

ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ

УДК 575

DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.14056

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА rs466639 ГЕНА RXRG С ВОЗРАСТОМ МЕНАРХЕ У ЖЕНЩИН ЦЕНТРАЛЬНОГО ЧЕРНОЗЕМЬЯ РОССИИ*

И.В. Пономаренко, Е.А. Решетников, М.И. Чурносков

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

e-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Цель исследования – изучить ассоциации однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs466639 гена RXRG (retinoid X receptor gamma) с возрастом менархе у русских женщин Центрального Черноземья РФ и рассмотреть регуляторный потенциал этого полиморфизма.

Материалы и методы. Выборка для исследования включала 1613 женщин. Проведено генотипирование ОНП rs466639 гена RXRG.

Результаты. Установлена ассоциация аллеля Т ОНП rs466639 гена RXRG с ранним менархе у русских женщин Центрального Черноземья РФ в рамках рецессивной модели ($p=5,58 \cdot 10^{-9}$). Показано важное регуляторное значение данного полиморфизма и сильно сцепленных ($r^2 \geq 0,8$) с ним пяти ОНП, которые находятся в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в головном мозге, жировой, мышечной ткани и влияют на аффинность регуляторных мотивов ДНК к более чем 25 транскрипционным факторам.

Выводы. Полиморфизм rs466639 гена RXRG ассоциирован с возрастом менархе у русских женщин Центрального Черноземья РФ и имеет значимый регуляторный потенциал.

Ключевые слова: возраст менархе, полиморфизм, регуляторный потенциал.

Введение. Возраст менархе является одним из важных показателей пубертатного развития женщины, он маркирует начало репродуктивного периода ее жизни и связан с возможными проблемами со здоровьем в ее дальнейшей жизни. Раннее менархе является фактором риска развития у женщины ожирения [1], рака молочной железы [2, 3], сахарного диабета 2-го типа [4], сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6], а позднее менархе связано с повышенным риском развития остеопороза [3, 7], преэклампсии [8].

Близнецовые и семейные исследования свидетельствуют о существенной роли на-

следственных факторов (53–74 %) в становлении менархе [9, 10]. По результатам GWAS (genome-wide association studies) имеется информация об ассоциациях с возрастом менархе более 100 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) [11–17]. Однако следует отметить, что воспроизводимость результатов данных исследований в разных этнотерриториальных популяциях мала. Например, в работе R.J. Delahanty et al. из 37 менархе-значимых ОНП, включенных в репликативное исследование (использовались результаты GWAS возраста менархе, полученные С.Е. Elks et al. [16]), с возрастом менархе у 6929 китайских женщин оказались ассоциированы лишь девять [18]. В исследовании J.A. Ruun et al., проведенном среди 3452 корейских женщин, не выявлено значимых ас-

* Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ «Изучение генетических факторов менархе у женщин Центрального Черноземья России».

социаций с возрастом менархе 42 ОНП [19], ранее продемонстрировавших данные ассоциации [20]. Из 33 ОНП, ранее показавших ассоциации с возрастом менархе у женщин европейского происхождения [11–14, 20] и включенных в репликативное исследование, С. Tanikawa et al. на выборке из более 15 000 японских женщин значимые ассоциации с возрастом менархе установили только для двух ОНП [3]. В работе А. Yermachenko et al. при репликативном исследовании 53 ОНП у 416 женщин Украины ассоциации с возрастом менархе были выявлены лишь для одного ОНП [21].

Проведение репликативных исследований имеет большое значение в понимании роли отдельных генов-кандидатов в формировании возраста менархе в различных этнических группах, имеющих разную историю формирования (и вследствие этого отличающихся своеобразием генетической структуры населения) и различные внешнесредовые факторы. Следует отметить, что генетические факторы возраста менархе у населения России до настоящего времени не изучены.

Для данного репликативного исследования был отобран полиморфизм rs466639 гена *RXRG*, показавший ранее в трех крупномасштабных исследованиях (в т.ч. двух GWAS) значимые ассоциации с возрастом менархе [16–18]. Следует отметить, что полиморфизм rs466639 гена *RXRG*, связанный с заменой С->Т, является сеймсенс-мутацией (не приводит к изменению структуры полипептида). Ген *RXRG* кодирует гамма-рецептор ретиноевой кислоты, являющийся членом семейства ядерных рецепторов ретиноида X. Он потенцирует антипролиферативные эффекты ретиноевой кислоты и имеет большое значение в регуляции транскрипции генов.

Цель исследования. Изучить ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs466639 гена *RXRG* с возрастом менархе у русских женщин Центрального Черноземья РФ и рассмотреть регуляторный потенциал этого полиморфизма.

Материалы и методы. Выборка для исследования включала 1613 женщин и формировалась на базе перинатального центра Белгородской областной клинической больницы

Святителя Иоасафа с 2008 по 2013 г. В выборку входили женщины русской национальности, родившиеся в Центральном Черноземье России и не являвшиеся родственниками. Их средний возраст составил 39,53 года (от 18 до 77 лет).

Информация о возрасте менархе была получена при опросе женщин. Возрастом менархе считался возраст (полных лет) первых менструальных кровянистых выделений от даты рождения. У женщин собиралась информация о возрасте (годе рождения). Исследование проводилось под контролем этического комитета медицинского факультета Белгородского государственного университета. Было получено информированное согласие каждого участника, включенного в исследование.

Материалом для молекулярно-генетического исследования послужила ДНК, выделенная из венозной крови обследуемых индивидуумов. Забор венозной крови производился из локтевой вены в пластиковые пробирки системы Vacutainer® с консервантом ЭДТА (0,5М раствор, рН=8,0) в объеме 5 мл. Выделение геномной ДНК из лимфоцитов периферической венозной крови осуществлялось стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Проводилось измерение концентрации и контроль качества полученных образцов ДНК на спектрофотометре Nanodrop 2000 (в работу включались образцы с соотношением A260/A280, равным 1,7–2,0). Коллекция образцов ДНК хранилась при температуре -80 °С.

Генотипирование полиморфизма rs466639 гена *RXRG* проводилось в Центре геномных исследований университета Гонконга на платформе iPLEX масс-спектрометра MassARRAY Analyzer 4 (Sequenom, США). Производился контроль качества генотипирования: показатель call rate (доля определенных генотипов из всех возможных) для полиморфизма rs466639 гена *RXRG* составил 99,69 % при доле правильно определенных генотипов в дублирующих образцах не менее 99,5 % и доли правильных генотипирований в отрицательных контрольных образцах не менее 90 %.

Выполнялась оценка соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожи-

даемому согласно равновесию Харди–Вайнберга с использованием χ^2 -теста. Для изучения ассоциации полиморфизма с возрастом менархе использовался лог-линейный регрессионный анализ. В связи с тем что распределение возраста менархе в исследуемой выборке, оцененное с помощью критерия Шапиро–Уилка, отличалось от нормального, для линейного регрессионного анализа использовались логарифмически трансформированные значения возраста менархе. Проводилось тестирование следующих основных генотипических моделей: аддитивной, рецессивной и доминантной. Расчеты осуществлялись в программе PLINK v. 2.050. При этом в связи со значимым влиянием на возраст менархе года рождения женщины: у женщин более молодого возраста менархе наступало раньше (табл. 1) – год рождения использовался при расчетах в качестве ковариаты (дискретная переменная: 1 – 1930–1960 гг., 2 – 1961–1970 гг., 3 – 1971–1980 гг., 4 – 1981–1990 гг.). Различия по возрасту менархе между женщинами разных возрастных групп оценивались с помощью метода Краскела–Уоллиса.

Оценивался регуляторный потенциал исследуемого полиморфизма с использованием онлайн-программного обеспечения HaploReg (v4.1) [22]: рассматривалось расположение ОНП в области гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры, в регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1, эволюционно консервативном регионе, регионе регуляторных мотивов и регионе связывания с регуляторными белками. Изучалась связь полиморфизма (референсного и альтернативного ал-

лелей) с изменением регуляторных мотивов ДНК (аффинность мотива к транскрипционным факторам). Для этого определялась разница между LOD scores альтернативного (alt) и референсного (ref) аллелей [23]: LOD (alt)-LOD (ref). Отрицательное значение этого показателя свидетельствует о повышении аффинности мотива референсным аллелем, и, наоборот, положительное значение демонстрирует связь альтернативного аллеля с повышением аффинности анализируемого мотива ДНК. С использованием программного обеспечения HaploReg (v4.1) определялись ОНП, находящиеся в сильном неравновесии по сцеплению с полиморфизмом rs466639 гена *RXRG*, изучался их регуляторный потенциал. Для оценки неравновесия по сцеплению использовались данные по европейской популяции (EUR) 1000 Genomes Project Phase с заданным порогом силы сцепления $r^2 \geq 0,8$.

Результаты и обсуждение. Среди 1613 русских жительниц Центрального Черноземья России средний возраст менархе составил $13,32 \pm 1,28$ года (варьировал от 9 до 17 лет). Раннее менархе (до 12 лет) зарегистрировано у 6,32 % женщин, а позднее (после 14 лет) – у 13,83 % женщин. У 79,85 % менархе наступило в возрасте 12–14 лет. Следует отметить, что возраст менархе зависел от года рождения женщины (табл. 1): у женщин, родившихся в 1930–1960 гг., менархе наступало в более старшем возрасте ($13,69 \pm 1,38$ года), чем у родившихся позже ($p < 0,001$). Различия по возрасту менархе между группами женщин, родившихся в 1930–1960 и 1981–1990 гг., являлись наибольшими и составляли 0,78 года.

Таблица 1

Возраст менархе у женщин разных возрастных групп

Годы рождения	Количество женщин, чел.	Возраст менархе, лет ($\bar{X} \pm SD$)
1930–1960	301	$13,69 \pm 1,38^*$
1961–1970	639	$13,41 \pm 1,18$
1971–1980	505	$13,11 \pm 1,26$
1981–1990	168	$12,91 \pm 1,34$

Примечание. * – статистически значимые различия с возрастом менархе у женщин, родившихся в другие годы, по критерию Краскела–Уоллиса ($p < 0,001$).

Установлены следующие частоты генотипов по полиморфизму rs466639 гена *RXRG* среди женщин Центрального Черноземья России: СС – 77,55 %, СТ – 20,90 %, ТТ – 1,55 %. Частота минорного аллеля Т составила 0,120. Анализ наблюдаемого распределения генотипов показал его соответствие распределению, ожидаемому согласно закону равновесия Харди–Вайнберга ($p_{HWE}=0,64$).

Выявлены ассоциации (с учетом ковариаты «год рождения») полиморфизма rs466639 гена *RXRG* с возрастом менархе в рамках рецессивной модели: $\beta=-0,076\pm 0,013$; $p=5,58\cdot 10^{-9}$. У женщин с генотипом ТТ менархе наблюдалось в возрасте $12,88\pm 1,61$ года, что на 0,44 года раньше, чем у индивидуумов, имеющих генотипы СС и СТ по данному полиморфизму ($13,32\pm 1,28$ года). По другим рассматриваемым генетическим моделям (аддитивная и доминантная) ассоциации были статистически незначимыми ($p>0,05$).

В ранее проведенных исследованиях показаны ассоциации полиморфизма rs466639 гена *RXRG* с возрастом менархе как среди женщин европеоидной расы [16, 17], так и среди женщин Китая [18]. При этом следует отметить, что в этих работах, как и в нашем исследовании, с ранним менархе ассоциирован аллель Т. Однако в работах E.W. Demerath et al. (афроамериканцы) [15], J.A. Ryu et al. (корейская популяция) [19], С. Tanikawa et al. (японская популяция) [3] не выявлено значимых ассоциаций данного полиморфизма с возрастом менархе. Не установлена его вовлеченность в формирование возраста менархе и у женщин Украины [21].

С использованием онлайн-программы HaploReg (v4.1) выявлено, что полиморфизм rs466639 гена *RXRG* находится в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в 12 тканях, в т.ч. в таких патогенетически значимых для формирования менархе органах и тканях, как различные отделы головного мозга, яичники, жировая ткань, мышечная ткань, печень и др. Установлено, что данный полиморфизм расположен в регионе регуляторных мотивов ДНК, являющихся сайтами связывания с тремя транскрипционными факторами (TFs): Foxa_disc3, GR_disc5, YY1_known4. Различия между LOD scores аллелей Т (alt) и С (ref)

составляют -12,0, -12,0 и -9,2 для Foxa_disc3, GR_disc5, YY1_known4 соответственно. Таким образом, аллель Т полиморфизма rs466639 гена *RXRG*, ассоциированный с ранним менархе, существенно снижает аффинность к транскрипционным факторам Foxa_disc3, GR_disc5, YY1_known4. Следует отметить, что данные факторы транскрипции играют существенную роль в регуляции процессов клеточного цикла (апоптоза, пролиферации, клеточной дифференцировки и др.), что имеет большое значение для пубертатного развития и формирования менархе [24].

Установлено, что полиморфизм rs466639 гена *RXRG* находится в неравновесии по сцеплению ($r^2\geq 0,8$) с пятью ОНП, имеющими большое регуляторное значение: rs3767357 ($r^2=0,98$), rs3767347 ($r^2=1,00$), rs77182452 ($r^2=0,98$), rs79627842 ($r^2=0,98$), rs77875554 ($r^2=0,98$). Так, полиморфизм rs3767347 расположен в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в жировой и мышечной тканях, и регионе двух регуляторных мотивов (AIRE, p300). Другие четыре ОНП находятся в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в головном мозге, и регионе 11 (к транскрипционным факторам Foxa_disc1, Foxa_known1, Foxj1_1, Myc_disc5, Nanog_disc, Pou2f2_disc1, Pou2f2_known, Pou3f2_3, Pou3f3, Pou5f1_disc1, Pou5f1_known, Sox_4, TATA_disc9, TCF12_disc2), 3 (Hbp1, Pitx2, Sox), 7 (Cart1, Isl2, Nkx2_4, Pou1f1_1, Pou2f2_known, Pou5f1_disc2, Sox_3) и 4 (Irf_known, Nanog_disc2, Pou2f2_known1, ZNF263_disc1) регуляторных мотивов соответственно. Таким образом, сильно сцепленные с полиморфизмом rs466639 гена *RXRG* ОНП имеют существенный регуляторный потенциал – находятся в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в патогенетически значимых для менархе органах и тканях (головной мозг, жировая и мышечная ткань), и влияют на аффинность регуляторных мотивов ДНК к более чем 25 транскрипционным факторам.

Согласно материалам базы данных GeneCards: The Human Gene Database (<http://www.genecards.org/>) гамма-рецептор ретиноевой кислоты (*RXRG*), взаимодействуя с 9-цис-ретиноевой кислотой, а также с другими ядерными рецепторами (рецептор вита-

мина D, гормоны щитовидной железы и др.), образует гетеродимеры, участвующие в регуляции транскрипционной активности генов, вовлеченные в различные важные для организма биологические процессы (апоптоз, клеточная дифференцировка, сигнальный путь адипоцитокинов и др.). Это может иметь существенное значение в пубертатном развитии организма и в т.ч. в формировании менархе [24]. На важную роль сигнального пути ретиноевой кислоты в формировании менархе указывается и в работе J.R. Perry et al. [17].

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования установлены ассоциации аллеля T полиморфизма rs466639 гена *RXRG* с ранним менархе у женщин Центрального Черноземья России. Выявлено, что полиморфизм rs466639 находится в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в 12 патогенетически значимых для формирования менархе органах и тканях (различные отделы головного мозга, яичники, жировая ткань,

мышечная ткань, печень и др.), а аллель T полиморфизма rs466639 снижает аффинность к транскрипционным факторам Foxa_disc3, GR_disc5, YY1_known4. Установлен существенный регуляторный потенциал сильно сцепленных ($r^2 \geq 0,8$) с полиморфизмом rs466639 гена *RXRG* пяти ОНП: они находятся в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в головном мозге, жировой и мышечной тканях, и влияют на аффинность регуляторных мотивов ДНК к более чем 25 транскрипционным факторам.

Дальнейшие исследования молекулярно-генетических основ формирования возраста менархе среди населения России позволят установить ОНП, ассоциированные с менархе, в различных этнотерриториальных группах РФ и использовать их при изучении генетических факторов, лежащих в основе развития менархе-ассоциированных заболеваний (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, остеопороз и др.).

Литература

1. Guo X., Ji C. Earlier menarche can be an indicator of more body fat: study of sexual development and waist circumference in Chinese girls. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2011; 24 (5): 451–458.
2. Leung A.W.H., Mak J., Cheung P.S.Y., Epstein R.J. Evidence for a programming effect of early menarche on the rise of breast cancer incidence in Hong Kong. *Cancer Detection and Prevention*. 2008; 32 (2): 156–161.
3. Tanikawa C., Okada Y., Takahashi A., Oda K., Kamatani N., Kubo M., Nakamura Y., Matsuda K. Genome Wide Association Study of Age at Menarche in the Japanese Population. *PLoS ONE*. 2013; 8 (5): e63821. DOI: 10.1371/journal.pone.0063821.
4. Dreyfus J.G., Lutsey P.L., Huxley R., Pankow J.S., Selvin E., Fernández-Rhodes L., Franceschini N., Demerath E.W. Age at menarche and risk of type 2 diabetes among African-American and white women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia*. 2012; 55 (9): 2371–2380.
5. Feng Y., Hong X., Wilker E., Li Z., Zhang W., Jin D., Liu X., Zang T., Xu X. Effects of age at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*. 2008; 196 (2): 590–597.
6. Trikudanathan S., Pedley A., Massaro J.M., Hoffmann U., Seely E.W., Murabito J.M., Fox C.S. Association of female reproductive factors with body composition: the framingham heart study. *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98 (1): 236–244.
7. Ho A.Y.Y., Kung A.W.C. Determinants of peak bone mineral density and bone area in young women. *J. Bone Min Metab*. 2005; 23: 470–475. DOI: 10.1007/s00774-005-0630-7.
8. Rudra C.L., Williams M.A. BMI as a modifying factor in the relations between age at menarche, menstrual cycle characteristics, and risk of preeclampsia. *Gynecol Endocrinol*. 2005; 21: 200–205.
9. Kaprio J., Rimpela A., Winter T., Viken R.J., Rimpela M., Rose R.J. Common genetic influences on BMI and age at menarche. *Hum Biol*. 1995; 67: 739–753.
10. Chie W.C., Liu Y.H., Chi J. Predictive factors for early menarche in Taiwan. *J. Formos Med. Assoc*. 1997; 96: 446–450.
11. Ong K.K., Elks C.E., Li S., Zhao J.H., Luan J., Andersen B., Bingham S.A., Brage S., Smith G.D., Ekelund U. Genetic variation in LIN28B is associated with the timing of puberty. *Nat. Genet*. 2009; 41: 729–733.

12. He C., Kraft P., Chen C., Buring J.E., Paré G., Hankinson S.E., Chanock S.J., Ridker P.M., Hunter D.J., Chasman D.I. Genome-wide association studies identify novel loci associated with age at menarche and age at natural menopause. *Nat. Genet.* 2009; 41: 724–728.
13. Sulem P., Gudbjartsson D.F., Rafnar T., Holm H., Olafsdottir E.J., Olafsdottir G.H., Jonsson T., Alexandersen P., Feenstra B., Boyd H.A. Genome-wide association study identifies sequence variants on 6q21 associated with age at menarche. *Nat. Genet.* 2009; 41: 734–738.
14. Perry J.R.B., Stolk L., Franceschini N., Lunetta K.L., Zhai G., McArdle P.F., Smith A.V., Aspelund T., Bandinelli S., Boerwinkle E. Meta-analysis of genome-wide association data identifies two loci influencing age at menarche. *Nat. Genet.* 2009; 41: 648–650.
15. Demerath E.W., Liu C.-T., Franceschini N., Chen G., Palmer J.R., Smith E.N., Chen C.T.L., Ambrosone C.B., Arnold A.M., Bandera E.V. Genome-wide association study of age at menarche in African-American women. *Hum Mol. Genet.* 2013; 22: 3329–3346. DOI: 10.1093/hmg/ddt181.
16. Elks C.E., Perry J.R.B., Sulem P., Chasman D.I., Franceschini N., He C., Lunetta K.L., Visser J.A., Byrne E.M., Cousminer D.L. Thirty new loci for age at menarche identified by a meta-analysis of genome-wide association studies. *Nat. Genet.* 2010; 42: 1077–1085.
17. Perry J.R., Day F., Elks C.E. Parent-of-origin specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. *Nature.* 2014; 514 (7520): 92–97. DOI: 10.1038/nature13545.
18. Delahanty R.J., Beeghly-Fadiel A., Long J.R. Evaluation of GWAS-identified genetic variants for age at menarche among Chinese women. *Hum Reprod.* 2013; 28: 1135–1143. DOI: 10.1093/humrep/det011.
19. Pyun J.A., Kim S., Cho N.H., Koh I., Lee J.Y., Shin C. Genome-wide association studies and epistasis analyses of candidate genes related to age at menarche and age at natural menopause in a Korean population. *Menopause.* 2014; 21: 522–529. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182a433f7.
20. He C., Kraft P., Buring J.E., Chen C., Hankinson S.E., Paré G., Chanock S., Ridker P.M., Hunter D.J. A large-scale candidate-gene association study of age at menarche and age at natural menopause. *Hum. Genet.* 2010; 128: 515–527.
21. Yermachenko A., Dvornyk V. UGT2B4 previously implicated in the risk of breast cancer is associated with menarche timing in Ukrainian females. *Gene.* 2016; 590 (1): 85–89.
22. Ward L.D., Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44: 877–881.
23. Ward L.D., Kellis M. HaploReg: a resource for exploring chromatin states, conservation, and regulatory motif alterations within sets of genetically linked variants. *Nucleic Acids Research.* 2012; 40 (Database issue): 930–934. DOI: 10.1093/nar/gkr917.
24. Plant T.M. Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Front Neuroendocrinol.* 2015; 38: 73–88. DOI: 10.1016/j.yfrne.2015.04.002.

ASSOCIATION OF POLYMORPHISM (rs466639) IN GENE RXRG WITH AGE AT MENARCHE IN WOMEN OF CENTRAL BLACK EARTH REGION (RUSSIA)

I.V. Ponomarenko, E.A. Reshetnikov, M.I. Churnosov

Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

e-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru

The objective of the trial is to study the association of single nucleotide polymorphism (SNP) rs466639 in gene RXRG (retinoid X receptor gamma) with the age at menarche in Russian women living in the Central Black Earth Region of the Russian Federation and the regulatory potential of this polymorphism.

Materials and Methods. The sample for the research study included 1613 women. The authors conducted genotyping of SNP (rs466639) in gene RXRG.

Results. The association of T SNP (rs466639) allele in gene RXRG with early menarche in Russian women living in the Central Black Earth Region of the Russian Federation was established under the recessive model ($p=5,58 \cdot 10^{-9}$). The authors showed the important regulatory value of this polymorphism and five strongly linked SNPs ($r^2 \geq 0.8$) located in the histone area that mark enhancers in the brain, adipose tissue, muscle tissue and affect the affinity of regulatory DNA motifs to more than 25 transcription factors.

Conclusion. The polymorphism (rs466639) in gene RXRG is associated with age at menarche in Russian women living in the Central Black Earth Region of the Russian Federation; it also has a significant regulatory potential.

Keywords: age at menarche, polymorphism, regulatory potential.

References

1. Guo X., Ji C. Earlier menarche can be an indicator of more body fat: study of sexual development and waist circumference in Chinese girls. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2011; 24 (5): 451–458.
2. Leung A.W.H., Mak J., Cheung P.S.Y., Epstein R.J. Evidence for a programming effect of early menarche on the rise of breast cancer incidence in Hong Kong. *Cancer Detection and Prevention*. 2008; 32 (2): 156–161.
3. Tanikawa C., Okada Y., Takahashi A., Oda K., Kamatani N., Kubo M., Nakamura Y., Matsuda K. Genome Wide Association Study of Age at Menarche in the Japanese Population. *PLoS ONE*. 2013; 8 (5): e63821. DOI: 10.1371/journal.pone.0063821.
4. Dreyfus J.G., Lutsey P.L., Huxley R., Pankow J.S., Selvin E., Fernández-Rhodes L., Franceschini N., Demerath E.W. Age at menarche and risk of type 2 diabetes among African-American and white women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia*. 2012; 55 (9): 2371–2380.
5. Feng Y., Hong X., Wilker E., Li Z., Zhang W., Jin D., Liu X., Zang T., Xu X. Effects of age at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*. 2008; 196 (2): 590–597.
6. Trikudanathan S., Pedley A., Massaro J.M., Hoffmann U., Seely E.W., Murabito J.M., Fox C.S. Association of female reproductive factors with body composition: the framingham heart study. *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98 (1): 236–244.
7. Ho A.Y.Y., Kung A.W.C. Determinants of peak bone mineral density and bone area in young women. *J. Bone Min Metab*. 2005; 23: 470–475. DOI: 10.1007/s00774-005-0630-7.
8. Rudra C.L., Williams M.A. BMI as a modifying factor in the relations between age at menarche, menstrual cycle characteristics, and risk of preeclampsia. *Gynecol Endocrinol*. 2005; 21: 200–205.
9. Kaprio J., Rimpela A., Winter T., Viken R.J., Rimpela M., Rose R.J. Common genetic influences on BMI and age at menarche. *Hum Biol*. 1995; 67: 739–753.
10. Chie W.C., Liu Y.H., Chi J. Predictive factors for early menarche in Taiwan. *J. Formos Med. Assoc*. 1997; 96: 446–450.
11. Ong K.K., Elks C.E., Li S., Zhao J.H., Luan J., Andersen B., Bingham S.A., Brage S., Smith G.D., Ekelund U. Genetic variation in LIN28B is associated with the timing of puberty. *Nat. Genet*. 2009; 41: 729–733.
12. He C., Kraft P., Chen C., Buring J.E., Paré G., Hankinson S.E., Chanock S.J., Ridker P.M., Hunter D.J., Chasman D.I. Genome-wide association studies identify novel loci associated with age at menarche and age at natural menopause. *Nat. Genet*. 2009; 41: 724–728.
13. Sulem P., Gudbjartsson D.F., Rafnar T., Holm H., Olafsdottir E.J., Olafsdottir G.H., Jonsson T., Alexandersen P., Feenstra B., Boyd H.A. Genome-wide association study identifies sequence variants on 6q21 associated with age at menarche. *Nat. Genet*. 2009; 41: 734–738.
14. Perry J.R.B., Stolk L., Franceschini N., Lunetta K.L., Zhai G., McArdle P.F., Smith A.V., Aspelund T., Bandinelli S., Boerwinkle E. Meta-analysis of genome-wide association data identifies two loci influencing age at menarche. *Nat. Genet*. 2009; 41: 648–650.
15. Demerath E.W., Liu C.-T., Franceschini N., Chen G., Palmer J.R., Smith E.N., Chen C.T.L., Ambrosone C.B., Arnold A.M., Bandera E.V. Genome-wide association study of age at menarche in African-American women. *Hum Mol. Genet*. 2013; 22: 3329–3346. DOI: 10.1093/hmg/ddt181.
16. Elks C.E., Perry J.R.B., Sulem P., Chasman D.I., Franceschini N., He C., Lunetta K.L., Visser J.A., Byrne E.M., Cousminer D.L. Thirty new loci for age at menarche identified by a meta-analysis of genome-wide association studies. *Nat. Genet*. 2010; 42: 1077–1085.
17. Perry J.R., Day F., Elks C.E. Parent-of-origin specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. *Nature*. 2014; 514 (7520): 92–97. DOI: 10.1038/nature13545.
18. Delahanty R.J., Beeghly-Fadiel A., Long J.R. Evaluation of GWAS-identified genetic variants for age at menarche among Chinese women. *Hum Reprod*. 2013; 28: 1135–1143. DOI: 10.1093/humrep/det011.

19. Pyun J.A., Kim S., Cho N.H., Koh I., Lee J.Y., Shin C. Genome-wide association studies and epistasis analyses of candidate genes related to age at menarche and age at natural menopause in a Korean population. *Menopause*. 2014; 21: 522–529. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182a433f7.
20. He C., Kraft P., Buring J.E., Chen C., Hankison S.E., Pare G., Chanock S., Ridker P.M., Hunter D.J. A large-scale candidate-gene association study of age at menarche and age at natural menopause. *Hum. Genet.* 2010; 128: 515–527.
21. Yermachenko A., Dvornyk V. UGT2B4 previously implicated in the risk of breast cancer is associated with menarche timing in Ukrainian females. *Gene*. 2016; 590 (1): 85–89.
22. Ward L.D., Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44: 877–881.
23. Ward L.D., Kellis M. HaploReg: a resource for exploring chromatin states, conservation, and regulatory motif alterations within sets of genetically linked variants. *Nucleic Acids Research*. 2012; 40 (Database issue): 930–934. DOI: 10.1093/nar/gkr917.
24. Plant T.M. Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Front Neuroendocrinol.* 2015; 38: 73–88. DOI: 10.1016/j.yfrne.2015.04.002.