B., Shchedrina I.D. Molecular-genetic and epigenetic aspects of impaired endometrial receptivity in women with low birth weight. [Molekulyarno-geneticheskie i epigeneticheskie aspekty narusheniya receptivnosti endometriya u zhenshchin s nizkoj massoj tela pri rozhdenii]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2019;18(4):35–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-4-35-43>.
7. Yavorskaya S.D., Dolgova N.S., Fadeeva N.I., Ananina L.P. Maternal clinical and anamnestic factors for intrauterine growth restriction. [Materinskie kliniko-anamnesticheskie faktory formirovaniya zaderzhki rosta ploda]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2019;18(5):83–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-5-83-87>.
8. Gusar V.A., Timofeeva A.V., Kan N.E. et al. The expression profile of placental microRNAs as regulators of oxidative stress in fetal growth restriction. [Profil' ekspressii placentarnykh mikroRNK – regulatory okislitel'nogo stressa pri sindrome zaderzhki rosta ploda]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(1):74–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.1.74-80>.
9. Khachatryan Z.V., Kan N.E., Krasnyi A.M. et al. Gene methylation in the placenta of fetuses with fetal growth restriction. [Metilirovaniye genov v placentе pri zaderzhke rosta ploda]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(12):54–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.54-58>.

10. Reshetnikov E., Zarudskaya O., Polonikov A. et al. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(7):1139–44. <https://doi.org/10.1111/jog.13329>.
11. Malysheva A.I., Boiko E.L., Sotnikova N.Yu. et al. Interleukin-10 production and secretion in blood in relation to interleukin-10 A-1082G polymorphism in pregnant women with fetal growth restriction. [Produkcija i sekrecija IL-10 v krvi v zavisimosti ot polimorfizma gena IL-10 A-1082G u zhenshchin s zaderzhkoj rosta ploda]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;(6):40–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.6.40-46>.
12. Sorokina I.N., Rudykh N.A., Bezmenova I.N., Polyakova I.S. Population genetic characteristics and genetic epidemiological research of candidate genes associations with multifactorial diseases. [Populyacionno-geneticheskie harakteristiki i genetiko-epidemiologicheskoe issledovanie associacij genov-kandidatov s mul'tifaktorial'nymi zabolevaniyami]. *Nauchnye rezul'taty biomedicinskih issledovanij = Research Results in Biomedicine.* 2018;4(4):20–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-3>.
13. Serebrova V.N., Trifonova E.A., Stepanov V.A. Evolutionary-genetic analysis of the role of regulatory regions in CORO2A gene in the development of hereditary predisposition to preeclampsia in Russian and Yakut ethnic groups. [Evolyucionno-geneticheskij analiz roli reguljatornyh uchastkov gena CORO2A v formirovanii nasledstvennoj predispozitsionnosti k preeklampsii u russkikh i yakutov]. *Nauchnye rezul'taty biomedicinskih issledovanij = Research Results in Biomedicine.* 2018;4(3):38–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-4>.
14. 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 in the Central Black Earth Region of Russia. [Polimorfnyj lokus rs314276 gena LIN28B asociirovan s vozrastom menarhe u zhenshchin Central'nogo Chernozem'ya Rossii]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;(2):98–104. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>.
15. Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Altuchova O.B. et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene.* 2019;686:228–36. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>.
16. Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Polymorphic LHCGR gene loci associated with the development of uterine fibroids. [Polimorfnye lokusy gena LHCGR, asociirovannye s razvitiem miomy matki]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;(10):86–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>.
17. Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A. Estrogen receptors (review). Part 1. [Receptory estrogenov (obzor literatury). Chast' 1]. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya.* 2018;(72):120–7. (In Russ.).
18. Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A. Estrogen receptors (review). Part 2. [Receptory estrogenov (obzor literatury). Chast' 2]. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya.* 2018;(73):125–33. (In Russ.).
19. Akram S.K., Sahlin L., Ostlund E. et al. Placental IGF-I, estrogen receptor, and progesterone receptor expression, and maternal anthropometry in growth-restricted pregnancies in the Swedish population. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(2):131–7. <https://doi.org/10.1159/000320466>.
20. Zhao G., Cai Y., Liu J., Meng T. Association between the estrogen receptor α gene polymorphisms rs2234693 and rs9340799 and severe and mild pre-eclampsia: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2019;39(2):BSR20181548. <https://doi.org/10.1042/BSR20181548>.
21. Rafnar T., Gunnarsson B., Stefansson O.A. et al. Variants associating with uterine leiomyoma highlight genetic background shared by various cancers and hormone-related traits. *Nat Commun.* 2018;9(1):3636. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05428-6>.
22. Fejerman L., Ahmadiyeh N., Hu D. et al. Genome-wide association study of breast cancer in Latinas identifies novel protective variants on 6q25. *Nat Commun.* 2014;5:5260. <https://doi.org/10.1038/ncomms5260>.
23. Sapkota Y., Steinthorsdottir V., Morris A.P. et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nat Commun.* 2017a;8:15539. <https://doi.org/10.1038/ncomms15539>.
24. Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Golovchenko O.V. et al. Genetic factors of hysteroscopy. *Res J Med Sci.* 2015;9 (4):182–5.
25. Valimaki N., Kuisma H., Pasanen A. et al. Genetic predisposition to uterine leiomyoma is determined by loci for genitourinary development and genome stability. *Elife.* 2018;7:e37110. <https://doi.org/10.7554/eLife.37110>.
26. Churnosov M.I., Altuchova O.B., Demakova N.A. et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2014;5(6) 1344–7.
27. Gallagher C.S., Makinen N., Harris H.R. et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nat Commun.* 2019;10(1):4857. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12536-4>.
28. Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Bioinformatic analysis of the liability to the hyperplastic processes of the uterus. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2015;6(5):1563–6.
29. Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Polonikov A.V. et al. The ESR1 gene polymorphism is associated with the age of menarche in Russian women. [Polimorfizm gena ESR1 asociirovan s vozrastom menarhe u zhenshchin Rossii]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2019;18(5) 29–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-5-29-34>.
30. Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Association of ESR2 rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. [Associaciya polimorfizma rs4986938 gena ESR2 s razvitiem giperplazii endometriya]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;4:66–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.

Сведения об авторах:

Головченко Олег Васильевич – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8473-2601>.

Абрамова Мария Юрьевна – аспирант кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1406-2515>.

Пonomarenko Ирина Васильевна – д.м.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

Чурносков Михаил Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.

About the authors:

Oleg V. Golovchenko – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8473-2601>.

Maria Yu. Abramova – MD, Postgraduate Student, Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1406-2515>.

Irina V. Ponomarenko – MD, Dr Sci Med, Associate Professor, Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

Mikhail I. Churnosov – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.