

УДК: [616.12-008.331.1+616.379-008.64]:618.173:577.175.642:575.17

**АССОЦИАЦИЯ ЭСТРАДИОЛА С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА *ESR1*
У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
2 ТИПА В ПЕРИОД ПОСТМЕНОПАУЗЫ**

**ESTRADIOL ASSOCIATION WITH THE POLYMORPHISM OF THE GENE *ESR1* IN
POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE
2 DIABETES**

**Л.В. Журавлева¹, Т.С. Бутова¹, И.А. Волобуева²
L.V. Zhuravlyova¹, T.S. Butova¹, I.A. Volobuyeva²**

¹⁾ Харьковский национальный медицинский университет
Украина, 61022, г. Харьков, пр. Науки, 4

²⁾ Харьковский специализированный медико-генетический центр
Украина, 61058, г. Харьков, пр. Правды, 13

¹⁾ Kharkiv National Medical University
Ukraine, 61022, Kharkiv, Nauky Avenue, 4

²⁾ Kharkiv specialized medical genetic center
Ukraine, 61058, Kharkiv, Pravdy Avenue, 13

E-mail: lzhuravlyova@mail.ru, tbutova@rambler.ru, ira_volobueva@mail.ru

Аннотация. Сочетание артериальной гипертензии и сахарного диабета увеличивает риск смертности у женщин. Последние десятилетия особое внимание уделяется исследованиям по выявлению молекулярно-генетической природы заболеваний. Реализация эффектов эстрогенов зависит от их концентрации в крови и от взаимодействия молекул гормонов со специфическими рецепторами. Ген рецептора эстрогенов альфа кодирует альфа рецептор гормонов эстрогенов. В статье представлены результаты исследований по распределению генотипов гена рецептора эстрогена альфа (*ESR1*) и уровня эстрадиола крови у женщин в постменопаузе с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Определена связь между эстрадиолом и полиморфизмом гена рецептора эстрогенов *ESR1* у данных женщин. По результатам исследования предложен маркер для проведения целенаправленной профилактики сердечно-сосудистой патологии у женщин в постменопаузе: выявление гетерозиготного TC полиморфизма T397C гена *ESR1* на фоне низкого уровня эстрадиола крови.

Resume. The combination of hypertension and diabetes increases the risk of mortality in women. The last decades of emphasis on research to identify molecular genetic nature of diseases. Implementation on the effects of estrogen in the blood depends concentration of molecules and hormones by interaction with specific receptors. The gene alpha estrogen receptor encodes alpha receptor of estrogen hormones. The article presents the results of studies on the distribution of genotypes estrogena receptor gene alpha (*ESR1*) and blood levels of estradiol in postmenopausal women with hypertension and type 2 diabetes. Determined the relationship between estradiol and *ESR1* polymorphisms of estrogen receptor gene in these women. The study proposed a marker for targeted prevention of cardiovascular disease in postmenopausal women: the identification of heterozygous TC polymorphism T397C *ESR1* gene on the background of low levels of estradiol blood.

Ключевые слова: полиморфизм гена, эстрадиол, сахарный диабет, артериальная гипертензия, постменопауза.

Keywords: gene polymorphism, estradiol, diabetes mellitus, arterial hypertension, postmenopause.

Введение

В развитых странах сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной заболеваемости и смертности у женщин после 50 лет: в постменопаузальный период жизни. Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) 2 типа ухудшают течение ССЗ [Дороднева и др., 2002]. Гендерные различия имеют в основе генетические, гормональные и метаболические факторы влияния на эпидемиологию, клинику, диагностику, прогноз и лечение заболеваний [Gasparyu et al., 2012]. Исследование «The Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe» показало, что при сочетании АГ и СД риск смертности у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин [Tuomilehto Jaakko et al., 1999]. Последние десятилетия особое внимание уделяется



исследованиям по выявлению молекулярно-генетической природы заболеваний [Сиренко, 2011; Купчинская, 2010].

Уникальность и неповторимость всего живого на Земле обусловлена генетически и является проявлением сочетания различных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). Наличие SNP проявляется умеренным изменением чувствительности рецепторов, активности ферментов, их количества и т.п., что обуславливает склонность к развитию большинства хронических заболеваний [Фогель и др., 1990].

Ген рецептора эстрогенов альфа обозначается как *ESR1*. В этом гене обнаружено несколько полиморфизмов. Нами рассмотрен PvuII-полиморфизм (T-397C). При этом полиморфизме происходит замена нуклеотида тимина (T) на цитозин (C) в некодирующей области гена, которая затрагивает PvuII рестрикционный сайт. Частота распространенности мутантного варианта гена *ESR1* в европейской популяции составляет 42-45%. [Becherini et al., 2000]. Мутация наследуется по ауто-сомно-доминантному типу, то есть с одинаковой частотой встречается как у мужчин, так и у женщин. Для развития заболевания достаточно унаследовать 1 мутантный вариант гена от одного из родителей. Вероятность возникновения болезни у детей составляет 50%. Функцией гена является кодирование альфа рецептора гормонов эстрогенов [Коллекции экспериментальных данных и литературных источников; База данных HGMD].

Реализация эффектов эстрогенов зависит не только от их концентрации в крови, но и от взаимодействия молекул гормонов со специфическими рецепторами [Аганезова и др., 2011]. Эстрогеновые рецепторы представлены в клетках-мишенях репродуктивных и нерепродуктивных органов: наибольшее их количество в матке, яичниках, влагалище, меньше в плаценте, сердце, сосудах, костях, головном мозге, молочных железах, жировой ткани, кожи, печени. Рецептор эстрогена представляет собой лиганд-индуцибельный внутриклеточный транскрипционный фактор, который опосредует большинство биологических эффектов эстрогенов на уровне регуляции генов [Gronemeyer, 1991; Kumar et al., 1999; Parker, 1998]. Главным эндогенным активатором рецептора эстрогена является 17 β -эстрадиол [Nilsson et al., 2001], хотя существуют и другие лиганды.

По данным обзора зарубежной научной литературы, PvuII-полиморфизм гена *ESR1* предопределяет развитие СД 2 типа, может повлиять на уровень липидов и глюкозы в сыворотке крови. [Huang et al., 2006; Mohammadi et al., 2013]. Исследование среди мужчин показывает, что полиморфизм гена *ESR1* ассоциируется с СД 2 типа и глюкозой натощак [Meshkani et al., 2012]. Но существует исследование, в котором распределение генотипов и частота мутантной аллели данного гена не показали никаких существенных различий между группами женщин с сахарным диабетом 2 типа и без него [Ganasyam et al., 2012].

Имеются противоречивые данные исследований об ассоциации PvuII-полиморфизма гена *ESR1* с уровнем артериального давления (АД). Данный полиморфизм ассоциируется с низким АД [Коллекции экспериментальных данных и литературных источников], но по результатам других исследований, наоборот - с высоким АД и только у мужчин [Ellis et al., 2004], а Peter I. и соавторы обнаружили ассоциацию с повышенным АД как у женщин, так и у мужчин [Peter I. et al., 2005]. Kelly TN и соавторы доказали роль гена рецептора эстрогенов в солевой чувствительности у мужчин и, как следствие, в повышении АД [Kelly et al., 2013].

Выделение групп риска по развитию АГ и СД 2 типа на основании определенного генотипа имеет большое практическое значение. Установление ассоциации заболевания с генетическим маркером позволяет говорить о предрасположенности к развитию патологического процесса и прогнозировать развитие болезней, а также проводить раннюю их диагностику.

Таким образом, по данным доступной нам литературы, мы имеем противоречивые данные об ассоциации генного PvuII-полиформизма гена рецепторов эстрогенов *ESR1* с риском развития АГ и СД 2 типа; определение распределения генотипов гена *ESR1* среди больных на сочетанную патологию АГ и СД 2 типа не проводилось.

Цель

Определение связи между уровнем эстрадиола и полиморфизмом гена рецептора эстрогена альфа (*ESR1*) у женщин в постменопаузе с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением было 137 женщин европеоидного происхождения, проживающих на территории Харькова и Харьковской области. Женщины находились на лечении в эндокринологическом и кардиологическом отделении КУОЗ «Областная клиническая больница - центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» Харькова. По требованиям Хельсинской декларации и действующего законодательства Украины о вопросах биоэтики медицинских исследований (приказ МЗ Украины № 281 от 01.11.2008 г. «Об утверждении инструкций о проведении клинических исследований лекарственных средств и экспертизы материалов клинических исследова-

дований и типового положения о Комиссии по вопросам этики») перед включением в наше исследование все пациентки были письменно ознакомлены с целями, задачами, этапами и медицинскими процедурами исследования, подписали информированное согласие пациента об участии в исследовании. Обследованные женщины находились в ранней естественной постменопаузе, не имели тяжелых сопутствующих нефропатии, острых сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений мозгового кровообращения, острых воспалительных и обострения хронических воспалительных заболеваний, онкологической патологии, токсичных и вирусных гепатитов, алкогольной зависимости, аллергических реакций, вредных привычек (табачной и алкогольной зависимости).

Пациентки были разделены на группы: в 1-ую входили больные сахарным диабетом 2 типа (30 пациенток), во 2-ую - больные АГ 2-3 степени (34 пациентки), в 3-ю - больные АГ 2-3 степени и СД 2 типа (42 пациентки).

В группу контроля входила 31 женщина в ранней природной постменопаузе, с отсутствием эндокринных заболеваний, нормальным артериальным давлением и уровнем гликозилированного (гликированного) гемоглобина HbA1c < 6%.

Характеристика обследованных пациенток, согласно исследовательских групп, приведена в табл. 1, 2. На момент обследования пациентки, имевшие СД 2 типа, находились в стадии субкомпенсации, состоянии субоптимального гликемического контроля (HbA1c < 7.5%). Женщины с АГ имели уровень гликозилированного (гликированного) гемоглобина HbA1c < 6%. Группы были сопоставимы по возрасту, возрасту наступления менопаузы, продолжительностью постменопаузного периода, индексом массы тела (ИМТ). Заместительную гормональную и гиполипидемическую терапию пациентки до госпитализации и включения в исследование не получали. В течение лечения в стационаре пациентки получали терапию согласно действующим клиническим протоколам.

Возраст обследованных пациенток варьировал в диапазоне 45-60 лет. Данные о возрасте наступления естественной менопаузы и продолжительности периода постменопаузы получили со слов пациенток. Продолжительность постменопаузального периода была от 2 до 6 лет. Всем пациенткам определяли содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием набора реактивов набора для иммуноферментного исследования фирмы «Хема» (Российская Федерация). Менопаузу диагностировали при уровне ФСГ более 25 Мод/мл. Возрастные показатели пациенток в зависимости от исследовательской группы приведены в таблице 1.

Таблица 1
Table. 1

Возрастные показатели по группам, M±m
Age-related indicators in groups, M±m

Показатель	Группы			
	1-ая (больные СД)	2-ая (больные АГ)	3-я (больные СД и АГ)	Группа контроля
Возраст, лет	51.43±0.97	53.36±0.82	52.05±0.74	53.77±0.81
Возраст наступления природной менопаузы, лет	47.53±1.02	49.26±0.91	47.79±0.73	49.23±0.86
Длительность постменопаузы, лет	3.90±0.25	4.11±0.24	4.26±0.21	4.54±0.22

Рост и вес пациенток измеряли натощак. ИМТ рассчитывали с помощью формулы Адольфа Кетле:

$$ИМТ = m \text{ (кг)} / h^2 \text{ (м)},$$

где m - масса тела человека в килограммах,

h - рост человека в метрах.

Полученные антропометрические данные, значение ИМТ интерпретировали в соответствии с рекомендациями ВОЗ (табл. 2).

Таблица 2
Table. 2

Антропометрические данные больных по группам, M±m
Anthropometrical data of patients in groups, M±m

Показатель	Группы			
	1-ая (больные СД)	2-ая (больные АГ)	3-я (больные СД и АГ)	Группа контроля
Рост, м	1.67±0.015	1.67±0.016	1.65±0.011	1.65±0.016
Вес, кг	68.57±1.53	69.09±1.80	68.88±1.52	68.77±1.45
Индекс массы тела, кг/м ²	23.67±0.58	24.18±0.64	24.50±0.52	24.65±0.60



Диагноз СД 2 типа устанавливали в соответствии с классификацией нарушений гликемии (WHO, 2006 и приказа МЗ Украины № 1118 от 22.12.2012) [Tsigos et al., 2008].

Верификацию АГ проводили согласно рекомендациям Европейского общества по ведению артериальной гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) (2013) [Журавлева и др., 2014], рекомендации Украинской ассоциации кардиологов (2008) [Свищенко та ін., 2012] и приказом МЗ Украины № 384 от 24.05.2012. Артериальная гипертензия у исследуемых пациенток была вызвана гипертонической болезнью (ГБ) II стадии 2-3 степени. Стадию ГБ устанавливали по классификации, разработанной экспертами ВОЗ (1963-1993), принятой в Украине в 1992г., согласно приказу МОЗ Украины № 206 от 30.12.1992 и рекомендованной к дальнейшему применению.

Уровень липидного профиля измеряли с помощью показателей триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) энзиматическим методом с использованием биохимического анализатора Stat fax 1904 plus и тест-наборов фирмы Bio Merieux (Франция). Для определения содержания ТГ использовали тест-систему Sentinel (Италия). Уровень эстрадиола в сыворотке венозной крови измерялся иммуноферментным способом с использованием набора для иммуноферментного исследования фирмы «Хема» (Российская Федерация).

Результаты исследований статистически обрабатывали с помощью карты больного, адаптированной для обработки по программе Microsoft Excel. Оценивали полученные данные по среднему значению (M) и его стандартному отклонению (m). Достоверность различий показателей определяли с использованием t-критерия Стьюдента. Разница считалась достоверной при значении t-критерия, который соответствовал 95% ($p < 0.05$). Существование линейной зависимости между показателями анализировали с помощью расчета коэффициента парной корреляции Пирсона (r) [Лапач и др., 2000].

Результаты и их обсуждение

Эстрадиол оказывает огромное влияние на сердечно-сосудистую систему. В постменопаузальном периоде жизни женщины уровень эстрадиола снижается. При сравнении показателя уровня эстрадиола в крови с нормой, указанной в инструкции набора, мы наблюдали его снижение во всех группах и у относительно здоровых доноров.

При анализе показателя эстрадиола крови у больных СД 2 типа (1-я группа) не наблюдалось достоверной разницы с группой контроля ($p > 0.05$). Но если в 1-ой группе не было статистической значимости по сравнению с группой контроля, то при сравнении приведенного показателя у больных 2-ой группы (больные АГ 2-3 степени) с группой контроля мы наблюдали достоверную разницу, когда показатель эстрадиола был ниже во 2-ой группе, чем в группе контроля и 1-ой. Кроме того, в 3-ей группе (больные СД 2 типа и АГ 2-3 степени) эстрадиол был достоверно ниже, чем во 2-ой (больные АГ 2-3 степени) ($p < 0.05$) (табл. 3).

Таблица 3
Table. 3

Показатель эстрадиола в постменопаузальный период, пг/мл
The indicator of estradiol in the postmenopausal period, pg/ml

Группы	n	Эстрадиол, пг/мл
1-ая группа (пациентки с СД)	30	52.34±1.15 [•]
2-ая группа (пациентки с АГ)	34	41.36±1.16 ^{*#}
3-я группа (пациенты с АГ и СД)	42	31.82±1.69 ^{*°}
Группа контроля	31	55.30±1.51

Примечание:

* показатель достоверный ($p < 0,05$) при сравнении с относительно здоровыми донорами (контрольная группа);

• показатель достоверный между первой и второй группами ($p < 0.05$);

° показатель достоверный между первой и третьей группами ($p < 0.05$);

показатель достоверный между второй и третьей группами ($p < 0.05$).

При изучении распределения генотипов гена ESR1 у женщин в постменопаузе, мы определили, что гомозиготный ТТ генотип достоверно ($p < 0.05$) преобладал у здоровых доноров (70.97±8.15% (n=22)), по сравнению с 1 группой (больные СД 2 типа) (10.00±5.48% (n=3)), 2 группой (больные АГ 2-3 степени) (8.82±4.86% (n=3)) и 3 группой (больные АГ и СД) (11.90±5.00% (n=5)). Различия гетерозиготного ТС генотипа во второй (67.65±8.02% (n = 23)) и третьей (61.90±7.49% (n=26)) группах достоверны ($p < 0.05$) (табл.4).



Таблица 4
Table. 4

Распределение генотипов полиморфизма T397C гена ESR1 у женщин в постменопаузе
The distribution of genotypes polymorphism T397S ESR1 gene in postmenopausal women

Группы	n	Генотипы		
		ТТ	ТС	СС
1-ая группа (пациентки с СД)	30	10.00±5.48% (n=3) ■	56.67±9.05% (n=17)	33.33±8.61% (n=10)
2-ая группа (пациентки с АГ)	34	8.82±4.86% (n=3)	67.65±8.02% (n=23) ◊	23.53±7.27% (n=8)
3-я группа (пациентки с АГ и СД)	42	11.90±5.00% (n=5)	61.90±7.49% (n=26) ◊	26.19±6.78% (n=11)
Группа контроля (практически здоровые волонтеры)	31	70.97±8.15% (n=22)*	12.90±6.02% (n=4)	16.13±6.61% (n=5)

Примечание:

* - расхождение достоверно (p<0.05) при сравнении гомозиготного ТТ генотипа в группе;

◊ - расхождение достоверно (p<0.05) при сравнении гетерозиготного ТС генотипа в группе;

■ - расхождение достоверно (p<0.05) при сравнении гетерозиготного ТС генотипа в группе.

Понимание процессов, происходящих в организме во время менопаузы, позволит разработать новые подходы к лечению и усовершенствовать медицинскую помощь женщинам данного возрастного периода. Определение генотипов позволяет выделить отдельные группы пациентов, которые более подвержены к данной патологии и ее осложнениям. Перспективным следует признать разработку подходов к первичной профилактике артериальной гипертензии у пациенток в постменопаузе, которые включали бы выявление генетических маркеров заболевания.

Выводы

В нашем исследовании у пациенток в постменопаузе с артериальной гипертензией и сочетанной патологией (артериальная гипертензия с сахарным диабетом 2 типа) достоверно преобладал гетерозиготный ТС полиморфизм T397C гена ESR1, так же у данных пациенток был определен значительно более низкий уровень эстрадиола в сыворотке крови. Таким образом, по результатам нашего исследования, можно предложить маркер для проведения целенаправленной профилактики кардиоваскулярной патологии у женщин в постменопаузе: выявление гетерозиготного ТС полиморфизма T397C гена ESR1 на фоне низкого уровня эстрадиола крови.

Список литературы
References

Аганезова Н.В., Морозова Е.Б., Чухловин А.Б., Корчагина З.В. 2011. Ассоциации проявлений предменструального синдрома в психоэмоциональной сфере с генным полиморфизмом гена рецептора эстрогенов ER-1. Журнал акушерства и женских болезней, 2:14-20.

Aganezova N.V., Morozova E.B., Chukhlovin A.B., Korchagin Z.V. 2011. Asocyacyu projavlenyyu predmenstrualnogo syndroma v psykhoemocyonalnoy sfere s gennym polymorfyzmom gena receptora estrogenov ER-1. [Association manifestations of premenstrual syndrome in the psycho-emotional sphere with a gene polymorphism of estrogen receptor ER-1 gene]. Jurnal akusherstva y genskykh bolezney, 2:14-20. (in Russian)

Дороднева Е. Ф., Пугачева Т. А., Медведева И. В. 2002. Метаболический синдром. Терапевтический архив, 10:7-12.

Dorodneva E.F., Pugacheva T.A., Medvedeva I.V. 2002. Metabolychesky syndrom [Metabolic syndrome]. Terapevticheskyu archev, 10:7-12. (in Russian)

Фогель Ф., Мотульский А. 1990. Генетика человека: в 3-х т. Т.2. М.:Мир :378.

Vogel F., Motulsky A. 1990. Genetyka cheloveka [Human genetics]: T 2. M.: Myr: 378. (in Russian)

Журавлева Л.В., Лопина Н.А. 2014. Современная стратегия ведения пациентов с артериальной гипертензией. Здоров'я України, 1 (32):22–24.

Zhuravlyova L.V., Lopina N.A. 2014. Sovremennaya strategyay vedenyya pacyentov s arteryalnoy gypertensyye. [Modern strategy of the management of patients with arterial hypertension]. Zdorovya Ukrainy, 1 (32):22–24. (in Ukraine)

Купчинская Е.Г., Волошина О.А., Лизогуб И.В. 2010. Артериальная гипертензия у пациентов с ожирением. Здоров'я України, 5:36-38.

Kupchinskaya E.G., Voloshina O.A., Lizogub I.V. 2010. Arteryalnaya gypertensyya u pacyentov s oshyrenyem [Arterial hypertension in obese patients]. Zdorov'ya Ukrainy, 5:36-38. (in Ukraine)



- Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. 2001. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион: 408.
- Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. 2001. Statystycheskye metody v medykobyologicheskyykh issledovaniyach [Statistical methods in biomedical studies using Excel]. K.: Moryon: 408. (in Ukraine)
- Свищенко С.П., Багрий А.Е. та ін. 2012. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії (4-те вид.). К.: ННЦ Інститут кардіології України ім. М.Д. Стражеска:53.
- Svischenko S.P., Bagriy A.E. 2012. Rekomendatsyy Ukrayns'koy asotsiatsyy kardyologiv s profylaktyky y lykuvannya arterialnoy gypertenziyy. [Recommendations of Ukrainian Association of Cardiology on prevention and treatment of hypertension] Posibnik do Natsyonalnoy program profylaktyky y lykuvannya arterialnoy gypertenziyy (4 vydannya). K.: NNC Instytut kardyologyy Ukraynu im. M.D. Strazhesko: 53. (in Ukraine)
- Сиренко Ю.Н. 2011. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии. Донецк: Издатель Заславский А.Ю.:288.
- Sirenko J.N. 2011. Hypertonycheskaya bolezny y arterialnyye gepertensyy. [Hypertensive heart disease and arterial hypertension] Doneschk: Yzdatel Zaslavskyy A.YU.:288 (in Ukraine)
- Becherini L., Gennari L., Masi L. Et al. Evidence of a linkage disequilibrium between polymorphisms in the human estrogen receptor alpha gene and their relationship to bone mass variation in postmenopausal Italian women. *Hum Mol Genet*, 2000, 9(13):2043–2050.
- Collection of experimental data and literature [Electronic resource]. Access mode: <https://www.nextbio.com/b/authentication/login.nb>.
- Ellis JA, Infantino T, Harrap SB. Sex-dependent association of blood pressure with oestrogen receptor genes α and β . *J Hypertens*, 2004, 22:1127–1131.
- Ganasyam SR, Rao TB, Murthy YS, Jyothy A, Sujatha M. Association of Estrogen Receptor- α Gene & Metallothionein-1 Gene Polymorphisms in Type 2 Diabetic Women of Andhra Pradesh. *Indian J Clin Biochem*, 2012, 27(1): 69–73.
- Gasparya A.Y. Gender-Specific Aspects in the Clinical Presentation of Cardiovascular Disease. Chapter 14, 2012.
- Gronemeyer H.. Transcription activation by estrogen and progesterone receptors. *Annual Review of Genetics*, 1991, 25:89–123.
- HGMD - Human Gene Mutation Database [Electron resource]. Access mode: <http://gerontology-explorer.narod.ru>
- Huang Q, Wang TH, Lu WS, Mu PW, Yang YF, Liang WW, Li CX. Estrogen receptor alpha gene polymorphism associated with type 2 diabetes mellitus and the serum lipid concentration in Chinese women in Guangzhou. *Chin Med J*, 2006, 119(21):1794–801.
- Kelly T. N., Rebholz C. M., Gu D., Hixson J. E. et al. Analysis of sex hormone genes reveals gender differences in the genetic etiology of blood pressure salt sensitivity: the Gen Salt study. *Hypertens*, 2013, 26:191–200.
- Kumar R. The structure of the nuclear hormone receptors. *Thompson Steroids*, 1999, 64(5):310–319.
- Meshkani R, Saberi H. et al. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms are associated with type 2 diabetes and fasting glucose in male subjects. *Mol Cell Biochem*, 2012, 359:225–233.
- Mohammadi F, Pourahmadi M, Mosalanejad M, Jamali H. et al. Association of Estrogen Receptor α Genes PvuII and XbaI Polymorphisms with Type 2 Diabetes Mellitus in the Inpatient Population of a Hospital in Southern Iran. *Diabetes Metab J.*, 2013, 37(4):270–277.
- Nilsson S., Makela S., Treuter E. et al. Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev*, 2001, 81:1535–1565.
- Parker M. G.. Transcriptional activation by oestrogen receptors. *Biochemical Society Symposium*, 1998. 63:45–50.
- Peter I, Shearman AM, Zucker DR, Schmid CH, Demissie S, Cupples LA, Larson MG, Vasan RS, D'Agostino RB, Karas RH, Mendelsohn ME et al. Variation in estrogen-related genes and cross-sectional and longitudinal blood pressure in the framingham heart study. *J Hypertens*, 2005, 23:2193–2200.
- Tsigos C., Hainer V., Basdevant A. et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obesity Facts*, 2008, 1 (2):106–116.
- Tuomilehto Jaakko. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. The DECODE study group on behalf of the Europe an Diabetes Epidemiology Group. *Lancet*, 1999, 354 (9179):617–621.