


Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Биоинформатический поиск соответствия дифференциально экспрессируемых генов домашних и диких животных с ортологичными генами, изменяющими репродуктивный потенциал человека

М.П. Пономаренко , И.В. Чадаева, П.М. Пономаренко, А.Г. Богомолов, Д.Ю. Ощепков, Е.Б. Шарыпова, В.В. Суслов, А.В. Осадчук, Л.В. Осадчук, Ю.Г. Матушкин


Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
 pon@bionet.nsc.ru

Аннотация. Одним из крупнейших достижений генетики XX в. стало открытие Д.К. Беляевым дестабилизирующего отбора при одомашнивании животных, который затрагивает регуляцию экспрессии генов, но не их структуру, и влияет на системы нейроэндокринного контроля онтогенеза при стрессовом воздействии окружающей среды. Среди экспериментов, результаты которых были обобщены этим открытием, были также наблюдения ускоренного угасания гормональной функции семенников и нарушения сезонности размножения одомашненных лисиц по сравнению с дикими сородичами. На сегодняшний день открытие Д.К. Беляева уже многократно подтверждено независимыми наблюдениями при одомашнивании, например, оленя, использовании крыс как лабораторных животных, восстановлении таких исчезающих видов, как лошадь Пржевальского, а также при создании резервной популяции дикуши, оказавшейся на грани исчезновения в естественных местах обитания. В результате сравнения геномов человека, ряда домашних животных и некоторых их диких сородичей был введен термин «синдром самодоместикации», в симптомы которого включены расстройства аутистического спектра. Ранее мы создали биоинформатическую модель синдрома самодоместикации человека с использованием дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ) домашних животных по сравнению с дикими сородичами, ортологичных генам преимущественно нервной системы человека, чьи изменения экспрессии могут влиять на репродуктивный потенциал, т.е. рост численности людей при отсутствии ограничений со стороны лимитирующих факторов. В настоящей работе мы применили эту модель к 68 генам человека, изменения экспрессии которых влияют на репродуктивное здоровье женщин и мужчин, и к 3080 ДЭГ животных. Обнаружено 16 и 4 ДЭГ домашних животных, изменения экспрессии которых являются сопоставимыми изменениям экспрессии генов-ортологов человека, соответственно понижающим и повышающим его репродуктивный потенциал, тогда как у диких животных было 9 и 11 таких ДЭГ. Это различие было достоверно по критерию χ^2 Пирсона ($p < 0.05$) и точному критерию Фишера ($p < 0.05$). Полученный результат обсуждается в связи с восстановлением видов животных, исчезающих под антропогенной нагрузкой. Ключевые слова: человек; репродуктивный потенциал; модель болезни человека с использованием животных; доместикация; RNA-Seq; ближайший общий предок.

Для цитирования: Пономаренко М.П., Чадаева И.В., Пономаренко П.М., Богомолов А.Г., Ощепков Д.Ю., Шарыпова Е.Б., Суслов В.В., Осадчук А.В., Осадчук Л.В., Матушкин Ю.Г. Биоинформатический поиск соответствия дифференциально экспрессируемых генов домашних и диких животных с ортологичными генами, изменяющими репродуктивный потенциал человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2022;26(1):96-108. DOI 10.18699/VJGB-22-13

A bioinformatic search for correspondence between differentially expressed genes of domestic versus wild animals and orthologous human genes altering reproductive potential

M.P. Ponomarenko , I.V. Chadaeva, P.M. Ponomarenko, A.G. Bogomolov, D.Yu. Oshchepkov, E.B. Sharypova, V.V. Suslov, A.V. Osadchuk, L.V. Osadchuk, Yu.G. Matushkin

Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia
 pon@bionet.nsc.ru

Abstract. One of the greatest achievements of genetics in the 20th century is D.K. Belyaev's discovery of destabilizing selection during the domestication of animals and that this selection affects only gene expression regulation (not gene structure) and influences systems of neuroendocrine control of ontogenesis in a stressful environment. Among the experimental data generalized by Belyaev's discovery, there are also findings about accelerated extinc-

tion of testes' hormonal function and disrupted seasonality of reproduction of domesticated foxes in comparison with their wild congeners. To date, Belyaev's discovery has already been repeatedly confirmed, for example, by independent observations during deer domestication, during the use of rats as laboratory animals, after the reintroduction of endangered species such as Przewalski's horse, and during the creation of a Siberian reserve population of the Siberian grouse when it had reached an endangered status in natural habitats. A genome-wide comparison among humans, several domestic animals, and some of their wild congeners has given rise to the concept of self-domestication syndrome, which includes autism spectrum disorders. In our previous study, we created a bioinformatic model of human self-domestication syndrome using differentially expressed genes (DEGs; of domestic animals versus their wild congeners) orthologous to the human genes (mainly, nervous-system genes) whose changes in expression affect reproductive potential, i. e., growth of the number of humans in the absence of restrictions caused by limiting factors. Here, we applied this model to 68 human genes whose changes in expression alter the reproductive health of women and men and to 3080 DEGs of domestic versus wild animals. As a result, in domestic animals, we identified 16 and 4 DEGs, the expression changes of which are codirected with changes in the expression of the human orthologous genes decreasing and increasing human reproductive potential, respectively. The wild animals had 9 and 11 such DEGs, respectively. This difference between domestic and wild animals was significant according to Pearson's χ^2 test ($p < 0.05$) and Fisher's exact test ($p < 0.05$). We discuss the results from the standpoint of restoration of endangered animal species whose natural habitats are subject to an anthropogenic impact.

Key words: human; reproductive potential; animal model of human disease; domestication; RNA-Seq; most recent common ancestor.

For citation: Ponomarenko M.P., Chadaeva I.V., Ponomarenko P.M., Bogomolov A.G., Oshchepkov D.Yu., Sharypova E.B., Suslov V.V., Osadchuk A.V., Osadchuk L.V., Matushkin Yu.G. A bioinformatic search for correspondence between differentially expressed genes of domestic versus wild animals and orthologous human genes altering reproductive potential. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2022;26(1):96-108. DOI 10.18699/VJGB-22-13

Введение

Одним из крупнейших достижений генетики XX в. является открытие Д.К. Беляевым дестабилизирующего отбора при одомашнивании животных, затрагивающего регуляцию экспрессии генов (т. е. специфичность и уровень), но не их структуры. При этом дестабилизирующий отбор прямо или косвенно влияет на системы нейроэндокринного контроля онтогенеза при усилении прежних или появлении новых факторов стресса в окружающей среде: "In a genetic and biochemical sense, what may be selected for are changes in the regulation of genes – that is, in the timing and the amount of gene expression rather than changes in individual structural genes. Selection having such an effect is called by me destabilizing selection. The selection becomes destabilizing when it affects, directly or indirectly, the systems of neuroendocrine control of ontogenesis. This seems always to be the case when some new stressful factors appear in the environment, or when stresses usual for the species increase in strength." (Belyaev, 1979, p. 307).

Это открытие – итог многолетних уникальных экспериментов по одомашниванию норки (Беляев и др., 1972) и лисицы (Belyaev et al., 1975), а также мыши как лабораторной модели рака у человека (Belyaev, Gruntenko, 1972). Среди этих экспериментов были также наблюдения ускоренного угасания гормональной функции семенников (Осадчук и др., 1978а) и нарушения сезонности размножения (Осадчук и др., 1978б) одомашненных лисиц по сравнению с дикими, которые были выполнены с участием одного из соавторов настоящей работы.

Дальнейший сравнительный анализ репродуктивных показателей одомашненных лисиц относительно диких (принятых за норму) выявил снижение показателей эндокринной системы самок (Osadchuk, 1992a), сексуальной активности самцов-первогодков (Osadchuk, 1992b, Осадчук, 2006), массы гонад эмбрионов и гетерохронии развития у них гипофизарно-семенникового комплекса

(Осадчук, 1998) в качестве свидетельств дестабилизирующего отбора при одомашнивании животных (Belyaev, 1979). На лабораторной модели одомашнивания животных человеком с использованием аутбредных линий крыс была отмечена задержка полового созревания самцов ручной линии по сравнению с самцами агрессивной линии (Prasolova et al., 2014). Результаты сравнения геномов человека, ряда домашних животных и некоторых из их диких сородичей обобщены термином «синдром самодоместикации», в симптомы которого включены расстройства аутистического спектра (Theofanopoulou et al., 2017), хотя идея самодоместикации человека остается в фокусе дискуссий (Del Savio, Mameli, 2020) по сей день.

Следуя тренду постгеномной эры наук о жизни (Qian et al., 2021), мы создали биоинформатическую модель синдрома самодоместикации с использованием дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ) домашних животных в сравнении с их дикими сородичами, которые ортологичны генам человека, связанных с ревматоидным артритом (Klimova et al., 2021) и репродуктивным потенциалом (Vasiliev et al., 2021), т. е. с ростом численности людей, без ограничений со стороны лимитирующих факторов (Chapman, 1931; Pianka, 1976).

В настоящей работе мы исследовали 68 генов человека, изменения экспрессии которых влияют на репродуктивное здоровье женщин (Chadaeva et al., 2018) и мужчин (Ponomarenko et al., 2020). Полученный результат обсуждается в связи с восстановлением видов животных, исчезающих под антропогенной нагрузкой (Esmacili et al., 2019).

Материалы и методы

Исследуемые гены человека. Проанализировано 68 генов человека, в промоторах которых мы ранее оценили кандидатные SNP-маркеры изменений репродуктивного здоровья женщин (Chadaeva et al., 2018) и мужчин (По-

Таблица 1. Примеры 68 исследуемых генов человека, для которых ранее были оценено достоверное влияние SNP сайтов связывания ТАТА-связывающего белка (ТВР) на сродство ТВР к промоторам этих генов, а также на уровни их экспрессии и, соответственно, изменения репродуктивной сферы женщин (Chadaeva et al., 2018) и мужчин (Ponomarenko et al., 2020). Полный список см. в Приложении

№	Ген человека	Пониженная экспрессия (-)			Повышенная экспрессия (+)		
		N_{SNP} (лит. источник)	Влияние на репродуктивную сферу и здоровье (лит. источник)	♂♀	N_{SNP} (лит. источник)	Влияние на репродуктивную сферу и здоровье (лит. источник)	♂♀
i	ii	iii	iv	v	vi	vii	viii
1	<i>ACKR1</i>	1 (Chadaeva et al., 2018)	Повышенный риск преэклампсии как одной из самых острых проблем современного акушерства (Velzing-Aarts et al., 2002)	↓	–	Согласно паталого-анатомическим данным, выше смертность от атеросклероза и заболеваний коронарной артерии (Hernandez-Aguilera et al., 2020)	↓
18	<i>DNMT1</i>	2 (Chadaeva et al., 2018)	Децитабин в качестве противоопухолевого препарата снижает уровень DNMT1 (Awada et al., 2020)	↑	7 (Chadaeva et al., 2018)	В модели болезней человека на мыши: нарушения развития мозга плода при стрессе (Matriciano et al., 2013)	↓
49	<i>PLCXD1</i>	15 (Ponomarenko et al., 2020)	Гендерное повышение рисков у мужчин среднего (репродуктивного) возраста для ишемического инсульта (Tian et al., 2012)	↓	35 (Ponomarenko et al., 2020)	Трансфекция вектора с геном <i>PLCXD1</i> в клеточные культуры меланомы человека подавляет их рост (Mithani et al., 2011)	↑
68	<i>ZFY</i>	–	В модели заболеваний человека с использованием быка: астенозооспермия (Xi et al., 2019)	↓	2 (Ponomarenko et al., 2020)	Выше риск остановки мейоза сперматоцитов, ведущей к их апоптозу и бесплодию (Jan et al., 2018)	↓

Примечание. № – порядковый номер гена в списке, упорядоченном по алфавиту, в Приложении. N_{SNP} – число кандидатных SNP-маркеров, значимо снижающих или повышающих сродство ТВР к промоторам гена (Chadaeva et al., 2018; Ponomarenko et al., 2020) и, соответственно, понижающих (-) или повышающих (+) его экспрессию (Mogno et al., 2010; Ponomarenko et al., 2010); влияние на репродуктивную сферу человека: ухудшение (↓) или улучшение (↑). Гены: *ACKR1* – атипичный хемокиновый рецептор 1; *DNMT1* – ДНК-метилтрансфераза 1; *PLCXD1* – белок-1, содержащий фосфатидилинозитол-специфический домен фосфолипазы CX; *ZFY* – Y-связанный белок с цинковым пальцем.

номаренко et al., 2020), примеры которых представлены в табл. 1, а их полное описание – в Приложении¹.

Например, в промоторе гена *ACKR1* (атипичный хемокиновый рецептор 1) человека ранее мы нашли SNP rs2814778, который понижает сродство ТАТА-связывающего белка (ТВР) к этому промотору (Chadaeva et al., 2018) и таким путем (Mogno et al., 2010), экспрессию этого гена (см. табл. 1, колонка iii, $N_{\text{SNP}} = 1$). Это согласуется с независимыми клиническими данными для пациентоносителей SNP rs2814778 (Michon et al., 2001; Nalls et al., 2008), вследствие чего мы предложили кандидатный SNP-маркер rs2814778 для преэклампсии как одной из наиболее острых проблем современного акушерства (Velzing-Aarts et al., 2002), ухудшающей репродуктивное здоровье женщин (Chadaeva et al., 2018) (см. табл. 1, колонка v, обозначено символом «↓»). Вместе с тем, согласно паталого-анатомическим данным (Hernandez-Aguilera et al., 2020), избыток белка *ACKR1* способствует увеличению смертности людей от атеросклероза и других заболеваний коронарной артерии (см. табл. 1, колонка vii), что снижает их репродуктивный потенциал (см. табл. 1, колонка viii).

Другим примером исследованного нами (Ponomarenko et al., 2020) ранее гена, чьи понижение и повышение экспрессии ухудшают репродуктивную сферу людей, является ген *ZFY* белка с цинковым пальцем на хромосоме Y (см. табл. 1).

Кроме того, ранее мы нашли два кандидатных SNP-маркера, rs758026532 и rs772821225, в промоторе гена *DNMT1*, кодирующего ДНК-метилтрансферазу 1 человека, которые снижают его экспрессию (Chadaeva et al., 2018), как это делает противоопухолевый препарат децитабин (Awada et al., 2020), повышая таким путем репродуктивный потенциал людей (см. табл. 1, колонка v, символ «↑»). В промоторе этого гена мы ранее выявили семь кандидатных SNP-маркеров избытка DNMT1 (Chadaeva et al., 2018), что, согласно модели заболеваний человека с использованием мыши (Matriciano et al., 2013), может вызывать эпигенетические нарушения развития мозга плода при воздействии стрессирующих факторов, ухудшая репродуктивную сферу человека (см. табл. 1, колонка viii, символ «↓»).

Наконец, в табл. 1 показано, что исследованный нами ранее (Ponomarenko et al., 2020) ген *PLCXD1* (содержащий фосфатидилинозитол-специфический домен фосфолипазы CX белок-1) человека, представляет диаметрально противоположную ситуацию (см. табл. 1, символы «↓» и «↑» в колонках v и viii соответственно). Действительно, пониженная экспрессия этого гена является фактором риска инсульта у мужчин репродуктивного возраста (Tian et al., 2012), тогда как его повышенная экспрессия улучшает репродуктивный потенциал благодаря подавлению развития меланом как одних из самых смертельно опасных злокачественных опухолей человека (Mithani et al., 2011).

¹ Приложение см. по адресу:
<http://www.bionet.nsc.ru/vogis/download/pict-2022-26/appx2.pdf>

Таблица 2. Исследуемые данные RNA-Seq о дифференциально экспрессируемых генах домашних и диких животных, доступных в базе данных PubMed (Lu, 2011)

№	Домашние животные	Дикие животные	Орган	Число ДЭГ	Литературный источник
i	ii	iii	iv	v	vi
1	Собака (<i>Canis familiaris</i>)	Волк (<i>C. lupus</i>)	Кровь	450	Yang X. et al., 2018
2	Собака (<i>C. familiaris</i>)	Волк (<i>C. lupus</i>)	Лобная кора	19	Albert et al., 2012
3	Ручная лисица (<i>Vulpes vulpes</i>)	Агрессивная лисица (<i>V. vulpes</i>)	Гипофиз	327	Hekman et al., 2018
4	Свинья (<i>Sus scrofa</i>)	Кабан (<i>S. scrofa</i>)	Лобная кора	61	Albert et al., 2012
5	Свинья (<i>S. scrofa</i>)	Кабан (<i>S. scrofa</i>)	Лобная кора	34	Long et al., 2018
6	Свинья (<i>S. scrofa</i>)	Кабан (<i>S. scrofa</i>)	Гипофиз	22	Yang Y. et al., 2018
7	Домашняя морская свинка (<i>Cavia porcellus</i>)	Дикая морская свинка (<i>C. aperea</i>)	Лобная кора	1174	Albert et al., 2012
8	Домашний кролик (<i>Oryctolagus cuniculus domesticus</i>)	Дикий кролик (<i>O. cuniculus</i>)	Лобная кора	19	Albert et al., 2012
9	Домашний кролик (<i>O. cuniculus domesticus</i>)	Дикий кролик (<i>O. cuniculus</i>)	Теменная и височная кора	216	Sato et al., 2020
10	Домашний кролик (<i>O. cuniculus domesticus</i>)	Дикий кролик (<i>O. cuniculus</i>)	Миндалевидное тело	118	Sato et al., 2020
11	Домашний кролик (<i>O. cuniculus domesticus</i>)	Дикий кролик (<i>O. cuniculus</i>)	Гипоталамус	43	Sato et al., 2020
12	Домашний кролик (<i>O. cuniculus domesticus</i>)	Дикий кролик (<i>O. cuniculus</i>)	Гиппокамп	100	Sato et al., 2020
13	Ручная крыса (<i>Rattus norvegicus</i>)	Агрессивная крыса (<i>R. norvegicus</i>)	Лобная кора	23	Albert et al., 2012
14	Домашние куры (<i>Gallus gallus</i>)	Дикие куры (<i>G. gallus</i>)	Гипофиз	474	Fallahshahroudi et al., 2019
Всего				3080	

Аналогично рассмотренным выше генам, *ACKR1*, *DNMT1*, *PLCXD1* и *ZFY*, в Приложении описаны все 68 генов человека, исследуемых в этой работе, среди которых нам не удалось найти пример, в котором как понижение, так и повышение экспрессии гена могут улучшить репродуктивный потенциал людей.

Исследуемые ДЭГ домашних животных в сравнении с дикими. Проанализировано 3080 ДЭГ домашних животных в сравнении с дикими, которые доступны в базе данных PubMed (Lu, 2011), как это описано в табл. 2 и охарактеризовано примерами в табл. 3. При этом, согласно (Klimova et al., 2021; Vasiliev et al., 2021), к анализу данных RNA-Seq применяли одно из самых древних (Samet, 1985), широко используемых (Sun et al., 2008; Morozova et al., 2020; Nakizimana et al., 2021) и основополагающих (Zhang et al., 2021) понятий филогенетического анализа – «ближайший общий предок» (Samet, 1985). В связи с этим домашних животных и их диких сородичей характеризовали равновеликими минимально возможными противоположно направленными изменениями экспрессии генов в сравнении с их неизвестным «ближайшим общим предком».

Например, ген *Ckbl* (креатинкиназа В-подобный белок) охарактеризован в табл. 1 (колонка v) положительной оценкой 4.33 логарифмических единиц по основанию 2 (\log_2 -единиц) относительной экспрессии в крови собаки (*Canis familiaris*) в сравнении с таковой у волка (*C. lupus*), согласно работе (Yang X. et al., 2018). Поэтому собаке и

волку соответствуют повышенная и пониженная экспрессия этого гена в сравнении с таковой у их ближайшего общего предка (см. табл. 3, колонки vii и viii). Аналогично негативная оценка (–1.55), относительной экспрессии гена *Adm* (адреномедуллин) в лобной коре собаки в сравнении с таковой у волка (см. табл. 3, колонка v) соответствует пониженной и повышенной экспрессии *Adm* у них в этом отделе мозга в ходе дивергенции от их ближайшего общего предка (см. табл. 3, колонки vii и viii). Всего, таким образом, охарактеризовано 450 ДЭГ в крови (Yang X. et al., 2018) и 19 ДЭГ в лобной коре (Albert et al., 2012) собаки и волка (см. табл. 2, колонка v).

Оценка (–0.47) дифференциальной экспрессии гена *Hpd*, который кодирует 4-гидроксифенилпируват диоксигеназу, в гипофизе ручных vs агрессивных лисиц *Vulpes vulpes* (Hekman et al., 2018) также соответствует пониженной и повышенной экспрессии этого гена у них при дивергенции от ближайшего предка (см. табл. 3).

Кроме того, позитивные оценки относительной экспрессии генов *Mdk* (Albert et al., 2012) и *C7* (Long et al., 2018), кодирующих мидкин, и компонент 7 системы комплемента врожденного иммунитета, соответственно, в лобной коре свиньи (*Sus scrofa*) по сравнению с кабаном (*S. scrofa*), отвечают повышенной их экспрессии у свиньи сравнительно с кабаном по мере дивергенции от ближайшего общего предка (см. табл. 3). Напротив, для отрицательной оценки (–1.32) для гена *Ano3* в гипофизе свиньи относительно кабана (Yang Y. et al., 2018) подходят дефицит и избыток

Таблица 3. Примеры исследуемых ДЭГ домашних и диких животных, которые интегрально охарактеризованы в табл. 2

Животные		RNA-Seq				Изменение экспрессии при дивергенции животных от ближайшего общего предка		Литературный источник
домашние	дикие	Орган	ДЭГ	log_2	p	домашние животные	дикие животные	
i	ii	iii	iv	v	vi	vii	viii	ix
Собака	Волк	Кровь	<i>Ckbl</i>	4.33	10^{-3}	Повышенная (+)	Пониженная (-)	Yang X. et al., 2018
Собака	Волк	Лобная кора	<i>Adm</i>	-1.55	10^{-4}	Пониженная (-)	Повышенная (+)	Albert et al., 2012
Ручная лисица	Агрессивная лисица	Гипофиз	<i>Hpd</i>	-0.47	10^{-5}	Пониженная (-)	Повышенная (+)	Hekman et al., 2018
Свинья	Кабан	Лобная кора	<i>Mdk</i>	1.10	10^{-8}	Повышенная (+)	Пониженная (-)	Albert et al., 2012
Свинья	Кабан	Лобная кора	<i>C7</i>	1.64	10^{-4}	Повышенная (+)	Пониженная (-)	Long et al., 2018
Свинья	Кабан	Гипофиз	<i>Ano3</i>	-1.32	0.05	Пониженная (-)	Повышенная (+)	Yang Y. et al., 2018
Домашняя морская свинка	Дикая морская свинка	Лобная кора	<i>Agt</i>	-1.80	10^{-16}	Пониженная (-)	Повышенная (+)	Albert et al., 2012
Домашний кролик	Дикий кролик	Лобная кора	<i>Gp2</i>	6.36	10^{-3}	Повышенная (+)	Пониженная (-)	Albert et al., 2012
Домашний кролик	Дикий кролик	Теменная и височная кора	<i>ApoD</i>	1.05	0.05	Повышенная (+)	Пониженная (-)	Sato et al., 2020
Домашний кролик	Дикий кролик	Миндалевидное тело	<i>Pgk1</i>	-1.22	0.05	Пониженная (-)	Повышенная (+)	Sato et al., 2020
Домашний кролик	Дикий кролик	Гипоталамус	<i>Aqp1</i>	-3.46	0.05	Пониженная (-)	Повышенная (+)	Sato et al., 2020
Домашний кролик	Дикий кролик	Гиппокамп	<i>Irf6</i>	1.66	0.05	Повышенная (+)	Пониженная (-)	Sato et al., 2020
Ручная крыса	Агрессивная крыса	Лобная кора	<i>Alb</i>	1.64	10^{-6}	Повышенная (+)	Пониженная (-)	Albert et al., 2012
Домашние куры	Дикие куры	Гипофиз	<i>Fst</i>	-1.21	10^{-3}	Пониженная (-)	Повышенная (+)	Fallahshahroudi et al., 2019

Примечание. log_2 – экспрессия у домашних животных относительно диких (в log_2 -ед.); p – статистическая значимость, согласно оценке авторов, цитируемых в колонке ix. Гены: *Ckbl* – креатинкиназа В-подобный белок; *Adm* – аденомедуллин; *Hpd* – 4-гидроксифенилпириват диоксигеназа; *Mdk* – мидкин; *C7* – компонент 7 системы комплемента врожденного иммунитета; *Ano3* – аноктамин 3; *Agt* – ангиотензиноген; *Gp2* – гликопротеин 2; *ApoD* – аполипопротеин D; *Pgk1* – фосфоглицераткиназа 1; *Aqp1* – аквапорин 1; *Irf6* – регуляторный фактор интерферона б; *Alb* – альбумин; *Fst* – фоллистатин.

аноктамина 3, кодируемого *Ano3*, в этом отделе мозга у них по мере дивергенции от их ближайшего общего предка (см. табл. 3).

В свою очередь, негативная оценка дифференциальной экспрессии гена *Agt* (ангиотензиноген) в лобной коре домашних морских свинок *Cavia porcellus* по сравнению с дикими *C. aperea* (Albert et al., 2012) соответствует пониженной и повышенной экспрессии этого гена у них по мере дивергенции от их ближайшего общего предка (см. табл. 3, колонки v, vii и viii). В табл. 2 и 3 даны аналогичные примеры описания всех 3080 ДЭГ домашних животных в сравнении с их дикими сородичами, исследованных в этой работе.

Поиск ортологичных генов человека и животных. Для каждого анализируемого ДЭГ домашних животных в сравнении с их дикими сородичами, которые охарактеризованы в табл. 2 и 3, искали ген-ортолог среди всех 68 исследуемых генов человека (см. табл. 1 и Приложение). Если таковой ген человека не был найден, то рассматриваемые ДЭГ животных исключали из анализа. То есть сопоставляли влияние сопоставленных изменений экспрессии найденных ортологичных генов на репродуктивный потенциал людей (см. табл. 1 и Приложение, колонки v и viii) и на возникновение domesticiрованной формы

или сохранение дикой соответствующих животных в процессе микроэволюции их ближайшего общего предка (см. табл. 3, колонки vii и viii). Например, ген *ApoA1* (аполипопротеин А1) характеризуется негативной оценкой (-3.2) дифференциальной экспрессии у домашних морских свинок в сравнении с дикими (Albert et al., 2012), что соответствует пониженной и повышенной экспрессии этого гена в процессе дивергенции от их ближайшего общего предка (табл. 4, колонки ii, iv и vi). При этом пониженная экспрессия ортологичного гена *APOA1* человека была клинически ассоциирована предрасположенностью к когнитивным расстройствам (Peng et al., 2017), тогда как повышенная экспрессия этого гена – с бесплодием у женщин (Manohar et al., 2014), как показано в табл. 4 (колонки vii и ix). Таким образом, дефицит и избыток *APOA1* у человека, в сравнении с нормой, ухудшают репродуктивную сферу людей (см. табл. 4, колонки viii и x).

В рамках применяемой здесь ранее предложенной биоинформатической модели заболеваний человека с использованием ДЭГ домашних *versus* диких животных (Klimova et al., 2021; Vasiliev et al., 2021) все это означает, что изменения экспрессии гена *ApoA1* в процессе дивергенции домашних и диких морских свинок от их ближайшего общего предка соответствуют негативному влиянию из-

Таблица 4. Сравнение влияния изменений экспрессии ортологичных генов на репродуктивный потенциал человека и дивергенцию домашних и диких животных от их ближайшего общего предка

Животные					Человек				
RNA-Seq		Изменение экспрессии при дивергенции животных от ближайшего общего предка			Ген	Влияние изменения экспрессии гена на репродуктивный потенциал (♂♀)			
ДЭГ	\log_2	p	домашние	дикие		пониженная (-)	♂♀	повышенная (+)	♂♀
i	ii	iii	iv	v	vi	vii	viii	ix	x
Домашние и дикие морские свинки (Albert et al., 2012)									
<i>Apoa1</i>	-3.2	10^{-2}	Пониженная (-)	Повышенная (+)	<i>APOA1</i>	Выше риск когнитивных расстройств (Peng et al., 2017)	↓	Бесплодие женщин (Manohar et al., 2014)	↓
<i>Cetp</i>	2.1	10^{-4}	Повышенная (+)	Пониженная (-)	<i>CETP</i>	Замедление атерогенеза против инсульта и инфаркта (Plengpanich et al., 2011)	↑	При беременности выше риск гиперхолестеринемии (Silliman et al., 1993)	↓
<i>Cyp17a1</i>	-1.1	10^{-2}	Пониженная (-)	Повышенная (+)	<i>CYP17A1</i>	Выше риск нарушения фертильности (Marsh, Auchus, 2014)	↓	Малайзийский прополис повышает CYP17A1, чем лечит субфертильность (Nna et al., 2020)	↑
<i>Gcg</i>	3.0	10^{-2}	Повышенная (+)	Пониженная (-)	<i>GCG</i>	Ниже частота беременности (Sugiyama et al., 2012)	↓	Ниже частота беременности (Sun et al., 2019)	↓
<i>Il1b</i>	2.3	10^{-4}	Повышенная (+)	Пониженная (-)	<i>IL1B</i>	Нет деформации костей при бактериальной инвазии (Sasaki et al., 2020)	↑	Выше циркадная гиперчувствительность боли (Olkkonen et al., 2015)	↓
<i>Nr5a1</i>	-2.2	10^{-3}	Пониженная (-)	Повышенная (+)	<i>NR5A1</i>	Дисгенезия гонад (Nagaraja et al., 2019)	↓	Лучше дифференцировка клеток Сертоли и качество спермы (Wood et al., 2011)	↑
<i>Proc</i>	1.8	10^{-2}	Повышенная (+)	Пониженная (-)	<i>PROC</i>	Выше риск смертельно опасной молниеносной пурпуры новорожденных (Dinarvand, Moser, 2019)	↓	Выше риск прерывания беременности (Lay et al., 2005)	↓
Собака и волк (Yang X. et al., 2018)									
<i>Gh1</i>	2.8	10^{-4}	Повышенная (+)	Пониженная (-)	<i>GH1</i>	Выше смертность от сердечно-сосудистых патологий (Jorgensen, Juul, 2018)	↓	Соматотропин продлевает репродуктивный возраст женщин (Regan et al., 2018)	↑
<i>Hba1</i>	-4.1	10^{-7}	Пониженная (-)	Повышенная (+)	<i>HBB</i>	Талассемия ухудшает репродуктивное здоровье женщин (Takhviji et al., 2020)	↓	В китайской медицине отвар Цзянь-Пи-Йи-Шен повышает гемоглобин против хронической анемии (Wang et al., 2020)	↑
<i>Hbb1</i>	-5.9	10^{-11}	Пониженная (-)	Повышенная (+)					
<i>Hbm</i>	-6.5	10^{-9}	Пониженная (-)	Повышенная (+)					
<i>Hbz1</i>	-7.1	10^{-4}	Пониженная (-)	Повышенная (+)					
Ручные и агрессивные лисицы (Nekman et al., 2018)									
<i>Esr2</i>	-0.3	10^{-2}	Пониженная (-)	Повышенная (+)	<i>ESR2</i>	Дефицит ESR2 у подростков снижает качество спермы у взрослых (Ivanski et al., 2020)	↓	Избыток ESR2 у подростков снижает качество спермы у взрослых (Ivanski et al., 2020)	↓
<i>Il9r</i>	0.4	10^{-5}	Повышенная (+)	Пониженная (-)	<i>IL9R</i>	Нарушена имплантация трофобластов (Sun et al., 2020)	↓	Выше риск смертельно опасного анафилактического шока (Osterfeld et al., 2010)	↓
Домашние и дикие кролики (Albert et al., 2012)									
<i>F7</i>	-0.3	10^{-2}	Пониженная (-)	Повышенная (+)	<i>F7</i>	Спонтанные трудно останавливаемые опасные для жизни кровотечения (Senol, Zulfikar, 2020)	↓	Экзогенный F7 – лекарство для спасения жизни при акушерских кровотечениях (Burad et al., 2012)	↑

Окончание табл. 4

Животные					Человек				
RNA-Seq		Изменение экспрессии при дивергенции животных от ближайшего общего предка			Ген	Влияние изменения экспрессии гена на репродуктивный потенциал (♂♀)			
ДЭГ	\log_2	p	домашние	дикие		пониженная (-)	♂♀	повышенная (+)	♂♀
i	ii	iii	iv	v	vi	vii	viii	ix	x
Домашние и дикие куры (Fallahshahroudi et al., 2019)									
<i>Cyp17a1</i>	0.6	10^{-9}	Повышенная (+)	Пониженная (-)	<i>CYP17A1</i>	Выше риск нарушения фертильности (Marsh, Auchus, 2014)	↓	Малазийский прополис повышает CYP17A1, чем лечит субфертильность (Nna et al., 2020)	↑
<i>F3</i>	0.8	10^{-4}	Повышенная (+)	Пониженная (-)	<i>F3</i>	Озонотерапия снижает F3 для лечения тромбоэмических повреждений кишечника (Yu et al., 2020)	↑	Выше риск инсульта и инфаркта миокарда (Arnaud et al., 2000)	↓
<i>Hbad</i>	-1.1	10^{-2}	Пониженная (-)	Повышенная (+)	<i>HBD</i>	Талассемия ухудшает репродуктивное здоровье женщин (Takhviji et al., 2020)	↓	В китайской медицине отвар Цзянь-Пи-Йи-Шен повышает гемоглобин против хронической анемии (Wang et al., 2020)	↑
<i>Pgr</i>	1.3	10^{-6}	Повышенная (+)	Пониженная (-)	<i>PGR</i>	Бесплодие из-за нарушений сексуального поведения (Kubota et al., 2016)	↓	Повышенная фертильность (Yao et al., 2020)	↑
<i>Slc25a6</i>	0.5	10^{-5}	Повышенная (+)	Пониженная (-)	<i>SLC25A6</i>	Выше риск дистрофии мышц (Clemencon et al., 2013)	↓	Выше устойчивость к вирусу герпеса (Guo et al., 2015)	↑

Примечание. См. примечание к табл. 3. Гены: *Apoa1* – аполипопротеин A1; *Cetp* – переносчик холестерина; *Cyp17a1* – стероид-17 α -монооксигеназа; *Gcg* – глюкагон; *Il1b* – интерлейкин 1 β ; *Nr5a1* – стероидогенный фактор 1; *Gh1* – соматотропин; *HBD*, *Hba1*, *Hbad*, *Hbb1*, *Hbm* и *Hbz1* – субъединицы δ , $\alpha 1$, αD , β -подобная, μ и $\zeta 1$ гемоглобина; *Esr2* – рецептор эстрогена 2; *Il9r* – рецептор интерлейкина 9; *F3*, *F7* и *Proc* – факторы свертывания крови III, VII и XIV; *Pgr* – рецептор прогестерона; *Slc25a6* – митохондриальный переносчик растворенных веществ.

менений экспрессии гена-ортолога *APOA1* человека на репродуктивный потенциал людей.

Аналогично, ген *SETP*, кодирующий переносчик сложного эфира холестерина, суперэкспрессируется при гиперхолестеринемии беременных (Silliman et al., 1993), ухудшая репродуктивное здоровье женщин (см. табл. 4, колонки ix и x). Избыток *SETP* у человека согласуется с избытком *Cetp* у домашней морской свинки в ходе ее дивергенции от ближайшего общего предка с дикой морской свинкой (Albert et al., 2012), как это показано в табл. 4 (колонки ii и iv). Напротив, дефицит *SETP* у человека является клинически доказанным маркером замедления атерогенеза, а также снижения риска инсульта и инфаркта (Plengpanich et al., 2011), что можно расценивать как фактор повышения репродуктивного потенциала человека (см. табл. 4, колонки vii и viii). Дефицит *SETP* у человека соотносится с дефицитом *Cetp* у дикой морской свинки при ее дивергенции от ближайшего общего предка с домашней морской свинкой (Albert et al., 2012) (см. табл. 4, колонка v).

Наконец, ген *CYP17A1* человека несет стероид-17 α -монооксигеназу, дефицит которой нарушает фертильность людей (Marsh, Auchus, 2014), что снижает их репродуктивный потенциал (см. табл. 4). Недостаточность *CYP17A1* у человека аналогична дефициту *Cyp17a1* у домашней морской свинки (Albert et al., 2012) и у диких кур *Gallus gallus* (Fallahshahroudi et al., 2019) при дивергенции до-

машних и диких форм этих видов (см. табл. 4). Напротив, избыток *CYP17A1* у человека преодолевает субфертильность (Nna et al., 2020), повышая репродуктивный потенциал людей (см. табл. 4, колонки ix и x). Это соответствует повышенной экспрессии ортологичных генов *Cyp17a1* дикой морской свинки и у домашних кур в сравнении с соответствующими ближайшими общими предками (см. табл. 4).

В табл. 4 приведены аналогичные описания для каждого из всех выявленных нами генов-ортологов человека и животных среди 68 изучаемых здесь генов человека (см. табл. 1 и Приложение) и всех 3080 ДЭГ домашних животных в сравнении с их дикими сородичами (см. табл. 2 и 3). При этом существенно, что благодаря использованию понятия «дивергенция от ближайшего общего предка» удалось сопоставлять фенотипические проявления повышенной и пониженной экспрессии генов человека (см. табл. 1, колонки v и viii; табл. 4, колонки viii и x) с изменениями экспрессии ортологичных им генов у домашних и диких животных при дивергенции от их ближайшего общего предка (см. табл. 3, колонки v и vi; табл. 4, колонки iv и v).

База знаний PetDEGsDB о заболеваниях человека в качестве кандидатных симптомов для синдрома самодоместикации. Выявленные как основной результат настоящей работы соответствия между влиянием ортологичных генов человека и животных на репродуктивный

потенциал человека и дивергенцию домашних и диких животных от их ближайших общих предков привели к плоскому текстовому Excel-совместимому формату и, наконец, преобразовали в базу знаний PetDEGsDB о заболеваниях человека как кандидатные симптомы для синдрома самодоместикации (Vasiliev et al., 2021) в Web-среде MariaDB 10.2.12 (MariaDB Corp AB, Эспоо, Финляндия). База знаний о заболеваниях человека в качестве синдромов самодоместикации доступна по адресу: URL = <https://www.sysbio.ru/domestic-wild>.

Статистический анализ. Описанные в табл. 4 соответствия между фенотипическими проявлениями сопоставленных изменений генов-ортологов человека и животных суммировали в стандартную таблицу соответствий Фишера 2×2, представленную пересечением строк «домашние животные» и «дикие животные» (табл. 5, колонки iii и iv). Эту таблицу анализировали с использованием пакета Statistica (Statsoft™, Талса, США), режим работы которого выбрали последовательностью команд Statistics→Nonparametrics→2×2 Table, позволившей проверить биномиальное распределение, точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона (см. табл. 5, колонки v, vi, vii и viii).

Результаты и обсуждение

В настоящей работе мы исследовали 68 генов человека (см. табл. 1 и Приложение) и 3080 ДЭГ домашних животных по сравнению с дикими сородичами (см. табл. 2 и 3), которые описаны в разделе «Материалы и методы». В результате применения методики, изложенной в подразделе «Поиск ортологичных генов человека и животных», найдено 20 ДЭГ животных, которые оказались ортологичными исследуемым генам человека, как это представлено в табл. 4 и описано в разделе «Материалы и методы» на иллюстративных примерах генов *APOA1*, *SETP* и *CYP17A1* человека. Рассмотрим выявленные гены-ортологи человека и животных.

Ген *CGC* человека несет глюкогон, дефицит (Sugiyama et al., 2012) и избыток (Sun et al., 2019) которого являются клинически доказанными маркерами пониженной частоты беременности и, таким образом, ухудшения репродуктивной сферы людей (см. табл. 4). Избыток и дефицит глюкогона у человека соответствуют повышенной и пониженной экспрессии гена *Gcg* домашних и диких морских свинок (Albert et al., 2012) при дивергенции от ближайшего общего предка.

Ген *IL1B* кодирует интерлейкин 1 β . Избыток этого интерлейкина повышает циркадную чувствительность к боли (Oikkonen et al., 2015), чем снижает репродуктивный потенциал человека (см. табл. 4). Однако дефицит IL1B препятствует деформации костей при бактериальной инвазии (Sasaki et al., 2020), в этом случае репродуктивный потенциал человека ожидаемо повышается (см. табл. 4). Избыток и дефицит IL1B у человека является сопоставленным избытку и дефициту Il1b у дикой морской свинки при ее дивергенции от общего предка с домашней морской свинкой (Albert et al., 2012).

Ген *NR5A1*, кодирующий стероидогенный фактор 1 человека, характеризуется дефицитом экспрессии при дис-

генезии гонад (Nagaraja et al., 2019), которая снижает репродуктивный потенциал человека (см. табл. 4), в то время как избыток фактора NR5A1 способствует улучшению качества спермы (Wood et al., 2011). И дефицит NR5A1, и его избыток у человека соответствуют пониженной и повышенной экспрессии гена *Nr5a1* у домашней морской свинки в процессе дивергенции с дикой морской свинкой от общего предка (Albert et al., 2012).

Ген *PROC* соответствует фактору свертывания крови XIV человека, недостаток которого у новорожденных может вызвать смертельно опасную молниеносную пурпуру (Dinarvand, Moser, 2019), в то время как его избыток повышает риск прерывания беременности (Lay et al., 2005). Этим изменениям экспрессии *PROC* сопоставляются пониженная и повышенная экспрессия *Proc* диких и домашних морских свинок (Albert et al., 2012) в процессе их микроэволюции (см. табл. 4).

Ген *GHI* несет соматотропин, повышающий репродуктивный потенциал женщин (Regan et al., 2018). Избыток GHI у человека аналогичен избытку Gh1 у собак (*C. familiaris*) при сравнении с ближайшим общим предком собак и волков (*C. lupus*) (Yang X. et al., 2018). Дефицит GHI повышает смертность людей от сердечно-сосудистых заболеваний (Jorgensen, Juul, 2018) и согласуется с дефицитом Gh1 у волка в процессе его эволюции.

Гены *HBB* и *HBD* кодируют субъединицы β и δ гемоглобина, дефицит которых связан с талассемией – фактором снижения репродуктивного потенциала женщин (Takhviji et al., 2020). Дефицит гемоглобина у человека отвечает дефициту гемоглобина у собак (Yang X. et al., 2018) и домашних кур (Fallahshahroudi et al., 2019) при сравнении с таковым у ближайших общих предков с их дикими потомками (см. табл. 4). Избыток гемоглобина у человека соответствует избытку гемоглобина у волков и диких кур (см. табл. 4).

Ген *ESR2* (рецептор эстрогена 2) человека как в случае пониженной экспрессии у подростков, так и при его повышенной экспрессии у них был ассоциирован со снижением качества спермы у взрослых (Ivanski et al., 2020). Эти изменения его экспрессии у человека подходят таковым для ортологичного гена *Esr2* у ручных и агрессивных лисиц (Некман et al., 2018) в ходе их микроэволюции (см. табл. 4).

Ген *IL9R* несет рецептор интерлейкина 9 человека, дефицит которого нарушает имплантацию трофобластов (Sun et al., 2020), тогда как его избыток способствует смертельно опасному анафилактическому шоку (Osterfeld et al., 2010). Избыток и дефицит этого рецептора у человека соответствуют повышенной и пониженной экспрессии гена *Il9r* у ручных и агрессивных лисиц (Некман et al., 2018) по мере дивергенции от их ближайшего общего предка (см. табл. 4).

Ген *F7* кодирует проконвертин, чью рекомбинантную активированную форму применяют для экстренного спасения жизни при акушерских кровотечениях (Burdad et al., 2012). Избыток F7 у человека соответствует ортологу у диких кроликов в процессе дивергенции от общего предка с домашними кроликами (Albert et al., 2012). Дефицит проконвертина сопровождается спонтанные опасные для

Таблица 5. Достоверное соответствие влияний сонаправленных изменений экспрессии генов-ортологов на репродуктивный потенциал человека и дивергенцию диких и домашних животных от их ближайшего общего предка

Животные	Человек		Статистика				
	Изменение экспрессии генов, вызывающее изменения репродуктивного потенциала (♂♀)		Биномиальное распределение	Критерий χ^2 Пирсона		Точный критерий Фишера	
	хуже (↓)	лучше (↑)	p	χ^2	p	p	
i	ii	iii	iv	v	vi	vii	viii
Изменение экспрессии ДЭГ во время дивергенции от ближайшего общего предка	Домашние	16	4	0.01	5.2	0.05	0.05
	Дикие	9	11	> 0.4			

жизни кровотока (Senol, Zulfikar, 2020) и согласуется с дефицитом F7 у домашних кроликов (см. табл. 2).

Ген **F3** (тромбопластин) суперэкспрессируется при инсульте и инфаркте миокарда (Arnaud et al., 2000), что может выступать как фактор снижения репродуктивного потенциала человека (см. табл. 4). Избыток F3 у человека является аналогом избытка F3 у домашних кур (Fallahshahroudi et al., 2019). При этом дефицит тромбопластина способствует повышению репродуктивного потенциала человека (Yu et al., 2020) и соответствует дефициту F3 у диких кур в ходе их дивергенции от ближайшего общего предка с домашними курами.

Ген **PGR** кодирует рецептор прогестерона. В модели заболеваний человека с использованием *Pgr*-нокаутных крыс наблюдали бесплодие из-за нарушения сексуального поведения (Kubota et al., 2016). Дефицит PGR у человека является сонаправленным дефициту *Pgr* у диких кур в ходе их дивергенции от общего предка с домашними курами (Fallahshahroudi et al., 2019). Модель фертильности человека с использованием овцематок обнаружила позитивную корреляцию уровня *Pgr* и плодовитости (Yao et al., 2020). Избыток PGR у человека согласуется с избытком *Pgr* у домашних кур как итог их селекции человеком на яйценоскость (см. табл. 4).

Ген **SLC25A6**, кодирующий стероидогенный фактор 1 человека, имеет высокую экспрессию при устойчивости к вирусу герпеса (Guo et al., 2015), что соответствует избытку *Slc25a6* у домашних кур относительно их ближайшего общего предка с дикими курами (Fallahshahroudi et al., 2019). Дефицит SLC25A6 сопровождается повышенным риском дистрофии мышц (Clemenson et al., 2013) и является аналогом дефицита *Slc25a6* у диких кур относительно их ближайшего общего предка с домашними курами, которых человек отбирал на рост мышечной массы.

Все представленные в этой работе результаты обобщены в табл. 5, где у домашних животных 16 и 4 ДЭГ, изменения экспрессии которых являются сонаправленными изменениям экспрессии генов-ортологов у человека, понижающих и повышающих его репродуктивный потенциал, тогда как у диких животных было 9 и 11 таких ДЭГ соответственно. Это различие между дикими и домашними животными статистически достоверно по критерию χ^2 Пирсона ($p < 0.05$) и точному критерию Фишера ($p < 0.05$). Наконец, биномиальное распределение ($p < 0.01$) свидетельствует о том, что антропогенные условия обитания животных при их одомашнивании чаще изменяют уровни

экспрессии генов в направлении, сходном с изменениями экспрессии генов-ортологов у человека при снижении репродуктивного потенциала.

Напротив, микроэволюция диких животных в естественных условиях обитания варьирует экспрессию генов в равной мере сравнительно с таковой у генов-ортологов человека при понижении или повышении его репродуктивного потенциала (биномиальное распределение: $p > 0.4$) в согласии с общепринятым выбором дикого типа в качестве нормы (wild type, WT).

Этот результат согласуется также с тем, что в лабораторных моделях заболеваний человека с использованием животных выявляют ДЭГ у инбредных линий с симптомами соответствующих заболеваний по сравнению с аутбредными линиями в качестве нормы (Fedoseeva et al., 2019).

Тем не менее нам не удалось найти в литературных источниках однозначных свидетельств того, что сонаправленные изменения экспрессии генов-ортологов вызывают сходные патологии у человека и животных, вероятно, вследствие разного генетического контекста этих изменений у разных видов.

Среди факторов вредного антропогенного воздействия на популяции животных весьма часто упоминают снижение их эффективной численности, что повышает степень их инбридинга, негативно коррелирующую с качеством спермы, например у домашних кошек *Felis catus* (Pukazhenthil et al., 2006), оленей *Cervus elaphus* (Gomendio et al., 2007) и зябликов *Taeniopygia guttata* (Forstmeier et al., 2017), а также у мексиканских волков *Canis lupus baileyi*, исчезнувших в дикой природе в XX в. и существующих лишь в рамках программы их восстановления и реинтродукции в прежние места обитания (Asa et al., 2007).

При реинтродукции исчезающих журавлей *Grus americana* высокая степень инбридинга их популяции *ex situ* (~400 особей) задерживает начало размножения и в итоге снижает яйценоскость, что планируют преодолеть методом криоконсервации спермы и искусственного оплодотворения (Songsasen et al., 2019).

Для семейства кошачьих *Felidae* криоконсервацию спермы и искусственное оплодотворение уже успешно осуществили для реинтродукции исчезающей дикой кошки *Prionailurus bengalensis euptilurus* (Amstislavsky et al., 2018). Создание охраняемых территорий естественного обитания амурского тигра *Panthera tigris altaica* способствовало восстановлению популяции (Xiao et al., 2016).

Из-за антропогенного сокращения ареала флоридской пумы *Puma concolor coryi* осталось лишь ~20 особей. На основе теоретико-популяционных расчетов (Hedrick, 1995) для восстановления этого вида были перевезены особи близкородственной техасской пумы *Puma concolor cougar*, обеспечившие успех реинтродукции (Hedrick, 2010).

Межподвидовое скрещивание помогло при реинтродукции лошадей Пржевальского *Equus caballus przewalskii*, исчезнувших в дикой природе полвека назад (Der Sarkissian et al., 2015).

Как продолжение этих успехов можно привести примеры сравнения геномного разнообразия инбредных и аутбредных популяций быков *Bos taurus*, потомков F₁ от скрещиваний между ними и потомков возвратных скрещиваний F₁ с родительскими популяциями, а также для бизонов *Bison bison*. Результаты этих работ независимо воспроизводят факт снижения степени инбридинга при скрещиваниях инбредных линий животных с их аутбредными сородичами (Cronin, Leesburg, 2016). Наконец, благодаря расшифрованному геному австрийского быка породы флекви *Bos (primigenius) taurus* были выявлены районы, влияющие на качество спермы, и успешно подобраны варианты межпородного скрещивания, улучшающие ее (Ferencakovic et al., 2017).

Кроме того, как существенно менее изученный фактор негативного антропогенного воздействия на популяции животных считают рост в них смертности от инфекций, например, в начале реинтродукции лошадей Пржевальского (Robert et al., 2005).

Аналогично в процессе создания резервной популяции дикуши *Falci pennis falci pennis*, оказавшейся на грани исчезновения в естественных местах обитания, у птиц изменился кишечный микробиом, выступающий как стрессор иммунной системы (Коняев и др., 2013). Анализ филогенетической инерции сети «инфекции–хозяин» обнаружил рост числа общих инфекций человека и домашних животных по мере приручения новых диких животных как эпидемиологического моста, соединяющего антропогенную среду с дикой природой (Morand et al., 2014).

Наконец, контраргументами вышеназванных фактов снижения репродуктивного потенциала животных под воздействием человека могут быть домашние свиньи, превосходящие диких кабанов по качеству спермы (Almeida et al., 2006), из-за селекции на плодовитость ради мяса, а также рост доли самок у домашних кур в сравнении с дикими курами как итог селекции на яйценоскость (Zhang et al., 2020).

Таким образом, снижение репродуктивного потенциала при одомашнивании новых хозяйственно ценных видов животных (например, куланов *Equus hemionus hemionus* (Soilemetzidou et al., 2020)) можно компенсировать как искусственным отбором на плодовитость в дополнение к таковому по основному, целевому, признаку, так и с использованием межпородных скрещиваний. При вовлечении в хозяйственный землеоборот человека мест естественного обитания диких животных возникает инбредное снижение их репродуктивного потенциала вплоть до исчезновения, что могут компенсировать межподвидовые скрещивания этих животных, а также методы вспомогательной репродуктивной медицины.

Заключение

Исследовано 68 генов человека (см. табл. 1 и Приложение) и 3080 ДЭГ домашних животных по сравнению с дикими сородичами. Показано, что антропогенное воздействие при одомашнивании животных изменяет экспрессию их генов достоверно чаще в том же направлении, в каком изменения экспрессии ортологичных генов человека ухудшают репродуктивный потенциал людей. Напротив, естественные условия обитания диких животных поддерживают внутривидовую изменчивость уровней экспрессии их генов в неразлично равной мере, соответствующей изменениям экспрессии ортологичных генов человека, ухудшающим или улучшающим репродуктивное здоровье людей.

Список литературы / References

- Беляев Д.К., Евсиков В.И., Матыско Е.К. Генетика плодовитости животных. Сообщение III. Эффект моногибридного гетерозиса на плодовитость и жизнеспособность норок и перспективы его использования в селекции. *Генетика*. 1972;8(1):62-70.
- [Belyaev D.K., Evisikov V.I., Matysko E.K. Genetics of animal fertility: 3. Effect of monohybrid heterosis on the fertility and viability of minks and prospects of its use in breeding. *Sov. Genet.* 1972;8(1): 46-51.]
- Коняев С.В., Климова С.Н., Шило В.А. Инвазии диких птиц отряда курообразных (Galliformes), разводимых в неволе. *Рос. ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные*. 2013;5:19-22.
- [Konyaev S.V., Klimova S.N., Shilo V.A. Invasions of wild birds from the order Galliformes bred in captivity. *Rossiyskiy Veterinarnyy Zhurnal. Melkiye Domashniye i Dikiye Zhitovnye = Russian Veterinary Journal. Small Pets and Wild Animals*. 2013;5:19-22. (in Russian)]
- Осадчук Л.В. Биосинтез тестостерона в гонадах у эмбрионов серебристо-черных лисиц после длительной селекции на доместикационный тип поведения. *Генетика*. 1998;34(7):941-946.
- [Osadchuk L.V. Biosynthesis of testosterone in the fetal gonads of the silver fox after long-term domestication. *Russ. J. Genet.* 1998; 34(7):780-784.]
- Осадчук Л.В. Репродуктивный потенциал самцов серебристо-черных лисиц *Vulpes vulpes* после длительной селекции на доместикационный тип поведения. *Журн. эволюционной биохимии и физиологии*. 2006;42(2):146-152.
- [Osadchuk L.V. Reproductive potential of male silver foxes *Vulpes vulpes* after long selection for the domesticated behavior type. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2006;42(2): 182-189.]
- Осадчук Л.В., Красс П.М., Трут Л.Н., Беляев Д.К. Влияние селекции по поведению на эндокринную функцию гонад у самцов серебристо-черных лисиц. *Докл. АН СССР*. 1978a;240(5):1255-1258.
- [Osadchuk L.V., Krass P.M., Trut L.N., Belyaev D.K. Effects of selection for behavior on the endocrine function of the gonads in male silver-black foxes. *Doklady Akademii Nauk SSSR = Proceedings of the USSR Academy of Sciences*. 1978a;240(5):1255-1258. (in Russian)]
- Осадчук Л.В., Красс П.М., Трут Л.Н., Иванова Л.И. Эндокринная функция гонад у самцов серебристо-черных лисиц с различными наследственно детерминированными формами оборонительного поведения. *Изв. Сиб. отд-ния АН СССР*. 1978b;10:79-86.
- [Osadchuk L.V., Krass P.M., Trut L.N., Ivanova L.N. Gonadal endocrine function in male silver foxes with different hereditary determined forms of defensive behavior. *Izvestiya Sibirskogo Otdeleniya Akademii Nauk SSSR = Proceedings of the Siberian Branch of the USSR Academy of Sciences*. 1978b;10:79-86. (in Russian)]

- Albert F.W., Somel M., Carneiro M., Aximu-Petri A., Halbwax M., Thalmann O., Blanco-Aguilar J.A., Plyusnina I.Z., Trut L., Villafruerte R., Ferrand N., Kaiser S., Jensen P., Paabo S. A comparison of brain gene expression levels in domesticated and wild animals. *PLoS Genet.* 2012;8(9):e1002962. DOI 10.1371/journal.pgen.1002962.
- Almeida F.F., Leal M.C., França L.R. Testis morphometry, duration of spermatogenesis, and spermatogenic efficiency in the wild boar (*Sus scrofa scrofa*). *Biol. Reprod.* 2006;75(5):792-799. DOI 10.1095/biolreprod.106.053835.
- Amstislavsky S., Brusentsev E., Kizilova E., Mokrousova V., Kozhevnikova V., Abramova T., Rozhkova I., Naidenko S. Sperm cryopreservation in the Far-Eastern wildcat (*Prionailurus bengalensis euptilurus*). *Reprod. Domest. Anim.* 2018;53(5):1219-1226. DOI 10.1111/rda.13230.
- Arnaud E., Barbalat V., Nicaud V., Cambien F., Evans A., Morrison C., Arveiler D., Luc G., Ruidavets J.B., Emmerich J., Fiessinger J.N., Aiach M. Polymorphisms in the 5' regulatory region of the tissue factor gene and the risk of myocardial infarction and venous thromboembolism: the ECTIM and PATHROS studies. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000;20(3):892-898. DOI 10.1161/01.atv.20.3.892.
- Asa C., Miller P., Agnew M., Rebollo J.A.R., Lindsey S.L., Callahan M., Bauman K. Relationship of inbreeding with sperm quality and reproductive success in Mexican gray wolves. *Anim. Conserv.* 2007;10(3):326-331. DOI 10.1111/j.1469-1795.2007.00116.x.
- Awada H., Mahfouz R.Z., Kishtagari A., Kuzmanovic T., Durrani J., Kerr C.M., Patel B.J., Visconte V., Radivoyevitch T., Lichtin A., Carraway H.E., Maciejewski J.P., Sauntharajah Y. Extended experience with a non-cytotoxic DNMT1-targeting regimen of decitabine to treat myeloid malignancies. *Br. J. Haematol.* 2020;188(6):924-929. DOI 10.1111/bjh.16281.
- Belyaev D.K. The Wilhelmine E. Key 1978 invitational lecture. Destabilizing selection as a factor in domestication. *J. Hered.* 1979;70(5):301-308. DOI 10.1093/oxfordjournals.jhered.a109263.
- Belyaev D.K., Gruntenko E.V. Strain differences in thymus weight in mice with different predispositions to spontaneous mammary cancer. *Nature.* 1972;237(5355):401-402. DOI 10.1038/237401a0.
- Belyaev D.K., Trut L.N., Ruvinsky A.O. Genetics of the *W* locus in foxes and expression of its lethal effects. *J. Hered.* 1975;66(6):331-338. DOI 10.1093/oxfordjournals.jhered.a108643.
- Burad J., Bhakta P., Sharma J. Timely 'off-label' use of recombinant activated factor VII (NovoSeven®) can help in avoiding hysterectomy in intractable obstetric bleeding complicated with disseminated intravascular coagulation: A case report and review of the literature. *Indian J. Anaesth.* 2012;56(1):69-71. DOI 10.4103/0019-5049.93349.
- Chadaeva I.V., Ponomarenko P.M., Rasskazov D.A., Sharypova E.B., Kashina E.V., Zhechev D.A., Drachkova I.A., Arkova O.V., Savinkova L.K., Ponomarenko M.P., Kolchanov N.A., Osadchuk L.V., Osadchuk A.V. Candidate SNP markers of reproductive potential are predicted by a significant change in the affinity of TATA-binding protein for human gene promoters. *BMC Genomics.* 2018;19(Suppl. 3). DOI 10.1186/s12864-018-4478-3.
- Chapman R.N. Animal Ecology with Special Reference to Insects. New York: McGraw-Hill, 1931.
- Clemençon B., Babot M., Trezeguet V. The mitochondrial ADP/ATP carrier (SLC25 family): pathological implications of its dysfunction. *Mol. Aspects Med.* 2013;34(2-3):485-493. DOI 10.1016/j.mam.2012.05.006.
- Cronin M.A., Leesburg V.L. Genetic variation and differentiation in parent-descendant cattle and bison populations. *J. Anim. Sci.* 2016;94(11):4491-4497. DOI 10.2527/jas.2016-0476.
- Del Savio L., Mameli M. Human domestication and the roles of human agency in human evolution. *Hist. Philos. Life Sci.* 2020;42(2):21. DOI 10.1007/s40656-020-00315-0.
- Der Sarkissian C., Ermini L., Schubert M., Yang M.A., Librado P., Fu magalli M., Jonsson H., Bar-Gal G.K., Albrechtsen A., Vieira F.G., Petersen B., Ginolhac A., Seguin-Orlando A., Magnussen K., Fages A., Gamba C., Lorente-Galdos B., Polani S., Steiner C., Nuditschko M., Jagannathan V., Feh C., Greenblatt C.L., Ludwig A., Abramson N.I., Zimmermann W., Schafberg R., Tikhonov A., Sicheritz-Ponten T., Willerslev E., Marques-Bonet T., Ryder O.A., McCue M., Rieder S., Leeb T., Slatkin M., Orlando L. Evolutionary genomics and conservation of the endangered Przewalski's Horse. *Curr. Biol.* 2015;25(19):2577-2583. DOI 10.1016/j.cub.2015.08.032.
- Dinarvand P., Moser K.A. Protein C deficiency. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019;143(10):1281-1285. DOI 10.5858/arpa.2017-0403-rs.
- Esmaili S., Hemami M.R., Goheen J.R. Human dimensions of wild-life conservation in Iran: Assessment of human-wildlife conflict in restoring a wide-ranging endangered species. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220702. DOI 10.1371/journal.pone.0220702.
- Fallahshahroudi A., Lotvedt P., Belteky J., Altimiras J., Jensen P. Changes in pituitary gene expression may underlie multiple domesticated traits in chickens. *Hereditas (Edinb.)*. 2019;122(2):195-204. DOI 10.1038/s41437-018-0092-z.
- Fedoseeva L.A., Klimov L.O., Ershov N.I., Efimov V.M., Markel A.L., Orlov Y.L., Redina O.E. The differences in brain stem transcriptional profiling in hypertensive ISIAH and normotensive WAG rats. *BMC Genomics.* 2019;20(Suppl. 3):297. DOI 10.1186/s12864-019-5540-5.
- Ferencakovic M., Solkner J., Kaps M., Curik I. Genome-wide mapping and estimation of inbreeding depression of semen quality traits in a cattle population. *J. Dairy Sci.* 2017;100(6):4721-4730. DOI 10.3168/jds.2016-12164.
- Forstmeier W., Ihle M., Opatova P., Martin K., Knief U., Albrechtova J., Albrecht T., Kempnaers B. Testing the phenotype-linked fertility hypothesis in the presence and absence of inbreeding. *J. Evol. Biol.* 2017;30(5):968-976. DOI 10.1111/jeb.13062.
- Gomendio M., Malo A.F., Garde J., Roldan E.R. Sperm traits and male fertility in natural populations. *Reproduction.* 2007;134(1):19-29. DOI 10.1530/rep-07-0143.
- Guo X., Huang Y., Qi Y., Liu Z., Ma Y., Shao Y., Jiang S., Sun Z., Ruan Q. Human cytomegalovirus miR-UL36-5p inhibits apoptosis via downregulation of adenine nucleotide translocator 3 in cultured cells. *Arch. Virol.* 2015;160(10):2483-2490. DOI 10.1007/s00705-015-2498-8.
- Hakizimana J.N., Yona C., Kamana O., Nauwynck H., Misinzo G. African swine fever virus circulation between Tanzania and neighboring countries: a systematic review and meta-analysis. *Viruses.* 2021;13(2):306. DOI 10.3390/v13020306.
- Hedrick P. Genetic future for Florida panthers. *Science.* 2010;330(6012):1744. DOI 10.1126/science.330.6012.1744-a.
- Hedrick P.W. Gene flow and genetic restoration: the Florida panther as a case study. *Conserv. Biol.* 1995;9(5):996-1007. DOI 10.1046/j.1523-1739.1995.9050988.x-11.
- Hekman J.P., Johnson J.L., Edwards W., Vladimirova A.V., Gulevich R.G., Ford A.L., Kharlamova A.V., Herbeck Y., Acland G.M., Raetzman L.T., Trut L.N., Kukekova A.V. Anterior pituitary transcriptome suggests differences in ACTH release in tame and aggressive foxes. *G3 (Bethesda)*. 2018;8(3):859-873. DOI 10.1534/g3.117.300508.
- Hernandez-Aguilera A., Fibla M., Cabre N., Luciano-Mateo F., Camps J., Fernandez-Arroyo S., Martin-Paredero V., Menendez J.A., Sirvent J.J., Joven J. Chemokine (C-C motif) ligand 2 and coronary artery disease: tissue expression of functional and atypical receptors. *Cytokine.* 2020;126:154923. DOI 10.1016/j.cyto.2019.154923.
- Ivanski F., de Oliveira V.M., de Oliveira I.M., de Araújo Ramos A.T., de Oliveira Tonete S.T., de Oliveira Hykavei G., Bargi-Souza P., Schiessel D.L., Martino-Andrade A.J., Romano M.A., Marino Romano R. Prepubertal acrylamide exposure causes dose-response decreases in spermatid production and functionality with modulation of genes involved in the spermatogenesis in rats. *Toxicology.* 2020;436:152428. DOI 10.1016/j.tox.2020.152428.
- Jan S.Z., Jongejan A., Korver C.M., van Daalen S.K.M., van Pelt A.M.M., Repping S., Hamer G. Distinct prophase arrest mechanisms in human male meiosis. *Development.* 2018;145(16):dev160614. DOI 10.1242/dev.160614.

- Jorgensen J.O.L., Juul A. Therapy of endocrine disease: growth hormone replacement therapy in adults: 30 years of personal clinical experience. *Eur. J. Endocrinol.* 2018;179(1):R47-R56. DOI 10.1530/EJE-18-0306.
- Klimova N.V., Oshchepkova E., Chadaeva I., Sharypova E., Ponomarenko P., Drachkova I., Rasskazov D., Oshchepkov D., Ponomarenko M., Savinkova L., Kolchanov N.A., Kozlov V. Disruptive selection of human immunostimulatory and immunosuppressive genes both provokes and prevents rheumatoid arthritis, respectively, as a self-domestication syndrome. *Front. Genet.* 2021;12:610774. DOI 10.3389/fgene.2021.610774.
- Kubota K., Cui W., Dhakal P., Wolfe M.W., Rumi M.A., Vivian J.L., Roby K.F., Soares M.J. Rethinking progesterone regulation of female reproductive cyclicality. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016; 113(15):4212-4217. DOI 10.1073/pnas.1601825113.
- Lay A.J., Liang Z., Rosen E.D., Castellino F.J. Mice with a severe deficiency in protein C display prothrombotic and proinflammatory phenotypes and compromised maternal reproductive capabilities. *J. Clin. Invest.* 2005;115(6):1552-1561. DOI 10.1172/jci24030.
- Long K., Mao K., Che T., Zhang J., Qiu W., Wang Y., Tang Q., Ma J., Li M., Li X. Transcriptome differences in frontal cortex between wild boar and domesticated pig. *Anim. Sci. J.* 2018;89(6):848-857. DOI 10.1111/asj.12999.
- Lu Z. PubMed and beyond: a survey of web tools for searching biomedical literature. *Database (Oxford).* 2011;2011:baq036. DOI 10.1093/database/baq036.
- Manohar M., Khan H., Sirohi V.K., Das V., Agarwal A., Pandey A., Siddiqui W.A., Dwivedi A. Alteration in endometrial proteins during early- and mid-secretory phases of the cycle in women with unexplained infertility. *PLoS One.* 2014;9(11):e111687. DOI 10.1371/journal.pone.0111687.
- Marsh C.A., Auchus R.J. Fertility in patients with genetic deficiencies of cytochrome P450c17 (CYP17A1): combined 17-hydroxylase/17,20-lyase deficiency and isolated 17,20-lyase deficiency. *Fertil. Steril.* 2014;101(2):317-322. DOI 10.1016/j.fertnstert.2013.11.011.
- Matriciano F., Tueting P., Dalal I., Kadriu B., Grayson D.R., Davis J.M., Nicoletti F., Guidotti A. Epigenetic modifications of GABAergic interneurons are associated with the schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice. *Neuropharmacology.* 2013;68:184-194. DOI 10.1016/j.neuropharm.2012.04.013.
- Michon P., Woolley L., Wood E.M., Kastens W., Zimmerman P.A., Adams J.H. Duffy-null promoter heterozygosity reduces DARC expression and abrogates adhesion of the *P. vivax* ligand required for blood-stage infection. *FEBS Lett.* 2001;495(1-2):111-114. DOI 10.1016/S0014-5793(01)02370-5.
- Mithani S.K., Smith I.M., Califano J.A. Use of integrative epigenetic and cytogenetic analyses to identify novel tumor-suppressor genes in malignant melanoma. *Melanoma Res.* 2011;21(4):298-307. DOI 10.1097/CMR.0b013e328344a003.
- Mogno I., Vallania F., Mitra R.D., Cohen B.A. TATA is a modular component of synthetic promoters. *Genome Res.* 2010;20(10):1391-1397. DOI 10.1101/gr.106732.110.
- Morand S., McIntyre K.M., Baylis M. Domesticated animals and human infectious diseases of zoonotic origins: domestication time matters. *Infect. Genet. Evol.* 2014;24:76-81. DOI 10.1016/j.meegid.2014.02.013.
- Morozova O.V., Alekseeva A.E., Sashina T.A., Brusnigina N.F., Epifanova N.V., Kashnikov A.U., Zverev V.V., Novikova N.A. Phylogenetics of G4P[8] and G2P[4] strains of rotavirus A isolated in Russia in 2017 based on full-genome analyses. *Virus Genes.* 2020; 56(5):537-545. DOI 10.1007/s11262-020-01771-3.
- Nagaraja M.R., Gubbala S.P., Delphine Silvia C.R.W., Amanchy R. Molecular diagnostics of disorders of sexual development: an Indian survey and systems biology perspective. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2019;65(2):105-120. DOI 10.1080/19396368.2018.1549619.
- Nalls M.A., Wilson J.G., Patterson N.J., Tandon A., Zmuda J.M., Huntsman S., Garcia M., Hu D., Li R., Beamer B.A., Patel K.V., Akylbekova E.L., Files J.C., Hardy C.L., Buxbaum S.G., Taylor H.A., Reich D., Harris T.B., Ziv E. Admixture mapping of white cell count: genetic locus responsible for lower white blood cell count in the Health ABC and Jackson Heart studies. *Am. J. Hum. Genet.* 2008;82(1):81-87. DOI 10.1016/j.ajhg.2007.09.003.
- Nna V.U., Bakar A.B.A., Ahmad A., Umar U.Z., Suleiman J.B., Zakaria Z., Othman Z.A., Mohamed M. Malaysian propolis and metformin mitigate subfertility in streptozotocin-induced diabetic male rats by targeting steroidogenesis, testicular lactate transport, spermatogenesis and mating behaviour. *Andrology.* 2020;8(3):731-746. DOI 10.1111/andr.12739.
- Olkkonen J., Kouri V.P., Hynninen J., Kontinen Y.T., Mandelin J. Differentially expressed in chondrocytes 2 (DEC2) increases the expression of IL-1 β and is abundantly present in synovial membrane in rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145279. DOI 10.1371/journal.pone.0145279.
- Osadchuk L.V. Endocrine gonadal function in silver fox under domestication. *Scientificur (Denmark).* 1992a;16(2):116-121.
- Osadchuk L.V. Some peculiarities in reproduction in silver fox males under domestication. *Scientificur (Denmark).* 1992b;16(4):285-288.
- Osterfeld H., Ahrens R., Strait R., Finkelman F.D., Renauld J.C., Hogan S.P. Differential roles for the IL-9/IL-9 receptor alpha-chain pathway in systemic and oral antigen-induced anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;125(2):469-476.e2. DOI 10.1016/j.jaci.2009.09.054.
- Peng Y., Zhou L., Cao Y., Chen P., Chen Y., Zong D., Ouyang R. Relation between serum leptin levels, lipid profiles and neurocognitive deficits in Chinese OSAHS patients. *Int. J. Neurosci.* 2017;127(11): 981-987. DOI 10.1080/00207454.2017.1286654.
- Pianka E.R. Natural selection of optimal reproductive tactics. *Amer. Zool.* 1976;16(4):775-784.
- Plengpanich W., Le Goff W., Poolsuk S., Julia Z., Guerin M., Khovidhunkit W. CETP deficiency due to a novel mutation in the CETP gene promoter and its effect on cholesterol efflux and selective uptake into hepatocytes. *Atherosclerosis.* 2011;216:370-373. DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.051.
- Ponomarenko M., Kleshchev M., Ponomarenko P., Chadaeva I., Sharypova E., Rasskazov D., Kolmykov S., Drachkova I., Vasiliev G., Gutorova N., Ignatieva E., Savinkova L., Bogomolov A., Osadchuk L., Osadchuk A., Oshchepkov D. Disruptive natural selection by male reproductive potential prevents underexpression of protein-coding genes on the human Y chromosome as a self-domestication syndrome. *BMC Genomics.* 2020;21(Suppl. 1):89. DOI 10.1186/s12863-020-00896-6.
- Ponomarenko P.M., Suslov V.V., Savinkova L.K., Ponomarenko M.P., Kolchanov N.A. A precise equilibrium equation for four steps of binding between TBP and TATA-box allows for the prediction of phenotypical expression upon mutation. *Biophysics (Mosk.).* 2010; 55(3):358-369. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20586319/>.
- Prasolova L.A., Gerbek Y.E., Gulevich R.G., Shikhevich S.G., Konoshenko M.Yu., Kozhemyakina R.V., Oskina I.N., Plyusnina I.Z. The effects of prolonged selection for behavior on the stress response and activity of the reproductive system of male grey mice (*Rattus norvegicus*). *Russ. J. Genet.* 2014;50(8):846-852. DOI 10.1134/S1022795414080031.
- Pukazhenthil B.S., Neubauer K., Jewgenow K., Howard J., Wildt D.E. The impact and potential etiology of teratospermia in the domestic cat and its wild relatives. *Theriogenology.* 2006;66(1):112-121. DOI 10.1016/j.theriogenology.2006.03.020.
- Qian Y., Li L., Sun Z., Liu J., Yuan W., Wang Z. A multi-omics view of the complex mechanism of vascular calcification. *Biomed. Pharmacother.* 2021;135:111192. DOI 10.1016/j.biopha.2020.111192.
- Regan S.L.P., Knight P.G., Yovich J.L., Arfuso F., Dharmarajan A. Growth hormone during *in vitro* fertilization in older women modulates the density of receptors in granulosa cells, with improved pregnancy outcomes. *Fertil. Steril.* 2018;110(7):1298-1310. DOI 10.1016/j.fertnstert.2018.08.018.
- Robert N., Walzer C., Ruegg S.R., Kaczynsky P., Ganbaatar O., Stauffer C. Pathologic findings in reintroduced Przewalski's horses

- (*Equus caballus przewalskii*) in southwestern Mongolia. *J. Zoo Wildl. Med.* 2005;36(2):273-285. DOI 10.1638/03-035.1.
- Samet H. A top-down quadtree traversal algorithm. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* 1985;7(1):94-98. DOI 10.1109/tpami.1985.4767622.
- Sasaki Y., Otsuka K., Arimochi H., Tsukumo S.I., Yasutomo K. Distinct roles of IL-1 β and IL-18 in NLR4-induced autoinflammation. *Front. Immunol.* 2020;11:591713. DOI 10.3389/fimmu.2020.591713.
- Sato D.X., Rafati N., Ring H., Younis S., Feng C., Blanco-Aguilar J.A., Rubin C.J., Villafuerte R., Hallbook F., Carneiro M., Andersson L. Brain transcriptomics of wild and domestic rabbits suggests that changes in dopamine signaling and ciliary function contributed to evolution of tameness. *Genome Biol. Evol.* 2020;12(10):1918-1928. DOI 10.1093/gbe/evaa158.
- Senol B.K., Zulfikar B. Clinical problems and surgical interventions in inherited factor VII deficiency. *Turk. Pediatri Ars.* 2020;55(2):184-190. DOI 10.14744/TurkPediatriArs.2020.79069.
- Silliman K., Tall A.R., Kretschmer N., Forte T.M. Unusual high-density lipoprotein subclass distribution during late pregnancy. *Metabolism.* 1993;42(12):1592-1599. DOI 10.1016/0026-0495(93)90156-i.
- Soilemetzidou E.S., de Bruin E., Eschke K., Azab W., Osterrieder N., Czirják G.A., Buuveibaatar B., Kaczynski P., Koopmans M., Walzer C., Greenwood A.D. Bearing the brunt: Mongolian khulan (*Equus hemionus hemionus*) are exposed to multiple influenza A strains. *Vet. Microbiol.* 2020;242:108605. DOI 10.1016/j.vetmic.2020.108605.
- Songsasen N., Converse S.J., Brown M. Reproduction and reproductive strategies relevant to management of whooping cranes *ex situ*. In: Biodiversity of the World: Conservation from Genes to Landscapes. San Diego, California: Academic Press, 2019;373-387. DOI 10.1016/B978-0-12-803555-9.00017-7.
- Sugiyama C., Yamamoto M., Kotani T., Kikkawa F., Murata Y., Hayashi Y. Fertility and pregnancy-associated β -cell proliferation in mice deficient in proglucagon-derived peptides. *PLoS One.* 2012;7(8):e43745. DOI 10.1371/journal.pone.0043745.
- Sun G.L., Shen W., Wen J.F. Triosephosphate isomerase genes in two trophic modes of euglenoids (euglenophyceae) and their phylogenetic analysis. *J. Eukaryot. Microbiol.* 2008;55(3):170-177. DOI 10.1111/j.1550-7408.2008.00324.x.
- Sun S., Liu S., Luo J., Chen Z., Li C., Looor J.J., Cao Y. Repeated pregnant mare serum gonadotropin-mediated oestrous synchronization alters gene expression in the ovaries and reduces reproductive performance in dairy goats. *Reprod. Domest. Anim.* 2019;54(6):873-881. DOI 10.1111/rda.13439.
- Sun Y., Liu S., Hu R., Zhou Q., Li X. Decreased placental IL9 and IL9R in preeclampsia impair trophoblast cell proliferation, invasion, and angiogenesis. *Hypertens. Pregnancy.* 2020;39(3):228-235. DOI 10.1080/10641955.2020.1754852.
- Takhviji V., Zibara K., Azarkeivan A., Mehrvar N., Mehrvar N., Mezginejad F., Khosravi A. Fertility and pregnancy in Iranian thalassemia patients: An update on transfusion complications. *Transfus. Med.* 2020;30(5):352-360. DOI 10.1111/tme.12707.
- Theofanopoulou C., Gastaldon S., O'Rourke T., Samuels B.D., Martins P.T., Delogu F., Alamri S., Boeckx C. Self-domestication in *Homo sapiens*: Insights from comparative genomics. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185306. DOI 10.1371/journal.pone.0185306.
- Tian Y., Stamova B., Jickling G.C., Xu H., Liu D., Ander B.P., Bushnell C., Zhan X., Turner R.J., Davis R.R., Verro P., Pevco W.C., Hedayati N., Dawson D.L., Khoury J., Jauch E.C., Pancioli A., Broderick J.P., Sharp F.R. Y chromosome gene expression in the blood of male patients with ischemic stroke compared with male controls. *Genet. Med.* 2012;9(2):68-75.e3. DOI 10.1016/j.genm.2012.01.005.
- Vasiliev G., Chadaeva I., Rasskazov D., Ponomarenko P., Sharypova E., Drachkova I., Bogomolov A., Savinkova L., Ponomarenko M., Kolchanov N., Osadchuk A., Oshchepkov D., Osadchuk L. A bioinformatics model of human diseases on the basis of differentially expressed genes (of domestic versus wild animals) that are orthologs of human genes associated with reproductive-potential changes. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(5):2346. DOI 10.3390/ijms22052346.
- Velzing-Aarts F.V., van der Dijks F.P., Muskiet F.A., Duits A.J. The association of pre-eclampsia with the Duffy negative phenotype in women of West African descent. *BJOG.* 2002;109(4):453-455. DOI 10.1111/j.1471-0528.2002.01181.x.
- Wang F., Yu H., Huang S., Zheng L., Zheng P., Zhang S., Li S., Chen J. Jian-Pi-Yi-Shen regulates EPO and iron recycling protein expressions in anemic rats with chronic kidney disease: accumulation of hypoxia inducible factor-2 α via ERK signaling. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2020;2020:8894257. DOI 10.1155/2020/8894257.
- Wood M.A., Mukherjee P., Toocheck C.A., Walker W.H. Upstream stimulatory factor induces *Nr5a1* and *Shbg* gene expression during the onset of rat Sertoli cell differentiation. *Biol. Reprod.* 2011;85(5):965-976. DOI 10.1095/biolreprod.111.093013.
- Xi J.F., Wang X.Z., Zhang Y.S., Jia B., Li C.C., Wang X.H., Ying R.W. Sex control by Zfy siRNA in the dairy cattle. *Anim. Reprod. Sci.* 2019;200:1-6. DOI 10.1016/j.anireprosci.2018.05.015.
- Xiao W., Feng L., Mou P., Miquelle D.G., Hebblewhite M., Goldberg J.F., Robinson H.S., Zhao X., Zhou B., Wang T., Ge J. Estimating abundance and density of Amur tigers along the Sino-Russian border. *Integr. Zool.* 2016;11(4):322-332. DOI 10.1111/1749-4877.12210.
- Yang X., Zhang H., Shang J., Liu G., Xia T., Zhao C., Sun G., Dou H. Comparative analysis of the blood transcriptomes between wolves and dogs. *Anim. Genet.* 2018;49(4):291-302. DOI 10.1111/age.12675.
- Yang Y., Adeola A.C., Xie H.B., Zhang Y.P. Genomic and transcriptomic analyses reveal selection of genes for puberty in Bama Xiang pigs. *Zool. Res.* 2018;39(6):424-430. DOI 10.24272/j.issn.2095-8137.2018.068.
- Yao X., Wang Z., Gao X., Li X., Yang H., Ei-Samahy M.A., Bao Y., Xiao S., Meng F., Wang F. Unconservative_15_2570409 suppresses progesterone receptor expression in the granulosa cells of Hu sheep. *Theriogenology.* 2020;157:303-313. DOI 10.1016/j.theriogenology.2020.08.011.
- Yu Q., Yang X., Zhang C., Zhang X., Wang C., Chen L., Liu X., Gu Y., He X., Hu L., Liu W.T., Li Y. AMPK activation by ozone therapy inhibits tissue factor-triggered intestinal ischemia and ameliorates chemotherapeutic enteritis. *FASEB J.* 2020;34(9):13005-13021. DOI 10.1096/fj.201902717r.
- Zhang J., Nie C., Li X., Ning Z., Chen Y., Jia Y., Han J., Wang L., Lv X., Yang W., Qu L. Genome-wide population genetic analysis of commercial, indigenous, game, and wild chickens using 600K SNP microarray data. *Front. Genet.* 2020;11:543294. DOI 10.3389/fgene.2020.543294.
- Zhang Y., Katoh T.K., Finet C., Izumitani H.F., Toda M.J., Watabe H.A., Katoh T. Phylogeny and evolution of mycophagy in the *Zygothrica* genus group (Diptera: Drosophilidae). *Mol. Phylogenet. Evol.* 2021;163:107257.

ORCID ID

M.P. Ponomarenko orcid.org/0000-0003-1663-318X
I.V. Chadaeva orcid.org/0000-0002-2724-5441
P.M. Ponomarenko orcid.org/0000-0003-2715-9612
A.G. Bogomolov orcid.org/0000-0003-4359-6089

D.Yu. Oshchepkov orcid.org/0000-0002-6097-5155
E.B. Sharypova orcid.org/0000-0002-5517-920X
V.V. Suslov orcid.org/0000-0002-1940-9389
A.V. Osadchuk orcid.org/0000-0002-4210-7354
L.V. Osadchuk orcid.org/0000-0002-7597-9204

Благодарности. Идея (ЛВО, АВО, МПП, ИВЧ) поддержана грантом РНФ № 19-15-00075. Анализ данных (ДЮО, ПМП, ЕБШ, АГБ) вели на вычислительных ресурсах ЦКП «Биоинформатика» за счет бюджетного проекта № FWNR-2022-0020. База знаний (ВВС) и координация работ (ЮГМ) поддержаны Федеральной научно-технической программой развития генетических технологий России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 30.10.2020. После доработки 20.08.2021. Принята к публикации 24.08.2021.