

НЕОБЫЧНАЯ ДЕВИАЦИЯ РЕПРОДУКЦИИ В ДИНАСТИИ РОМАНОВЫХ: ПОВТОРНЫЕ РОЖДЕНИЯ ДЕВОЧЕК И ПРЯМОЕ ВЛИЯНИЕ ГЕНОТИПА ОТЦА

М.Д. Голубовский

Отдел молекулярной и клеточной биологии, Университет Калифорнии, Беркли, США,
e-mail: mdgolub@gmail.com

Приведено описание неизвестной ранее необычной девиации репродукции в многодетных семьях в царской династии Романовых. В ряду поколений этой династии наблюдалось повторное рождение 3–5 девочек подряд, обычно после рождения первой из них, независимо от того, какие по счету были роды. Этот признак назван «F-тетрада». В семьях с числом детей пять и более наблюдались распределения по полу в порядке рождения: FFFFF, FFFFFM, MFFFF, MFFFFMMM, MMFFFFMMF, MMFFFFMM. Склонность к повторному рождению девочек зависела от прямого влияния генотипа отца. Эта черта передавалась как по мужской, так и по женской линиям. Предполагаемый генетический фактор(ы) F-тетрады обладает доминантным действием с неполными проявлением и выражением. В рамках физиологической генетики аномалию можно определить таким образом: первое рождение девочки в браках, в которых отец несет фактор F-тетрады, повышает вероятность рождения девочек в серии последующих 3–4 родов. У матерей возникает определенная «репродуктивная память», которая меняет обычный профиль воспроизведения. Обсуждены возможные механизмы, способные привести к такой девиации.

Ключевые слова: генетика, репродукция, соотношение полов, отцовский эффект.

Анализ влияния отцовских генов на процессы оплодотворения и раннего эмбриогенеза – весьма актуальная проблема репродуктивной генетики. Здесь сделаны важные открытия и новые наблюдения на трех взаимосвязанных уровнях: цитогенетическом и молекулярном, эпигенетике оплодотворения и ранних стадий развития эмбриона, а также на стыке генетики и демографии. К оригинальным результатам первых двух уровней в данном контексте следует прежде всего отнести: доказательство преимущественно диспермного возникновения триплоидии (наиболее частой геномной аномалии); установление андрогенной природы полных (2n) и частичных (3n) пузырных заносов; открытие передачи через спермии и отцовского наследования centrosомы – самовоспроизводящейся органеллы, которая «оркеструет» первые деления дробления; обнаружение андрогенного химеризма (полного

и тканеспецифичного) в связи с аномалиями воспроизведения и онтогенеза; представление о постзиготной диплоидизации андрогенных триплоидов как источнике образования необычных вариантов химер, пузырных заносов и близнецов; особый характер архитектуры хромосом в сперматогенезе и особый характер репрограммирования мужского генома при оплодотворении (Пузырев, Степанов, 1997; Sutovsky, Shatten, 2000; Golubovsky, 2003; Zalensky, Zalenskaya, 2004; Malan *et al.*, 2006; Tesarik, 2005; Yanagimachi, 2005; Bestor, Burc'his, 2006; Баранов, Кузнецова, 2007; Robinson *et al.*, 2007; Carrell, 2008; Machin, 2009; Epigenetic Human Reproduction, 2011). Эти открытия и новации о специфике роли мужского генома в репродукции имеют прямое или косвенное отношение к истолкованию возникновения и наследования врожденных аномалий размножения (Crow, 2003).

Важные наблюдения о роли отцовских генов в процессе воспроизведения сделаны на стыке собственно генетики и демографии. Результаты шведско-английского длительного демографического анализа выявили, что воздействие внешних факторов (курение и голодание) в ранние критические периоды онтогенеза отцов имеет трансгенерационный эффект на здоровье и продолжительность жизни сыновей последующего поколения. Авторы связывают этот феномен с эпигенетической наследственностью (Pembrey *et al.*, 2006).

В рамках настоящего сообщения важны выводы систематических наблюдений о влиянии пола первого ребенка на исход следующих беременностей. Результаты 16-летнего анализа в популяции Дании показали, что в случаях, когда первородящие матери вынашивали мальчиков, у них достоверно увеличивались осложнения при последующих беременностях (привычное невынашивание, выкидыши). Среди матерей, которые при первой беременности вынашивали девочек, 76 % родили повторно без осложнений. Тогда как у матерей, которые впервые вынашивали мальчиков, успешные вторые роды наблюдались лишь в 56 % случаев, повышалось и число повторных осложнений. Предполагается, что носительство мужского плода инициирует у матерей иммунологическую реакцию против HУ-мужских антигенов, активированных на фето-плацентарном уровне (Christiansen *et al.*, 2004). Этот конфликт ведет к отторжению и гибели плода при последующих беременностях. Обнаруженный феномен по своей семантике напоминает хорошо известную ситуацию резус-конфликта у Rh- матерей.

В генеалогии ряда шотландских родов были обнаружены семьи, в которых на протяжении двух веков проявлялось прямое отцовское влияние на близнецовость. Впервые проведено подробное генетико-демографическое описание данных семей (St Clair, Golubovsky, 2002). Цитогенетическая основа этой девиации связывается с действием на уровне гамет мужских генов, которые повышают вероятность диспермии или преждевременного деления мужских пронукулеусов (гетерохрония) с последующим двойным оплодотворением. Было постулировано, что подобные семьи могут служить естественной

селективной системой для обнаружения случаев полуидентичных близнецов, а также частоты естественного химеризма (Голубовский, Голубовская, 1984; Golubovsky, 2002, 2006). В 2007 г. предсказанные полуидентичные близнецы-химеры, имеющие один материнский и смесь отцовских наборов, были найдены и молекулярно идентифицированы (Souter *et al.*, 2007). Что касается частоты спонтанного химеризма на уровне целого организма или на тканевом уровне, то она остается неизвестной и может достигать в норме нескольких процентов (Boklage, 2006).

Приведенные выше факты показывают важность целенаправленных генетико-демографических наблюдений и семейного анализа особенностей репродукции. Особенно интересны описания репродуктивного профиля многодетных семей. Подробные сведения такого рода имеются в генеалогических записях правящих династий и семьях известных деятелей истории и культуры. Так, стерильность 3 из 6 вступивших в брак детей в многодетной семье Чарльза Дарвина позволила предположить в потомстве его близкородственного брака выщепление мутации мейоза, вызывающей нарушения гаметогенеза у обоих полов (Golubovsky, 2008).

В данной работе приводится первое описание неизвестной ранее необычной девиации репродукции в многодетных семьях династии Романовых. В ряду поколений этой династии наблюдалось последовательное рождение 3–5 девочек подряд обычно после рождения первой из них. Предрасположенность к повторному рождению девочек зависела от прямого влияния генотипа отца. Эта черта передавалась как по мужской, так и по женской линиям. Предполагаемый генетический фактор(ы) обладает доминантным действием с неполным проявлением и выражением. В рамках физиологической генетики ситуацию можно сформулировать в таком общем виде: первое рождение девочки в браках, где отец несет определенную доминантную мутацию, повышает вероятность рождения девочек в серии последующих 3–4 родов. У матерей возникает определенная «репродуктивная» память, которая меняет обычный профиль воспроизведения.

Материал и метод

Основные генеалогические и демографические данные о семейном статусе числа детей, порядке их рождения, продолжительности жизни в династии Романовых, а также в генеалогиях других династий взяты из специального сайта, посвященного разным сторонам всемирной истории, включая генеалогию и биографии, www.hrono.ru, а также сведений интернет-энциклопедии Wikipedia. В некоторых случаях привлекались другие источники. Например, полные данные о порядке рождения и полу всех родившихся детей в семье Николая I даны в книге А. Труайя (2007), а сведения о происхождении Марты Скавронской (первой императрицы Екатерины I) обсуждены в книге историка С.Ю. Дудакова (2011).

Родословные и их описание

Исходные посылки

В норме ожидаемая вероятность рождения мальчика или девочки составляет 0,5. В многодетных семьях ожидаемая вероятность рождения подряд 3, 4, 5, 6 детей одного пола составляет соответственно 1/8, 1/16, 1/32 и 1/64. Как отдельные единичные события случаи последовательного рождения 3–4 детей одного пола в многодетных семьях вполне ожидаемы и встречаются. Рассмотрим для примера последовательности рождения по полу в многодетных семьях ряда известных в истории лиц, обозначая символами F и M женский (female) и мужской (male) пол.

1. Король Великобритании Георг III (1738–1820) правил с 1760 г. 60 лет. Он был женат на Шарлотте Мекленбург-Стрелицкой и оказался самым многодетным британским королем во всей истории. В его браке за период в 21 год, с 1762 по 1783 гг., родилось 15 детей: 9 сыновей и 6 дочерей в последовательности: MMMFMFFMMMFFMMF. Соотношение полов и их чередование здесь соответствуют ожидаемым, хотя серия рождений трех сыновей подряд MMM встретила дважды (вероятность 1/8).

2. Внучка Георга III королева Великобритании Виктория (1819–1901) была на троне 64 года начиная с 1837 г. («викторианский период»). В

браке Виктории с принцем Альбертом Саксен-Кобургским за 17-летний период (1840–1857) родилось 9 детей. Распределение по полу было типично случайным: FMFMFFMMF.

3. У Льва Толстого в браке с Софьей Берс в период 25 лет (1853–1888) родилось 13 детей: MFMMFMFMMMFM. Здесь также типично случайное распределение рождений по полу с однократной последовательностью MMM (вероятность 1/8).

Эти три многодетные семьи могут служить своеобразным контролем к анализируемой репродуктивной девиации, наследуемой в династии Романовых. Девиация проявилась уже у царя Алексея Михайловича (1629–1676) и прослеживается в ряду поколений в других семьях династии по линии: Петр I – его правнук Павел I – два его сына Николай I и Михаил и, возможно, Николай II. Генеалогические данные с указанием последовательности рождений по полу приведены на рис. 1–3. Для всех этих многодетных семей характерна указанная особенность воспроизведения: серия последовательных рождений 4–5 девочек, обычно после рождения первой из них.

Царь Алексей Михайлович (1629–1676) из своей 47-летней жизни правил 31 год. Он был отцом 16 детей от двух браков. Трое его сыновей впоследствии стали царями. В первом браке с Марией Милославской родилось 13 детей за период 20 лет с 1649 по 1669 гг.: 5 сыновей и 8 дочерей (при последних тяжелых родах царица умерла от родовой горячки). Последовательность рождений детей по полу оказалась необычной: MFFMFFFFMFMMF – четыре подряд рождения дочерей (роды 5–8-е **FFFF**, выделены жирным шрифтом). Эту девиацию можно было бы считать редким случайным событием. Но оказалось, что она наследуется в ряду поколений. Обозначим последовательность рождений как минимум четырех девочек подряд как **FFFF**, или «F-тетрада».

Репродуктивная F-тетрада проявилась у двух сыновей (впоследствии царей) Алексея Михайловича – Ивана (Иван V) и Петра (Петр I), родившихся от разных жен. Иван был 12-м по счету ребенком Марии Милославской. Он прожил всего 30 лет, будучи провозглашен в 1682 г. (вместе с Петром) царем. С 1684 г. Иван был женат на Прасковье Салтыковой. От этого

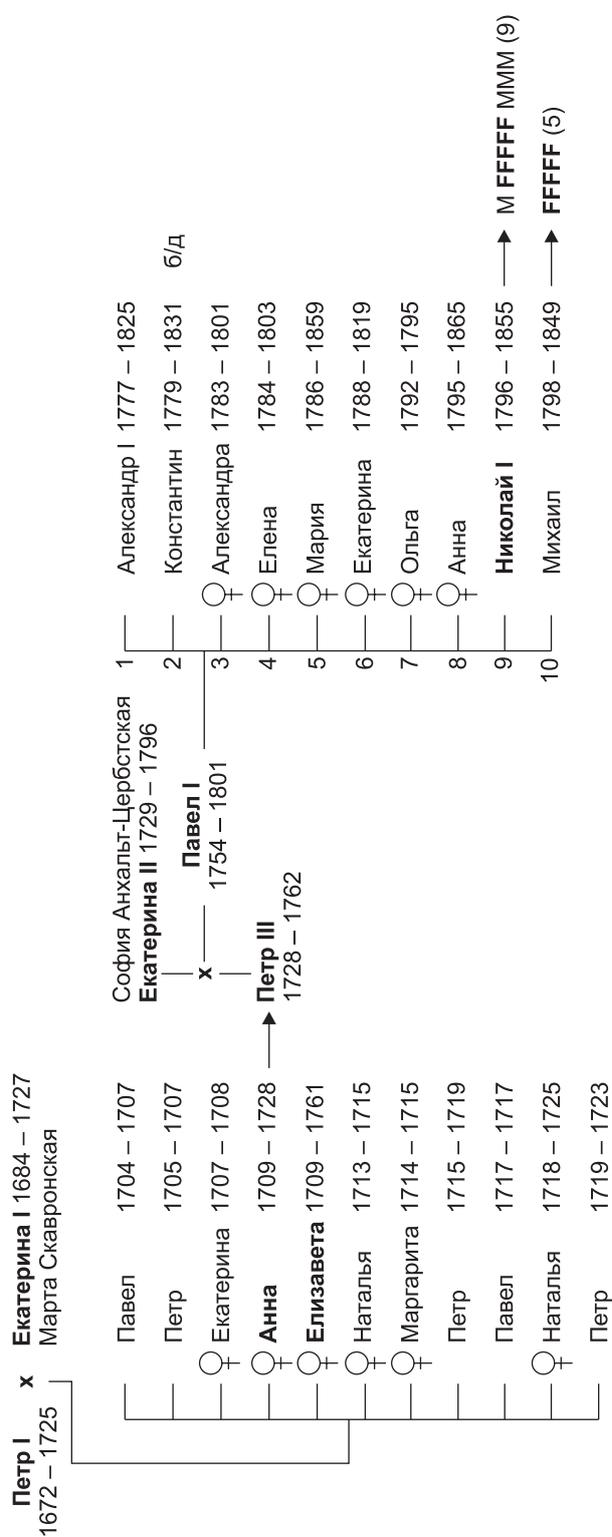


Рис. 1. Фрагменты родословной Петра I и его правнука Павла I, показывающие проявление признака «повторное рождение девочек», или «F-тетрада».

Пол ребенка: F – женский, M – мужской. Порядок символов соответствует порядку рождения детей. Жирным шрифтом обозначены две дочери Петра I и два сына императора Павла I; б/д – бездетность.



Рис. 2. Фрагменты родословной Николая I и его правнука Николая II, показывающие повторное рождение девочек.

Обозначения такие же, как на рис. 1.

брака за 10 лет родилось пять детей – все дочери, FFFFF. Наследование Иваном отцовской аномалии очевидно.

На рис. 1 и 2 приведены родословные Петра I, его правнука Павла I, его сына Николая I и его правнука Николая II. F-тетрада отчетливо проявилась у Петра I. Он родился во втором браке царя Алексея с Натальей Нарышкиной. На рис. 1 показано проявление признака F-тетрады в многодетном союзе (а затем браке) Петра I с Мартой Скавронской. В 1703 г. Петр I встретил 19-летнюю Марту, захваченную русскими войсками как военную добычу при взятии шведской крепости Мариенбург (ныне г. Алуксне в Латвии). Марта происходила из прибалтийских крестьян, была служанкой у одного пастора, а затем попала в наложницы к А. Меншикову. Петр забрал Марту от Меншикова и сделал ее своей фавориткой. В 1704 г. она родила ему первенца, названного Петром, а в следующем году Павла (вскоре оба умерли). До законного брака с Петром I Марта Скавронская родила еще двух дочерей. После того как в неудачном прусском походе 1811 г. Марта, бывшая в обозе Петра I, самоотверженно помогла спасти его от неминуемого турецкого плена, Петр I, возвратившись в Петербург, в 1712 г. отпраздновал свадьбу с Мартой и она

стала именоваться императрицей Екатериной I. В этом брачном союзе за 15-летний период, с 1704 по 1719 гг., родилось 11 детей (8 из них умерли в возрасте до 7 лет). Последовательность рождений по полу такова: MMFFFFMMFM. Пять подряд рождений девочек указывают на наследование Петром I признака F-тетрады от своего отца Алексея Михайловича.

Дочь Петра и Екатерины Анна Петровна стала герцогиней Гольштейн-Готторпской. Она умерла в возрасте 20 лет, но успела родить сына, который в 1761 г. был провозглашен (по настоянию захватившей трон Елизаветы Петровны) императором Петром III. В жены ему была выбрана Софья Анхальт-Цербстская, ставшая (после свержения и убийства Петра III) императрицей Екатериной II. В их браке родился единственный законный сын Павел I (1754–1801). Он был женат на Софье Луизе Вюртембургской, получившей после принятия православия имя Мария Федоровна (1759–1828). В этом многодетном браке за 21 год родилось 10 детей. Последовательность рождений по полу: MFFFFFFMM. Шесть последовательных рождений дочерей указывают на признак F-тетрады. Очевидна передача в ряду поколений гипотетического фактора не только по мужской, но и по женской линии: Петр I – дочь Анна – ее сын Петр III – Павел I.

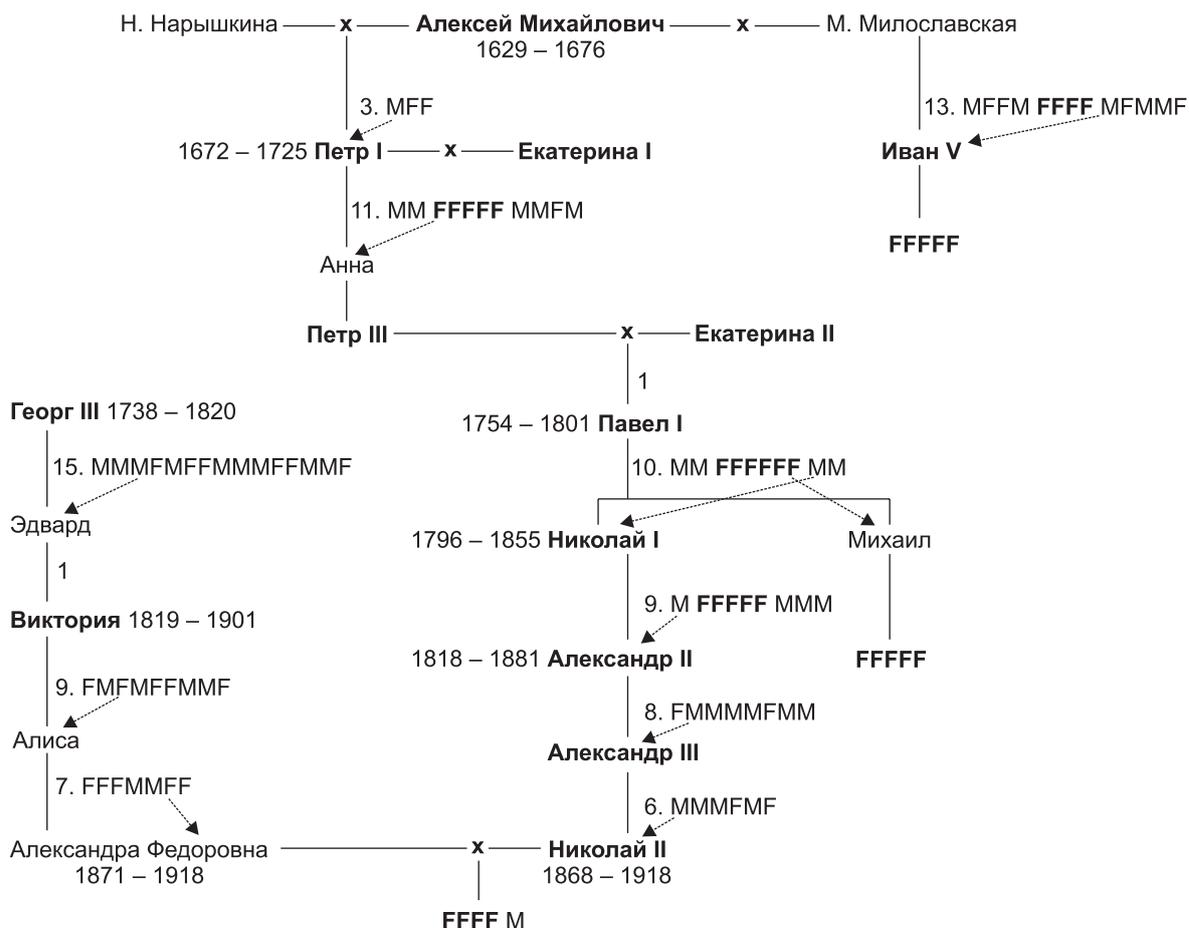


Рис. 3. Фрагменты родословной многодетных семей в английской династии («контроль») и в династии Романовых, где на протяжении 9 поколений передавался и проявлялся признак «F-тетрада».

Обозначения такие же, как на рис. 1. Прерывистые стрелки указывают, каким по счету ребенок был данный пробанд.

Среди четырех сыновей Павла I родившийся девятым по счету Николай (Николай I) и его младший брат Михаил также обладали генотипом, который приводил к репродуктивной F-тетраде. У Николая I в браке с Александрой Федоровной (принцесса Шарлотта Прусская) родилось 9 детей, из них 5 девочек подряд: **MFFFFFMMM**. F-тетрада очевидна (рис. 2). Первый сын Павла I, ставший императором Александром I, в браке с Елизаветой Алексеевной (Луиза Мария Августа Баденская) имел только двух дочерей. Обе они умерли во младенчестве и их происхождение по отцу считается сомнительным. У Михаила, последнего сына Павла, все 5 детей были девочки. Второй сын Павла I Константин не имел детей в законном браке. Таким образом, доминантный фактор, вызывающий девиацию «F-тетрада», передался и отчетливо проявлялся, по крайней мере, у 2 из 4 сыновей императора Павла I.

Далее в династии Романовых репродуктивная F-тетрада наблюдается лишь у последнего императора Николая II. В его семье родилось 5 детей с последовательностью по полу **FFFFM** – 4 подряд дочери, а затем сын Алексей. Если Николаю II гипотетический фактор, вызывающий склонность к F-тетраде, передался по мужской линии от Александра II, а затем через Александра III, то приходится полагать, что у обоих этих императоров гипотетический фактор F-тетрады по какой-то причине не проявился (феномен неполной пенетрантности и экспрессивности). Хотя в семье Александра III распределение по полу среди его 6 детей было **MMMFMF** – вполне обычное, одна из его сестер, Мария Александровна (1853–1920), ставшая герцогиней Великобритании, родила 5 детей с последовательностью по полу: **MFFFF**, что указывает на возможное носительство и проявление F-тетрады.

Обсуждение

На рис. 3 суммированы данные о характере передачи в 9 поколениях династии Романовых признака F-тетрады – повторного рождения девочек в серии 3–5 родов, обычно после рождения первой из них. В левой части рис. 3 показан фрагмент родословного древа английской королевской династии, которая оказалась связанной с династией Романовых. Фрагмент содержит сведения о порядке рождения детей по полу в двух самых многодетных семьях английской династии – у короля Георга III и его внучки королевы Виктории. Этот фрагмент родословной может служить своеобразным контролем для вариантов ожидаемого в норме распределения по полу в многодетных семьях. Последовательность рождения по полу среди 15 детей Георга III была MMMFMFFMMFFMMF, а у Виктории FMFMFFMMF. В обоих случаях нет и намек на F-тетрадную аномалию.

В то же время фрагмент древа Романовых, приведенный на рис. 3, демонстрирует проявление F-тетрады у двоих сыновей царя Алексея Михайловича Романова от его двух разных браков: у Ивана V и Петра I. Сходным образом двое детей Павла I, Николай I и великий князь Михаил, проявили эту репродуктивную девиацию. Отсюда следует: 1) наследование фактора(ов) F-тетрады происходит по доминантному типу и 2) есть прямой отцовский эффект влияния генотипа отца на аномальный характер воспроизведения у матерей их детей – признак F-тетрады.

Царь Алексей Михайлович, несомненно, был носителем фактора F-тетрады. Возможно, он достался ему от отца-основателя всей династии Михаила Федоровича Романова (1596–1645). В браке с Евдокией Спешневой у него за 12 лет (с 1627 г. по 1639 гг.) родилось 10 детей в последовательности FFMFFMFFFM. Преобладание девочек и их трехкратное повторное рождение могут указывать на действие наследуемого в этой династии фактора F-тетрады.

Возникают два естественных вопроса: передается ли F-фактор по женской линии (чтобы исключить зависимость от Y-хромосомы) и вызывает ли данный фактор, переданный дочерям, появление у них F-тетрадной аномалии. Павлу I фактор F-тетрады передался через дочь

Петра I Анну. Значит, данный фактор передается по женской линии. Для определенного ответа на второй вопрос имеющихся данных недостаточно. Из 6 дочерей Павла I ни у одной из них число детей в браке не превышало 4. Михаил Павлович, младший сын Павла I, оказался отцом 5 дочерей и явно был носителем F-фактора. Но, к сожалению, две его дочери умерли во младенчестве, а две другие – в возрасте 20 лет. Оставшаяся дочь княгиня Екатерина Михайловна оставила потомство в нормальной по полу последовательности MFMFМ. Дочь Николая I Мария в первом браке за период 12 лет, с 1840 по 1852 гг., родила 7 детей, но также в нормальной по полу последовательности – FFMFMMM.

Истолкование механизма прямого отцовского влияния ведет к предположению о некоей «репродуктивной памяти» – специфическом влиянии определенной по полу беременности на ход и результаты последующих. В самом общем виде можно думать о двух типах влияния: а) неспецифические влияния, связанные с длительным отклонением нормальной активности гормональных или иммунологических факторов у женщины после первой беременности. Например, первая беременность в относительно молодом возрасте 18–22 лет приводит к многолетнему уменьшению секреции гормона пролактина в течение последующих 12–13 лет и протектирует против рака груди (Musey *et al.*, 1987); б) специфические, зависящие от генотипа отца, иммунологические изменения по типу ситуации с Rh-фактором.

Следует предположить, что в случае первой беременности при вынашивании женского плода Xp^*/Xm (где Xp^* – отцовская X-хромосома) репродуктивная система матери сенсibiliзирует таким образом, что либо негативно селекционируются Y-содержащие спермии, либо негативная селекция мужских спермиев происходит на ранних этапах эмбриогенеза. Наконец, возможны ситуации типа гибридного дисгенеза у дрозофилы, когда в определенных скрещиваниях у гибридов возникают и продолжают в ряду поколений генетико-физиологические аномалии в генеративной системе и воспроизведении.

На возможность семейных отклонений в соотношении полов указывает анализ беспрецедентных по демографической полноте сведений, которые охватывают все население

Дании в рамках проводимой там начиная с 1968 г. Гражданской системы регистрации. На основе данных о более чем 700 тыс. семейных пар была изучена зависимость между числом детей в семьях, соотношением полов и последовательностью рождений по полу (Biggar *et al.*, 1999). Оказалось, что первичное соотношение по полу SR (Sex Ratio), оцениваемое как соотношение числа рождений мальчиков к числу рождений девочек в процентах, уменьшается по мере роста числа детей в семьях, особенно если перед рождением каждого следующего ребенка в семье уже были девочки. Так, если для всей популяции Дании соотношение по полу при рождении (SR) равно 51,2 %, или 103 мальчика на 100 девочек, то в семьях из 4 девочек FFFF при рождении пятого ребенка соотношение становится уже 91 мальчик : 100 девочек. Отсюда следует, что в ряде семей есть наследственное предрасположение к рождению девочек, которое выявляется при таком детальном демографическом анализе.

На существование подобных аномалий в разных популяциях указывает и текст Библии, где, как известно, приводятся генеалогические и демографические данные. Слежение за генеалогиями было основано на вековых традициях, ибо в патриархальных обществах соотношение по полу оказывалось важным при наследовании земельного надела и имущества. Именно эта традиция дала возможность ветхозаветным патриархам предвидеть сцепленное с полом наследование гемофилии и впервые сформулировать своего рода медико-генетическую консультацию, описанную в Талмуде: если при ритуальном обряде обрезания два мальчика подряд погибают при кровотечении, то все остальные мальчики у этой женщины, а также мальчики ее родной сестры (но не брата!) освобождаются от данной процедуры. Это правило по существу провидение сцепленного с полом наследования. Кроме того, в тексте Библии удалось найти описание прямого отцовского влияния на близнецовость в сочетании субфертильности с нарушением фертильности (Golubovsky, 1985). Это сочетание лишь недавно получило генетико-демографическое подтверждение и цитогенетическое истолкование (StClair, Golubovsky, 2002).

В Библии удалось найти указание и на проанализированную в данной работе девиацию

репродукции – семьи с повторными рождением девочек. «И пришли дочери Салпаада, сына Хеферова, сына Галаадова, сына Махирова, сына Манассиина из поколения Манассии, сына Иосифова, и вот имена дочерей его: Махла, Ноа, Хагла, Милка и Фирца; и предстали перед Моисеем и пред Улеазара священника и перед всем обществом, у входа в скинии собрания и сказали: отец наш умер в пустыне, и сыновей у него не было. За что исчезать имени отца нашего из племени его, потому что нет у него сына? Дай нам удел среди братьев отца нашего» (Числа, 27 : 1). Пять подряд дочерей и ни одного сына – это как раз ситуация рождения пяти подряд девочек у Ивана V и князя Михаила Павловича, последнего сына Павла I.

Загадочным и трудным для истолкования действия фактора F-тетрады является факт о том, что аномалия возникает обычно после первого рождения девочки независимо от того, какими по счету это были роды, т. е. появление F-тетрады происходит в семьях с порядками рождений по полу FFFF (первые роды), MFFFF (вторые роды) или MMFFFF (третьи роды). Каждый раз первое рождение девочки вызывает рождение девочек в последующих 3–5 родах (и лишь в одном случае, у Алексея Михайловича, эта девиация проявилась не сразу). Эта парадоксальность ведет к необходимости предполагать некое «запечатление» или «репродуктивную память». Отчасти данная ситуация последствий напоминает установленное датскими генетиками влияние пола первого ребенка на частоту привычного невынашивания в следующих родах (Christiansen *et al.*, 2004).

В этой связи важно интересное генетико-демографическое наблюдение, которое сделал открыватель вируса гепатита В Нобелевский лауреат Блумберг (Blumberg, 2006). ДНК-содержащий вирус гепатита В, подобно вирусу СПИД, встраивается в геном человека, передается плоду через кровь матери и плаценту. Вирус в латентной форме существует в человеческих популяциях с частотой от нескольких до 20 %. Оказалось, что в потомстве носителей латентной формы вируса В, содержащих в крови антитела к поверхностному антигену вируса, мальчики рождаются в 2–3 раза чаще, нежели девочки. Этот удивительный факт непрямого действия вирусного носительства на соотноше-

ние полов расширяет возможности истолкования действия и фактора F-тетрады.

В аспекте обнаруженной девиации, а также все возрастающего числа сведений об эпигенетическом наследовании возникает одно общегенетическое соображение. Вполне возможно, что феномен, обозначаемый термином «телегония», который считается генетиками предрассудком, имеет под собой определенное генетическое основание. Под расплывчатым термином «телегония» в общем виде можно понимать разнообразные влияния генотипа отца первого или «n-потомка» на фенотип, или структурно-динамические вариации генотипа следующего (n + 1) потомка в результате специфических взаимодействий мать–плод в тканях репродуктивной системы женского организма. Эмпирическими указаниями на такого рода возможности могут служить ситуация «резус-конфликта», обнаруженный феномен тканевого послеродового микрохимеризма – передачи через кровотоки плаценты клеток плода, среди которых могут быть как клетки другого пола, так и стволовые клетки. Сложившаяся веками практика собаководов исключать из чистопородного разведения самку при ее неконтролируемом скрещивании может получить генетическое истолкование, как это было с библейскими рекомендациями в случае гемофилии.

Благодарности

Автор благодарен историку С.Ю. Дудакову за ценные советы и консультации.

Литература

- Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития человека. СПб: Н-Л., 2007.
- Голубовский М.Д., Голубовская И.Н. Возможные цитогенетические механизмы прямого отцовского влияния на близнецовость у человека и их последствия // Генетика. 1984. Т. 20. С. 1043–1050.
- Дудаков С.Ю. Петр Шафиров и другие. Иерусалим; Москва, 2011.
- Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. Новосибирск: Наука, 1997.
- Труайя А. Николай I. М.: Эксмо, 2007.
- Bestor T.H., Bourc'his D. Genetics and epigenetics of hydatidiform moles // Nature Genet. 2006. V. 38.

- № 3. P. 374–376.
- Biggar R.J., Wohlfahrt J., Westergaard T., Melbye M. Sex ratios, family size and birth order // Am. J. Epidemiol. 1999. V. 150. № 9. P. 957–962.
- Blumberg B.S. The curiosities of hepatitis B virus. Prevention, sex ratio and demography // Proc. Am. Thora. Soc. 2006. V. 3. P. 14–20.
- Boklage C.E. Embryogenesis of chimeras, twins and anterior midline asymmetries // Hum. Reprod. 2006. V. 21. P. 579–591.
- Carrell D. Contribution of spermatozoa to embryogenesis: assays to evaluate their genetic and epigenetic fitness // Reprod. Biomed. Online. 2008. V. 16. № 4. P. 474–484.
- Christiansen O.B., Pedersen B., Nielsen H.S., Nybo-Andersen A.-M. Impact of sex of first child on the prognosis in secondary recurrent miscarriage // Human Reprod. 2004. V. 19. № 12. P. 2946–2951.
- Crow J.F. There's something curious about paternal-age effect // Science. 2003. V. 30. № 5633. P. 606–607.
- Epigenetics and Human Reproduction / Eds S. Rousseaux, Khochbin. Springer Verlag, 2011.
- Golubovsky M.D. Genetics and Terah-Abraham pedigree in genesis // Koroth. 1986. V. 3. P. 374–382.
- Golubovsky M.D. Paternal familial twinning: hypothesis and genetical/medical implications // Twin Res. 2002. V. 5. P. 75–86.
- Golubovsky M.D. Postzygotic diploidization of triploids as a source of unusual cases of mosaicism, chimerism and twinning // Hum. Reprod. 2003. V. 18. № 2. P. 236–242.
- Golubovsky M. Mosaic/chimeras and twinning in the current reproductive genetic perspective // Hum. Reprod. 2006. V. 21. P. 2458–2460.
- Golubovsky M. Unexplained infertility in Charles Darwin family: genetic aspect // Hum. Reprod. 2008. V. 23. № 5. P. 1237–1238.
- Machin G. Non-identical monozygotic intermediate twins types, zygotic testing and the non random nature of monozygotic twins // Am. J. Med. Genet. 2009. V. 151(C2). P. 110–127.
- Malan V., Vekemans M., Turleau C. Chimera and other fertilization errors // Clin. Genet. 2006. V. 70. P. 363–373.
- Musey V.C., Collins D.C., Musey P.I. *et al.* Long-term effect of a first pregnancy on the secretion of prolactin // New Engl. J. Med. 1987. V. 316. P. 229–234.
- Pembrey M.E., Byrge L.O., Kaati G. *et al.* Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans // Eur. J. Hum. Genet. 2006. V. 14. № 2. P. 159–166.
- Robinson W., Lauzon J.L., Innes A.M. *et al.* Origin and outcome of pregnancies effected by androgenic/biparental chimerism // Hum. Reprod. 2007. V. 22. P. 1114–1122.
- Souter V.L., Parisi M.A., Nyholt D.R. *et al.* A case of

- true hermaphroditism reveals an unusual mechanism of twinning // *Hum. Genet.* 2007. V. 121. P. 179–185.
- StClair J.B., Golubovsky M.D. Paternally derived twinning: A two century examination of one Scottish name // *Twin Res.* 2002. V. 5. P. 294–307.
- Sutovsky P., Schatten G. Paternal contribution to the mammalian zygote: fertilization after sperm-egg fusion // *Int. Rev. Cytol.* 2000. V. 195. P. 1–65.
- Tesarik J. Paternal effects on cell division in human preimplantation embryo // *Reprod. Biomed. Online.* 2005. V. 10. № 3. P. 337–375.
- Yanagimachi R. Male gamete contribution to the embryo // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005. V. 1061. P. 203–207.
- Zalensky A.O., Zalenskayay I.A. Non-random positioning of chromosomes in the human sperm nuclei // *Chrom. Res.* 2004. V. 12. P. 163–173.

AN UNUSUAL REPRODUCTIVE ODDITY IN THE ROMANOV DYNASTY: THE CONSECUTIVE BIRTH OF GIRLS AND THE DIRECT PATERNAL EFFECT

M.D. Golubovsky

Department of Cell and Molecular Biology, University of California, Berkeley,
California 94720, USA, e-mail: mdgolub@gmail.com

Summary

I describe previously unnoticed reproductive oddity in the large families of the Romanov dynasty of Russian Tsars. Consecutive four to five births of girls were observed in a series of generations, usually after the first girl was born. This oddity is called «Female tetrad» or F-tetrad. F-tetrad occurred in large families regardless of the preceding sex order. Thus, the following distributions of sex and birth order were observed: **FFFFF**, **FFFFM**, **MFFFF**, **MFFFFFMMM**, **MMFFFFFMMF**, and **MMFFFFFMM** (13 children in the family of Tsar Alexei Mikhailovich). A predisposition to the repeated births of girls was transmitted both paternally and maternally. The conjectured F-tetrad factor(s) had a dominant effect and an incomplete penetrance and expressivity. In terms of physiological genetics this anomaly can be described in the following manner: the first birth of a girl in marriages where the father carried the F-tetrad factor significantly increased the probability of consecutive three to four births of girls. After giving birth to the first girl the mother acquires some kind of «reproductive memory», which changes the family's normal sex ratio in the next three to five births. Possible genetic causes capable of inducing such F-tetrad oddity are discussed.

Key words: genetics, reproduction, sex ratio, paternal effect.