

ВАВИЛОВСКИЙ

ЖУРНАЛ ГЕНЕТИКИ И СЕЛЕКЦИИ

VAVILOV JOURNAL OF GENETICS AND BREEDING

2025 • 29 • 5

Медицинская цитогеномика / Медицинская генетика / Популяционная генетика человека



CELL TECHNOLOGIES
REGENERATIVE MEDICINE
INTELLIGENT DATA SCIENCE
SYNTHETIC BIOLOGY
POSTGENOME
RESearch & DEVELOPMENT



КОНГРЕСС CRISPR-2025

5–10 октября
2025 года

Уважаемые коллеги!

Продолжается регистрация для участия в Третьем международном конгрессе “CRISPR-2025”, который состоится с 5 по 10 октября 2025 г. в Ереване (Армения).

Стремительно совершенствующиеся методы геномного редактирования, в том числе в области клинического применения CRISPR-систем, требуют всестороннего осмысления с учетом различных областей знаний.

В связи с этим мы предлагаем широкий спектр направлений, которые будут обсуждаться на конгрессе “CRISPR-2025”:

- Cell Technologies
- Regenerative Medicine
- Intelligent Data Science
- Synthetic Biology
- Postgenome
- Research & Development.

В программе конгресса

- пленарные и секционные выступления
- конкурс молодых ученых
- конкурс постерных докладов
- панельная дискуссия «От предсказания лекарств с помощью искусственного интеллекта, точного редактирования генома до клеточной и генной терапии».

Приглашаем постоянных и новых участников: ученых, врачей, студентов и представителей бизнеса!

Информационный сайт конгресса: <https://crispr2025.rau.am/>

Сетевое издание

ВАВИЛОВСКИЙ ЖУРНАЛ ГЕНЕТИКИ И СЕЛЕКЦИИ

VAVILOV JOURNAL OF GENETICS AND BREEDING

*Основан в 1997 г.**Периодичность 8 выпусков в год**doi 10.18699/vjgb-25-65***Учредители**

Сибирское отделение Российской академии наук

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Межрегиональная общественная организация Вавиловское общество генетиков и селекционеров

Главный редактор

А.В. Кочетов – академик РАН, д-р биол. наук, профессор РАН (Россия)

Заместители главного редактора

Н.А. Колчанов – академик РАН, д-р биол. наук, профессор (Россия)

И.Н. Леонова – д-р биол. наук (Россия)

Н.Б. Рубцов – д-р биол. наук, профессор (Россия)

В.К. Шумный – академик РАН, д-р биол. наук, профессор (Россия)

Ответственный секретарь

Г.В. Орлова – канд. биол. наук (Россия)

Редакционная коллегия

Е.Е. Андронов – канд. биол. наук (Россия)

Ю.С. Аульченко – д-р биол. наук (Россия)

О.С. Афанасенко – академик РАН, д-р биол. наук (Россия)

Д.А. Афонников – д-р биол. наук, доцент (Россия)

Л.И. Афтанас – академик РАН, д-р мед. наук (Россия)

Л.А. Беспалова – академик РАН, д-р с.-х. наук (Россия)

А. Бёрнер – д-р наук (Германия)

Н.П. Бондарь – канд. биол. наук (Россия)

С.А. Боринская – д-р биол. наук (Россия)

П.М. Бородин – д-р биол. наук, проф. (Россия)

А.В. Васильев – чл.-кор. РАН, д-р биол. наук (Россия)

М.И. Воевода – академик РАН, д-р мед. наук (Россия)

Т.А. Гавриленко – д-р биол. наук (Россия)

И. Гроссе – д-р наук, проф. (Германия)

Н.Е. Грунтенко – д-р биол. наук (Россия)

С.А. Демаков – д-р биол. наук (Россия)

И.К. Захаров – д-р биол. наук, проф. (Россия)

И.А. Захаров-Гезехус – чл.-кор. РАН, д-р биол. наук (Россия)

С.Г. Инге-Вечтомов – академик РАН, д-р биол. наук (Россия)

А.В. Кильчевский – чл.-кор. НАНБ, д-р биол. наук (Беларусь)

С.В. Костров – чл.-кор. РАН, д-р хим. наук (Россия)

А.М. Кудрявцев – чл.-кор. РАН, д-р биол. наук (Россия)

И.Н. Лаврик – д-р биол. наук (Германия)

Д.М. Ларкин – канд. биол. наук (Великобритания)

Ж. Ле Гуи – д-р наук (Франция)

И.Н. Лебедев – чл.-кор. РАН, д-р биол. наук, проф. (Россия)

Л.А. Лутова – д-р биол. наук, проф. (Россия)

Б. Люгтенберг – д-р наук, проф. (Нидерланды)

В.Ю. Макеев – чл.-кор. РАН, д-р физ.-мат. наук (Россия)

В.И. Молодин – академик РАН, д-р ист. наук (Россия)

М.П. Мошкин – д-р биол. наук, проф. (Россия)

С.Р. Мурсалимов – канд. биол. наук (Россия)

Л.Ю. Новикова – д-р с.-х. наук (Россия)

Е.К. Потокина – д-р биол. наук (Россия)

В.П. Пузырев – академик РАН, д-р мед. наук (Россия)

Д.В. Пышный – чл.-кор. РАН, д-р хим. наук (Россия)

И.Б. Rogozin – канд. биол. наук (США)

А.О. Рувинский – д-р биол. наук, проф. (Австралия)

Е.Ю. Рыкова – д-р биол. наук (Россия)

Е.А. Салина – чл.-кор. РАН, д-р биол. наук, проф. (Россия)

В.А. Степанов – академик РАН, д-р биол. наук (Россия)

И.А. Тихонович – академик РАН, д-р биол. наук (Россия)

Е.К. Хлесткина – чл.-кор. РАН, д-р биол. наук, проф. РАН (Россия)

Э.К. Хуснутдинова – д-р биол. наук, проф. (Россия)

М. Чен – д-р биол. наук (Китайская Народная Республика)

Ю.Н. Шавруков – д-р биол. наук (Австралия)

Р.И. Шейко – чл.-кор. НАНБ, д-р с.-х. наук (Беларусь)

С.В. Шестаков – академик РАН, д-р биол. наук (Россия)

Н.К. Янковский – академик РАН, д-р биол. наук (Россия)

Online edition

VAVILOVSKII ZHURNAL GENETIKI I SELEKTSII

VAVILOV JOURNAL OF GENETICS AND BREEDING

*Founded in 1997**Publication frequency: 8 issues a year*

doi 10.18699/vjgb-25-65

Founders

Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

The Vavilov Society of Geneticists and Breeders

Editor-in-Chief

A.V. Kochetov, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Biology), Professor of the RAS, Russia

Deputy Editor-in-Chief

N.A. Kolchanov, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Biology), Russia

I.N. Leonova, Dr. Sci. (Biology), Russia

N.B. Rubtsov, Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia

V.K. Shumny, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Biology), Russia

Executive Secretary

G.V. Orlova, Cand. Sci. (Biology), Russia

Editorial board

O.S. Afanasenko, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Biology), Russia
 D.A. Afonnikov, Associate Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia
 L.I. Aftanas, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Medicine), Russia
 E.E. Andronov, Cand. Sci. (Biology), Russia
 Yu.S. Aulchenko, Dr. Sci. (Biology), Russia
 L.A. Bespalova, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Agricul.), Russia
 N.P. Bondar, Cand. Sci. (Biology), Russia
 S.A. Borinskaya, Dr. Sci. (Biology), Russia
 P.M. Borodin, Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia
 A. Börner, Dr. Sci., Germany
 M. Chen, Dr. Sci. (Biology), People's Republic of China
 S.A. Demakov, Dr. Sci. (Biology), Russia
 T.A. Gavrilenko, Dr. Sci. (Biology), Russia
 I. Grosse, Professor, Dr. Sci., Germany
 N.E. Gruntenko, Dr. Sci. (Biology), Russia
 S.G. Inge-Vechtomov, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Biology), Russia
 E.K. Khlestkina, Corr. Member of the RAS, Professor of the RAS, Dr. Sci. (Biology), Russia
 E.K. Khusnutdinova, Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia
 A.V. Kilchevsky, Corr. Member of the NAS of Belarus, Dr. Sci. (Biology), Belarus
 S.V. Kostrov, Corr. Member of the RAS, Dr. Sci. (Chemistry), Russia
 A.M. Kudryavtsev, Corr. Member of the RAS, Dr. Sci. (Biology), Russia
 D.M. Larkin, Cand. Sci. (Biology), Great Britain
 I.N. Lavrik, Dr. Sci. (Biology), Germany
 J. Le Gouis, Dr. Sci., France
 I.N. Lebedev, Corr. Member of the RAS, Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia
 B. Lugtenberg, Professor, Dr. Sci., Netherlands
 L.A. Lutova, Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia
 V.Yu. Makeev, Corr. Member of the RAS, Dr. Sci. (Physics and Mathem.), Russia

V.I. Molodin, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (History), Russia
 M.P. Moshkin, Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia
 S.R. Mursalimov, Cand. Sci. (Biology), Russia
 L.Yu. Novikova, Dr. Sci. (Agricul.), Russia
 E.K. Potokina, Dr. Sci. (Biology), Russia
 V.P. Puzyrev, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Medicine), Russia
 D.V. Pyshnyi, Corr. Member of the RAS, Dr. Sci. (Chemistry), Russia
 I.B. Rogozin, Cand. Sci. (Biology), United States
 A.O. Ruvinsky, Professor, Dr. Sci. (Biology), Australia
 E.Y. Rykova, Dr. Sci. (Biology), Russia
 E.A. Salina, Corr. Member of the RAS, Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia
 Y.N. Shavrukov, Dr. Sci. (Biology), Australia
 R.I. Sheiko, Corr. Member of the NAS of Belarus, Dr. Sci. (Agricul.), Belarus
 S.V. Shestakov, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Biology), Russia
 V.A. Stepanov, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Biology), Russia
 I.A. Tikhonovich, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Biology), Russia
 A.V. Vasiliev, Corr. Member of the RAS, Dr. Sci. (Biology), Russia
 M.I. Voevoda, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Medicine), Russia
 N.K. Yankovsky, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Biology), Russia
 I.K. Zakharov, Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia
 I.A. Zakharov-Gezekhus, Corr. Member of the RAS, Dr. Sci. (Biology), Russia

619

ОТ РЕДАКТОРА

Зимняя школа по цитогеномике.
И.Н. Лебедев

Медицинская цитогеномика

621

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Молекулярно-генетическое исследование триплоидии и пузырного заноса при невынашивании беременности: анализ 10 000 последовательных случаев.
В.П. Пушкарев, А.С. Масычева, Е.А. Глазырина,
Т.Е. Серебrenикова, В.Б. Черных

629

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Редкий случай однородительской дисомии хромосомы 9 в сочетании с мозаицизмом по трисомии 9. А.С. Яковлева, Ж.Г. Маркова,
Л.А. Бессонова, Н.В. Шилова

636

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Семейный случай редкого варианта дупликации Xq28. А.Э. Копытова, Е.Н. Толмачева,
Д.А. Емелина, О.С. Готов, В.В. Мирошникова, Т.С. Усенко,
О.Ю. Васильева, Е.Д. Касьянов, Е.А. Фонова, И.В. Макаров,
А.Д. Лобанов, Г.Э. Мазо, С.Н. Пчелина, И.Н. Лебедев

644

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Семейный случай интерстициальной делеции короткого плеча хромосомы 6p22.3-p24.3 у близнецов с грубой задержкой психо-речевого развития.
Г.Д. Москвитин, Д.Б. Кочкина, Е.Е. Гуринова, Д.А. Федотов,
Л.В. Бекенева, А.А. Кашеварова, А.Л. Сухомясова,
И.Н. Лебедев, Н.Р. Максимова

652

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Исследование мейотической сегрегации хромосомы 7 с парацентрической инверсией в сперматозоидах гетерозиготного носителя.
М.М. Антонова, Д.А. Юрченко, Ж.Г. Маркова, Н.В. Шилова

658

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Семейная транслокация между хромосомами 3 и 10: мейотическая сегрегация, диагностика и клинические проявления хромосомного дисбаланса.
А.В. Возилова, А.С. Тарасова, Е.А. Иванов, В.П. Пушкарев,
Н.И. Налетова, А.И. Побединская, А.С. Сабитова,
Н.В. Шилова

Медицинская генетика

666

ОБЗОР

Мобильные элементы как ключевые регуляторы развития плаценты.
М.А. Жилкина, Е.Н. Толмачёва, С.А. Васильев

676

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Редкие миссенс-замены в генах митохондриальной ДНК у пациентов с желудочковыми тахикардиями.
М.В. Голубенко, Н.П. Бабушкина, В.А. Корепанов,
Н.Р. Валиахметов, Т.А. Атабеков, К.Н. Витт,
А.А. Зарубин, О.А. Макеева, С.А. Афанасьев, Р.Е. Баталов,
А.А. Гарганеева, М.С. Назаренко, В.П. Пузырёв

685

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Синдром Крузона: преимплантационное генетическое тестирование для семейного случая с полным и мозаичным вариантом заболевания. Е.В. Соловьёва, М.М. Склеимова,
Л.И. Минайчева, А.Ф. Гараева, Е.М. Бакулина,
Е.А. Ладыгина, О.Р. Канбекова, Г.Н. Сеитова

Популяционная генетика человека

693

ОБЗОР

Популяционная транскриптомика: новый инструмент исследования генетического разнообразия популяций человека в норме и при патологии.
А.А. Бабовская, Е.А. Трифонова, В.А. Степанов

704

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Полиморфизм митохондриальных геномов у восточнославянского населения Северо-Востока Сибири.
Б.А. Малярчук, Г.А. Денисова, А.Н. Литвинов

711

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Особенности генофондов лесных и тундровых ненцев по гаплогруппам Y-хромосомы. В.Н. Харьков, Л.В. Валихова,
Д.С. Адамов, А.А. Зарубин, И.Ю. Хитринская, В.А. Степанов

722

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Митогеномный анализ представителя черняховской культуры в Среднем Поднестровье и его генетическая связь со славянами в контексте палеоантропологических данных. Е.В. Рождественских, Т.В. Андреева,
А.Б. Малярчук, И.Ю. Адрианова, Д.С. Ходырева,
А.А. Евтеев, А.П. Бужилова, Е.И. Розаев

- 619 **FROM THE EDITOR**
Winter School on Cytogenomics.
I.N. Lebedev

Medical cytogenomics

- 621 **ORIGINAL ARTICLE**
Molecular genetic study of triploidy and the hydatidiform mole in pregnancy loss: analysis of 10,000 consecutive cases.
V.P. Pushkarev, A.S. Masysheva, E.A. Glazyrina, T.E. Serebrennikova, V.B. Chernykh
- 629 **ORIGINAL ARTICLE**
A rare case of uniparental disomy 9 concomitant with low-level mosaicism for trisomy 9. *A.S. Iakovleva, Zh.G. Markova, L.A. Bessonova, N.V. Shilova*
- 636 **ORIGINAL ARTICLE**
A family case of a rare Xq28 duplication.
A.E. Kopytova, E.N. Tolmacheva, D.A. Emelina, O.S. Glotov, V.V. Miroshnikova, T.S. Usenko, O.Yu. Vasilyeva, E.D. Kasyanov, E.A. Fonova, I.V. Makarov, A.D. Lobanov, G.E. Mazo, S.N. Pchelina, I.N. Lebedev
- 644 **ORIGINAL ARTICLE**
A familial case of interstitial deletion of the short arm of chromosome 6p22.3-p24.3 in twins with severe delay in psychomotor and speech development. *G.D. Moskvitin, D.B. Kochkina, E.E. Gurinova, D.A. Fedotov, L.V. Bekenieva, A.A. Kashevarova, A.L. Sukhomyasova, I.N. Lebedev, N.R. Maximova*
- 652 **ORIGINAL ARTICLE**
Study of the meiotic segregation of chromosome 7 with a paracentric inversion in spermatosoa of a heterozygous carrier. *M.M. Antonova, D.A. Yurchenko, Zh.G. Markova, N.V. Shilova*
- 658 **ORIGINAL ARTICLE**
Familial translocation between chromosomes 3 and 10: meiotic segregation, diagnostics and clinical features of chromosomal imbalance. *A.V. Vozilova, A.S. Tarasova, E.A. Ivanov, V.P. Pushkarev, N.I. Nalyotova, A.I. Pobedinskaya, A.S. Sabitova, N.V. Shilova*

Medical genetics

- 666 **REVIEW**
Transposable elements as key regulators of placental development.
M.A. Zhilkina, E.N. Tolmacheva, S.A. Vasilyev
- 676 **ORIGINAL ARTICLE**
Rare missense substitutions in the mitochondrial DNA genes in patients with ventricular tachycardia. *M.V. Golubenko, N.P. Babushkina, V.A. Korepanov, N.R. Valiakmetov, T.A. Atabekov, K.N. Vitt, A.A. Zarubin, O.A. Makeeva, S.A. Afanasiev, R.E. Batalov, A.A. Garganeeva, M.S. Nazarenko, V.P. Puzyrev*
- 685 **ORIGINAL ARTICLE**
Crouzon syndrome: preimplantation genetic testing for a familial case with a whole and a mosaic variant of the disease. *E.V. Soloveva, M.M. Skleimova, L.I. Minaycheva, A.F. Garaeva, E.M. Bakulina, E.A. Ladygina, O.R. Kanbekova, G.N. Seitova*

Human population genetics

- 693 **REVIEW**
Population transcriptomics: a novel tool for studying genetic diversity in human populations under normal and pathological conditions. *A.A. Babovskaya, E.A. Trifonova, V.A. Stepanov*
- 704 **ORIGINAL ARTICLE**
Mitochondrial genome polymorphism in the East Slavic population of Northeastern Siberia.
B.A. Malyarchuk, G.A. Denisova, A.N. Litvinov
- 711 **ORIGINAL ARTICLE**
The Forest and Tundra Nenets: differences in Y-chromosome haplogroups.
V.N. Kharkov, L.V. Valikhova, D.S. Adamov, A.A. Zarubin, I.Yu. Khitrinskaya, V.A. Stepanov
- 722 **ORIGINAL ARTICLE**
Mitogenomic analysis of a representative of the Chernyakhov culture in the Middle Dniester and their genetic relationship with the Slavs in the context of paleoanthropological data.
E.V. Rozhdestvenskikh, T.V. Andreeva, A.B. Malyarchuk, I.Yu. Adrianova, D.S. Khodyreva, A.A. Evteev, A.P. Buzhilova, E.I. Rogaev

Зимняя школа по цитогеномике

В начале 2000-х годов возможности классической и молекулярной цитогенетики в изучении хромосомных аномалий у человека были существенно расширены появившимися технологиями геномного анализа. Использование хромосомного микроматричного анализа, различных модификаций методов секвенирования нового поколения и захвата конформации хроматина, оптического картирования генома ознаменовало начало нового, цитогеномного периода в развитии цитогенетики. Объединение цитогенетических и геномных технологий открыло перспективы в диагностике сложных случаев хромосомного дисбаланса. Обсуждению этих современных трендов была посвящена Зимняя школа по цитогеномике, прошедшая 25–29 ноября 2024 г. в Томске.

Мероприятие было организовано НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ и посвящено памяти члена-корреспондента РАМН, профессора Сергея Андреевича Назаренко – основателя и первого руководителя лаборатории цитогенетики в данном институте, а также приурочено к 25-летию кафедры медицинской генетики Сибирского государственного медицинского университета. С лекциями для слушателей Школы выступили российские и зарубежные специалисты в области клинической цитогенетики и цитогеномики: Н.Б. Рубцов (Новосибирск), И.Н. Лебедев (Томск), Н.В. Шилова (Москва), В.Б. Черных (Москва), В.С. Фишман (Новосибирск), Т. Лир (Германия), М. Замани-Эстеки (Нидерланды), П. Ли (США), Й. Вермиш (Бельгия). Состоялись мастер-классы по хромосомному микроматричному анализу (ХМА), флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), количественной ПЦР в режиме реального времени, а также по клинической интерпретации результатов ХМА. В рамках Школы был организован

конкурс докладов молодых ученых, участники которого и их коллеги получили возможность представить материалы своих исследований на страницах этого номера журнала в рубрике «Медицинская цитогеномика».

Открывает номер статья В.П. Пушкарёва с соавторами «Молекулярно-генетическое исследование триплоидии и пузырного заноса при невынашивании беременности: анализ 10000 последовательных случаев». При изучении значительной выборки спонтанных абортусов с помощью количественной флуоресцентной ПЦР была определена частота полного пузырного заноса, обусловленного эффектами геномного импринтинга вследствие аномальной комбинации родительских гаплоидных геномов в зиготе – два отцовских генома при отсутствии материнского. Она составила 0.11 % и оказалась близка эпидемиологическим данным, характерным для европейских популяций.

В статье А.С. Яковлевой с коллегами рассмотрен пациент с сочетанием низкоуровневого мозаицизма по трисомии хромосомы 9 и однородительской дисомии по этой же хромосоме. Применение комбинации ХМА и FISH позволило детально описать мозаичный кариотип и продемонстрировать, что такое сочетание хромосомных аномалий является следствием постзиготической коррекции трисомии. Примечательно, что трисомия в зиготе возникла вследствие ошибки второго мейотического деления, на что указывает чередование участков изо- и гетеродисомии при однородительской дисомии.

В работе А.Э. Копытовой с соавторами обсуждается семейный случай дупликации хромосомы Xq28. Область выявленной перестройки перекрывается с регионом синдрома дупликации Xq28. Однако описанные два брата и их мать имеют редкий, неклассический вариант дупликации. Именно поэтому использование принятых алгоритмов классификации клинической значимости дупликации определяет ее как вариант неясного клинического значения. Вместе с тем, учитывая асимметричную инактивацию X-хромосомы у матери – носительницы дупликации без признаков заболевания, авторы аргументированно предлагают рассматривать данный вариант как патогенный.

Случай интерстициальной делеции 6p22.3-p24.3 у монозиготных близнецов из Якутии с грубой задержкой психо-речевого развития, умственной отсталостью и врожденными пороками развития представлен в статье Г.Д. Москвитина с коллегами. В исследовании подчеркивается важность ХМА для диагностики хромосомного заболевания, а также обсуждаются сложности в установлении гено-фенотипических корреляций.

Статья М.М. Антоновой с соавторами посвящена изучению особенностей мейотической сегрегации парацентрической инверсии хромосомы 7 – inv(7)(q11.23q22), одной из наиболее частых в кариотипе человека. FISH-анализ сперматозоидов у носителя инверсии позволил устано-

вить преимущественное и практически равновероятное формирование гамет с инвертированной и интактной хромосомой 7. Рекомбинантные хромосомы отмечены в 0.7 % гамет, подтверждая факт наличия кроссинговера в инверсионной петле.

Наконец, в статье А.В. Возиловой с соавторами представлено наблюдение за сегрегацией сбалансированной транслокации $t(3;10)(p25;p15)$ у семи членов семьи в пределах трех поколений. Структура хромосомной перестройки и продуктов ее мейотической сегрегации, включая несбалансированные транслокации, исследована с помощью ХМА и секвенирования клинического экзозома.

Обсуждаются механизмы формирования и особенности клинического проявления сегментных анеуплоидий в терминальных районах хромосом 3 и 10.

Представленные в рубрике «Медицинская цитогеномика» статьи раскрывают потенциал современных цитогеномных технологий в характеристике хромосомного дисбаланса при хромосомных заболеваниях и нарушениях репродукции у человека. Важно отметить, что данные технологии являются доступными в отечественных научно-исследовательских центрах, представивших результаты своих исследований на Зимней школе по цитогеномике.

*Ответственный редактор выпуска
член-корреспондент РАН И.Н. Лебедев,
д.б.н., председатель программного комитета
Зимней школы по цитогеномике*

doi 10.18699/vjgb-25-67

Молекулярно-генетическое исследование триплоидии и пузырного заноса при невынашивании беременности: анализ 10 000 последовательных случаев

В.П. Пушкарев ^{1, 2} , А.С. Масычева ¹, Е.А. Глазырина ¹, Т.Е. Серебренникова ¹, В.Б. Черных ²

¹ Медико-генетический центр «Проген», Москва, Россия

² Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

 v.p.pushkarev@gmail.com

Аннотация. Из клинически признанных беременностей 10–15 % заканчиваются выкидышем, и около 50 % абортусов на ранних сроках беременности имеют хромосомные аномалии. Триплоидии составляют примерно 12 % от всех хромосомных аномалий абортусов. Дополнительный гаплоидный набор хромосом может быть отцовского (диандрическая триплоидия) или материнского происхождения (дигиническая триплоидия). Диандрическая триплоидия проявляется частичным пузырным заносом (ЧПЗ). Беременности диплоидными эмбрионами с двумя геномами отцовского происхождения (и потерей материнского ядерного генома) признаны наиболее частой причиной полного пузырного заноса (ППЗ). Пузырный занос (ПЗ) – это самый распространенный тип гестационной трофобластической болезни. Генотипирование абортусов в настоящее время рассматривается как надежный метод для подтверждения и дифференциальной диагностики подтипов ПЗ. Целью данного исследования было с помощью ДНК-генотипирования абортусов при невынашивании беременности (НБ) выявить случаи триплоидии, оценить частоту ПЗ, его подтипов, молекулярно-генетические и клинические особенности триплоидной беременности, ППЗ и ЧПЗ в российской популяции. С 2018 по 2024 г. в медико-генетическом центре «Проген» (Москва) были исследованы 10 000 последовательных случаев НБ. Основными направлятельными диагнозами являлись спонтанный выкидыш, неразвивающаяся беременность, анэмбриония. ДНК-генотипирование проводилось с помощью метода мультиплексной КФ-ПЦР, включавшего профилирование 26 аутосомных STR-маркеров, DYS437, DXS6809, SRY и 30 маркеров на гомологичных участках пар хромосом. Критерием ППЗ была гомозиготность всех STR-маркеров. Критерием триплоидии было соотношение площадей пиков всех негомозиготных STR-маркеров, близкое к 2:1 или 1:1:1. В нашей выборке из 10 000 случаев НБ аномальный кариотип абортусов был выявлен в 58,8 %, доля триплоидии составила 8,3 % от общего числа случаев или 14,3 % от абортусов с аномальным кариотипом. Доля диандрической триплоидии составила 43 %. Частота ППЗ была равна 0,11 %. Медианный возраст женщин с триплоидией был равен 32,1 года, с ППЗ – 27,9 года. Учитывая оцененную в нашей выборке частоту ЧПЗ и ППЗ и относительно молодой возраст женщин, у которых он встречался, необходимо совершенствовать имеющиеся методы диагностики ПЗ (включение ДНК-генотипирования) с целью адекватной профилактики и своевременной диагностики постпузырных злокачественных новообразований в данной возрастной группе.

Ключевые слова: триплоидия; пузырный занос (полный и частичный); невынашивание беременности; количественная флуоресцентная ПЦР (КФ-ПЦР); короткие tandemные повторы; short tandem repeats (STR)

Для цитирования: Пушкарев В.П., Масычева А.С., Глазырина Е.А., Серебренникова Т.Е., Черных В.Б. Молекулярно-генетическое исследование триплоидии и пузырного заноса при невынашивании беременности: анализ 10 000 последовательных случаев. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(5):621-628. doi 10.18699/vjgb-25-67

Molecular genetic study of triploidy and the hydatidiform mole in pregnancy loss: analysis of 10,000 consecutive cases

V.P. Pushkarev ^{1, 2} , A.S. Masycheva ¹, E.A. Glazyrina ¹, T.E. Serebrennikova ¹, V.B. Chernykh ²

¹ Medical Genetic Center LLC Progen, Moscow, Russia

² Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

 v.p.pushkarev@gmail.com

Abstract. Approximately 10–15 % of clinically recognized pregnancies result in miscarriage, with chromosomal abnormalities identified in about 50 % of early pregnancy losses (PL). Triploidy accounts for approximately 12 % of all chromosomal abnormalities in miscarriages. The additional haploid set of chromosomes in triploidy may be of paternal (diandric triploidy) or maternal (digynic triploidy) origin. Diandric triploidy is associated with a partial hydatidiform mole (PHM), while pregnancies involving diploid embryos with two paternal genomes (and loss of the

maternal nuclear genome) are the most common cause of a complete hydatidiform mole (CHM). The hydatidiform mole (HM) is the most prevalent form of gestational trophoblastic disease. Genotyping of products of conception (POC) is currently considered a reliable method for confirming HM and distinguishing its subtypes. The aim of this study was to use DNA genotyping of POCs to detect cases of triploidy, estimate the frequency of HM and its subtypes, and analyze the molecular and clinical characteristics of triploid pregnancies, CHM, and PHM in a Russian population. Between 2018 and 2024, a total of 10,000 consecutive PL cases were analyzed at the Medical Genetic Center Progen (Moscow). The main clinical indications included spontaneous miscarriage, missed miscarriage, and anembryonic pregnancy. DNA genotyping was performed using a five-color multiplex QF-PCR method, which included profiling of 26 autosomal STR markers, as well as DYS437, DXS6809, the SRY gene, and 30 markers from homologous regions located on different chromosomes. CHM was diagnosed based on the homozygosity of all STR markers. Triploidy was identified by analyzing peak area ratios of non-homozygous STR markers, which exhibited characteristic patterns of approximately 2:1 or 1:1:1. In our cohort, chromosomal abnormalities were identified in 58.8 % of all PL cases. Triploidy was detected in 8.3 % of the total sample, representing 14.3 % of all chromosomally abnormal POCs. Diandric triploidy accounted for 43 % of triploid cases. The prevalence of CHM was 0.11 %. The median age of women with triploidy was 32.1 years, and 27.9 years for those with CHM. Given the observed frequencies of PHM and CHM in our cohort, along with the relatively young maternal age associated with these conditions, enhancing current diagnostic protocols for HM – particularly through the incorporation of DNA genotyping of POCs – is essential for the effective prevention and timely diagnosis of post-molar malignant neoplasms in this population.

Key words: triploidy; hydatidiform mole (complete and partial); miscarriage; quantitative fluorescent PCR (QF-PCR); short tandem repeats (STR)

For citation: Pushkarev V.P., Masysheva A.S., Glazyrina E.A., Serebrennikova T.E., Chernykh V.B. Molecular genetic study of triploidy and the hydatidiform mole in pregnancy loss: analysis of 10,000 consecutive cases. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(5):621-628. doi 10.18699/vjgb-25-67

Введение

Десять–пятнадцать процентов клинически зарегистрированных беременностей заканчиваются выкидышем, и около 50 % абортусов на ранних сроках беременности имеют хромосомные аномалии (Soler et al., 2017; Essers et al., 2023). Триплоидии составляют примерно 12 % от всех хромосомных аномалий, выявляемых у спонтанных абортусов (Jenderny, 2014; Soler et al., 2017).

Триплоидия представляет собой генетическую аномалию в клетках эмбриона/плода, при которой геном содержит три гаплоидных набора ($3n = 69$) хромосом вместо двух. Дополнительный гаплоидный набор хромосом может быть отцовского (диандрическая триплоидия) или материнского происхождения (дигиническая триплоидия). Родительское происхождение влияет на фенотип триплоидной беременности и на осложнения для женщины. Диандрическая триплоидия чаще возникает в результате оплодотворения яйцеклетки двумя сперматозоидами или реже диплоидным сперматозоидом и приводит к развитию частичного пузырного заноса (ЧПЗ) (рис. 1, В). Согласно концепции постзиготической диплоидизации триплоидов, предложенной M.D. Golubovsky в 2003 г., нормальная яйцеклетка оплодотворяется двумя сперматозоидами, и триплоидная зигота может быть началом всех типов пузырного заноса (ПЗ), а также плода. Спорадический полный пузырный занос (ППЗ) развивается после моноспермного (85 % случаев) или диспермного (15 % случаев) оплодотворения яйцеклетки (см. рис. 1, А, Б), материнские хромосомы которой были утеряны (или разрушены) сразу после зачатия. Результатом первого варианта является андрогенетическая диплоидная зигота с эндорепликацией отцовских хромосом (Candelier, 2016). В 10–20 % случаев имеет место рекуррентный ППЗ, который возникает из-за биаллельных вариантов в материнских генах, список которых постепенно увеличивается – *NLRP7*, *KHDC3L*, *MEI1*,

TOP6BL, *REC114* (Murdoch et al., 2006; Parry et al., 2011; Nguyen et al., 2018).

Заболеваемость пузырным заносом варьирует в разных странах от 1–2 случаев на 1000 беременностей в Европе и США до 10 на 1000 беременностей в Индии и Индонезии (Joyce et al., 2022). Полный и частичный ПЗ имеют потенциал для опухолевой трансформации, причем риск гестационной трофобластической неоплазии для ППЗ выше, чем для ЧПЗ (Joyce et al., 2022).

В медицинской практике основными методами диагностики ПЗ являются определение уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГЧ) в сыворотке, в десятки раз превышающего значения при нормально протекающей беременности, и ультразвуковое исследование. Окончательно диагноз ПЗ устанавливается с помощью гистологического исследования. Все эти методы диагностики имеют свои ограничения, особенно на ранних сроках невынашивания беременности (НБ) (Fukunaga et al., 2005; Саженова и др., 2009; Buza, Hui, 2021).

Генотипирование продуктов зачатия в настоящее время считается надежным методом для подтверждения и дифференциальной диагностики подтипов ПЗ (Furtado et al., 2013; Ronnett, 2018; Buza, Hui, 2021). Дифференцировка ПЗ от непустых образцов и разделение ПЗ на частичный и полный крайне важны для определения риска развития постпузырной гестационной трофобластической неоплазии, который варьирует для подтипов ПЗ и влияет на продолжительность требуемого клинического наблюдения (Buza, Hui, 2021).

Целью данного исследования было с помощью ДНК-генотипирования абортусов самопроизвольно прервавшихся беременностей выявить случаи триплоидии, оценить частоту ПЗ, его подтипов, молекулярно-генетические и клинические особенности триплоидной беременности, ППЗ и ЧПЗ в российской популяции.

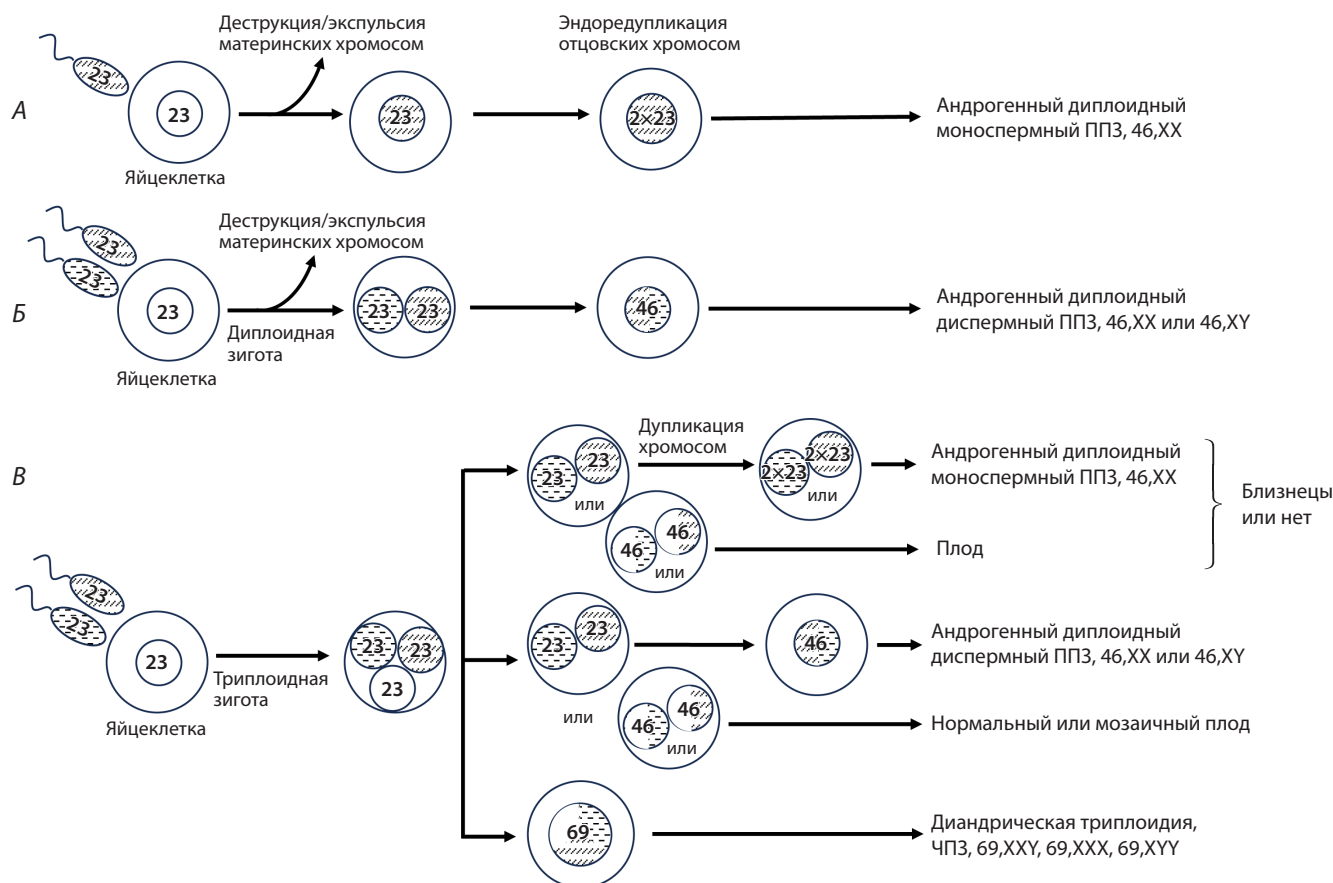


Рис. 1. Основные механизмы возникновения спорадического пузырного заноса.

Полный пузырный занос (ППЗ) развивается после моноспермного (85 % случаев) (А) или диспермного (15 % случаев) (Б) оплодотворения яйцеклетки, материнские хромосомы которой были утеряны (или разрушены) сразу после зачатия. Результатом первого варианта является андрогенетическая диплоидная зигота с эндорепликацией отцовских хромосом (А). В – постзиготическая диплоидизация триплоидов (Golubovsky, 2003); нормальная яйцеклетка оплодотворяется двумя сперматозоидами, и триплоидная зигота лежит в основе всех типов ПЗ, а также плода.

Материалы и методы

С 2018 по 2024 г. в лаборатории медико-генетического центра «Проген» были исследованы 10000 последовательных случаев НБ, направленных главным образом из Москвы и Московской области. Основными направленными диагнозами были выкидыши, неразвивающаяся беременность, анэмбриония. От всех пациентов было получено информированное согласие.

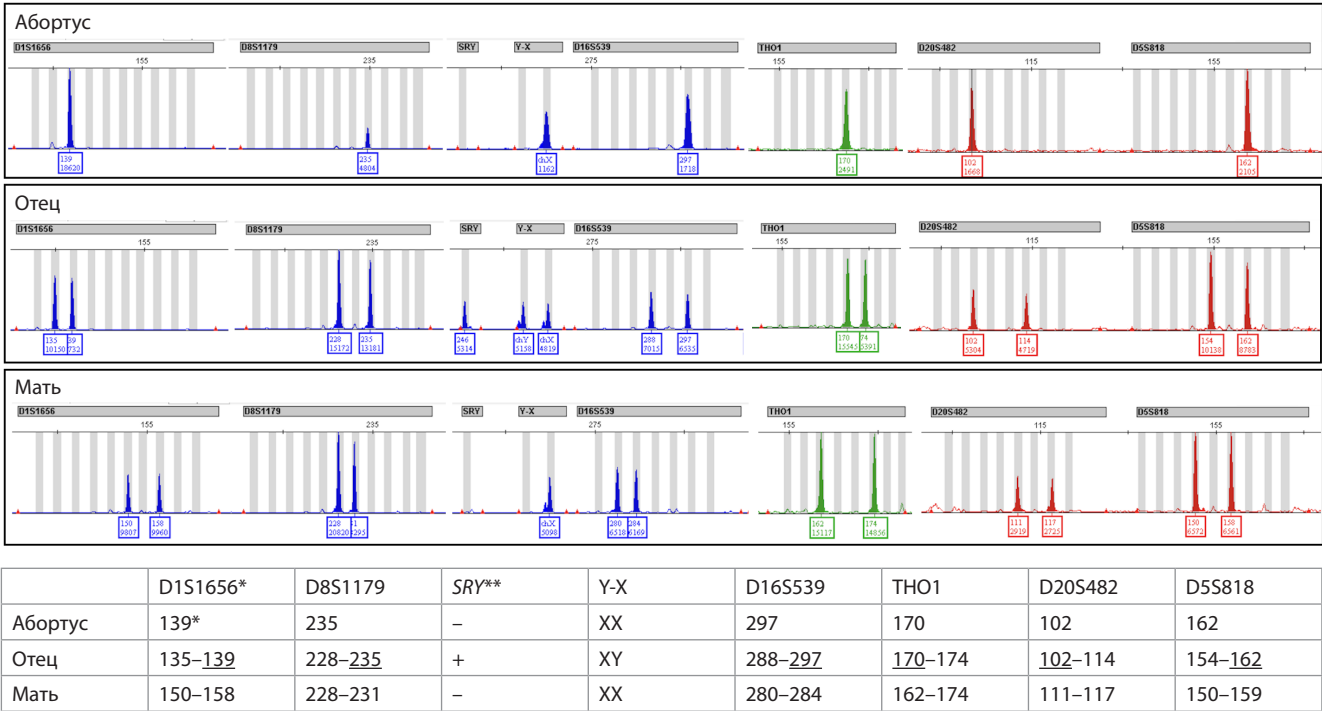
В качестве биологического материала исследовались ворсины хориона, а также плодные оболочки и ткани плода. ДНК-генотипирование проводилось с помощью метода пятицветной мультиплексной количественной флуоресцентной полимеразной цепной реакции (КФ-ПЦР), включавшего профилирование 26 аутомных STR-маркеров (D1S1656, D2S441, D3S1358, D4S2366, D4S2408, D5S818, D6S1017, D6S474, D7S820, D8S1179, D8S1115, D9S2157, D10S1248, D10S1435, TH01, D12S391, D13S317, D14S608, D15S659, D16S539, D18S535, D19S253, D20S482, D20S1082, D21S1412, D22S1045), Y-STR (DYS437), X-STR (DXS6809), SRY и 30 маркеров на гомологичных участках пар хромосом. Критерием обора STR-маркеров была ожидаемая гетерозиготность ≥ 0.7 и число аллелей ≤ 12 в российской популяции (Smolyanitsky et al., 2004; Песик и др., 2014; Zavarin et al., 2019).

ПЦР-продукты разделяли на генетическом анализаторе 3500 Series Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США). Анализ электрофореграмм проводили в программе GeneMapper Software 5 (Thermo Fisher Scientific, США). Критерием ППЗ была гомозиготность всех STR-маркеров (рис. 2), критерием триплоидии – соотношение площадей пиков информативных (негомозиготных) STR-маркеров, близкое к 2:1 или 1:1:1. Происхождение триплоидии (диандрическое или дигиническое) устанавливали по направлению лечащих врачей сравнением генетических профилей абортусов и родителей. В группу «другие хромосомные аномалии» включали аутомные моно- и трисомии, гономные анеуплоидии, комбинированные аномалии. В группу «эуплоидные абортусы» относили случаи, где не были обнаружены аномальные кариотипы.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартных пакетов R (версия R 4.4.2).

Результаты

Медиана возраста всех обследованных женщин с НБ составила 34.6 года (межквартильный размах (МКР) 30.3–38.3 года). Медианный срок беременности, на котором наступило прерывание, составил 7.5 эмбриональной не-



* Длина аллелей информативных STR в нуклеотидах; ** наличие SRY обозначено знаком «+», отсутствие – знаком «–». Подчеркиванием отмечены общие аллели STR-профиля отца и абортуса.

Рис. 2. Результаты КФ-ПЦР, свидетельствующие о наличии полного моноспермного пузырного заноса.

Результаты исследования 10 000 случаев
невынашивания беременности

Показатель	Количество	Процентное содержание (95 % ДИ*)
Эуплоидный кариотип	4122	41.2 (40.3–42.2)
Аномальный кариотип, всего	5878	58.8 (57.8–59.7)
Аутосомные, гоносомные анеуплоидии, комбинированные аномалии	5038	50.4 (49.4–51.4)
Триплоидии, всего	829	8.30 (7.80–8.80)
69,XXY	448	4.50 (4.10–4.90)
69,XXX	363	3.60 (3.30–4.00)
69,XXY	13	0.13 (0.08–0.22)
68,XX	5	0.05 (0.02–0.12)
Диплоидный гомозиготный отцовский геном	11	0.11 (0.06–0.20)

* 95 % доверительный интервал.

дели (далее – нед) (МКР = 6.5–9). Результаты исследования представлены в таблице.

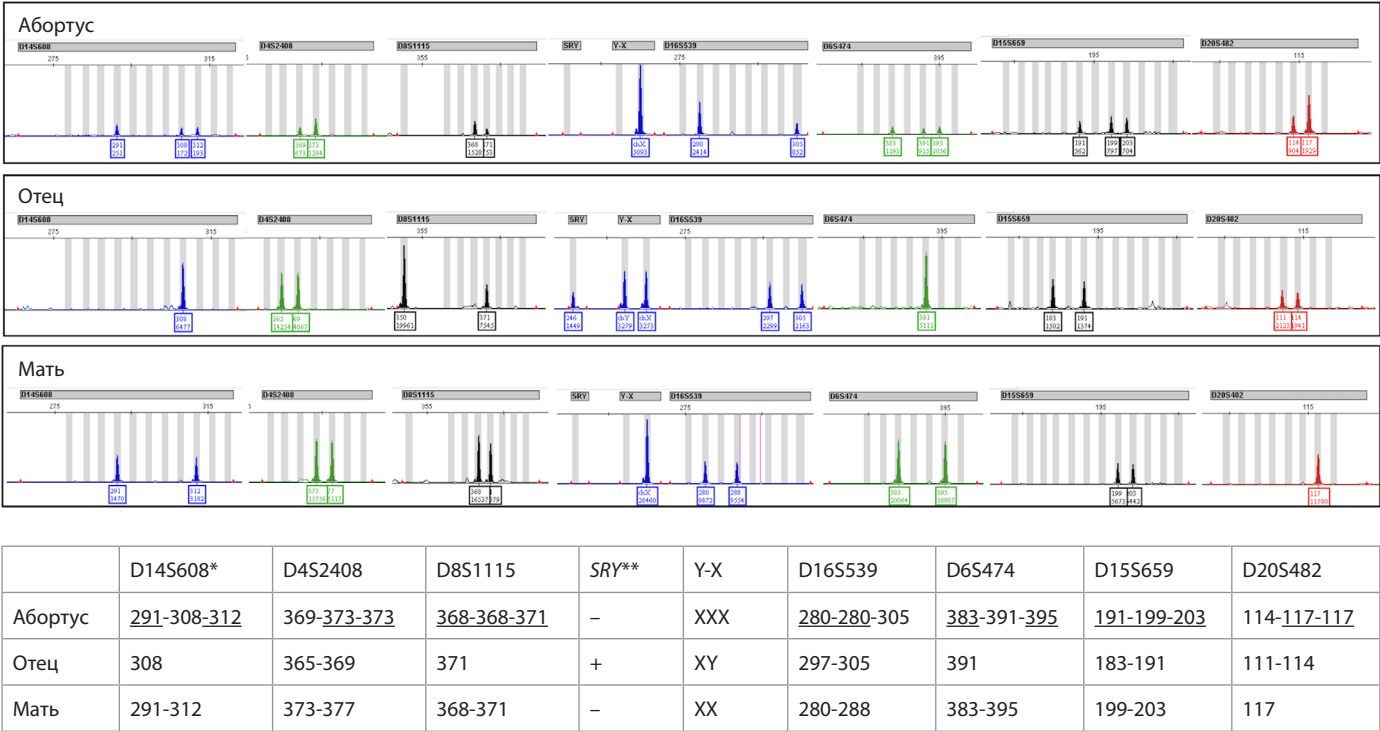
Из 10000 случаев НБ эуплоидный кариотип был выявлен в 4122 случаях, что составило 41.2 % (95 % доверительный интервал (ДИ) = 40.3–42.2). Медиана возраста женщин этой группы на момент НБ составила 33.5 года

(МКР 29.6–37.1), срока беременности, на котором наступало прерывание, – 7.5 нед (МКР 6.5–10).

Аномальный кариотип абортусов выявлен в 5878 случаях, или 58.8 % (95 % ДИ = 57.8–59.7). Медианный возраст женщин этой группы на момент НБ был 35.4 года (МКР 30.8–39.0). Медианный срок беременности, на котором наступало прерывание, составил 7.5 нед (МКР 6.5–9). Согласно тесту Манна–Уитни, обнаружены статистически значимые различия ($W = 8233\,198, p < 2.2 \times 10^{-16}$) в возрасте женщин на момент потери беременности между данными группами.

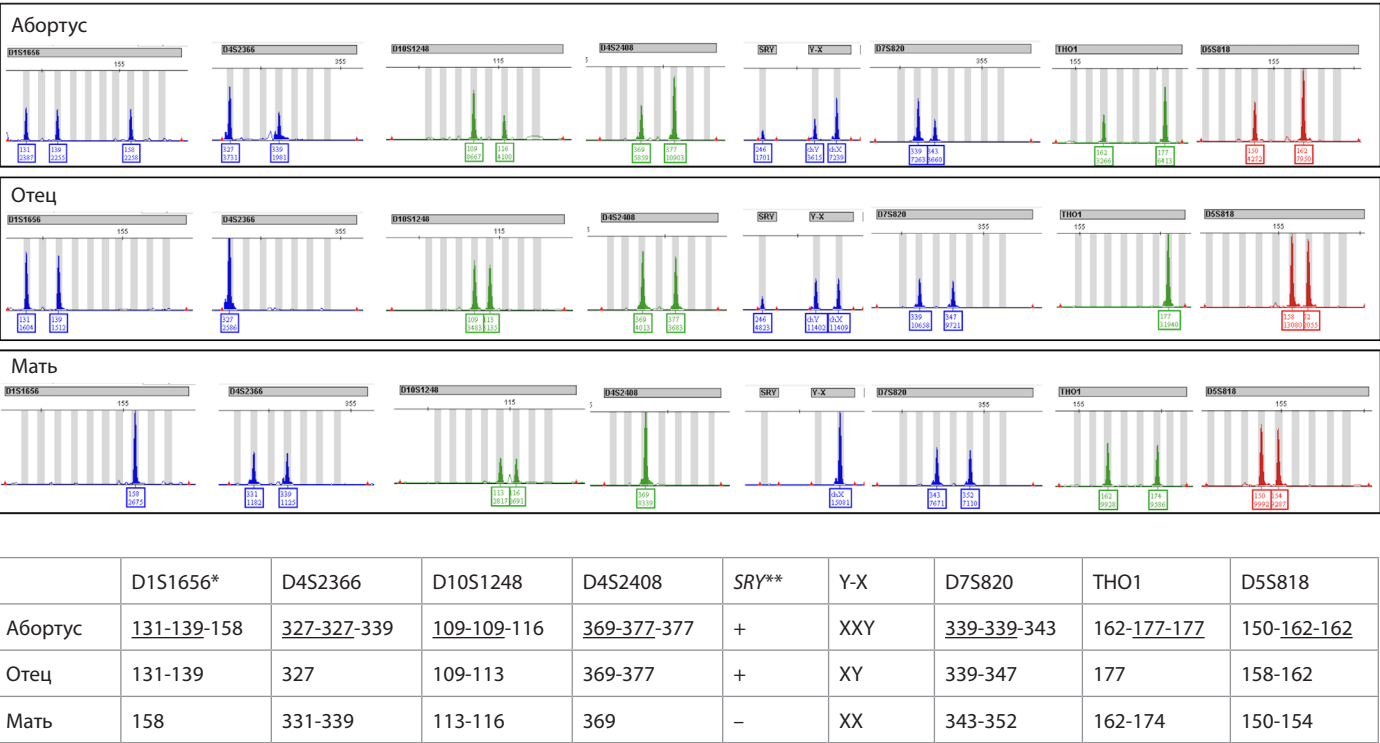
Триплоидия была выявлена в 829 случаях (8.3 % от общего числа случаев (95 % ДИ = 7.8–8.8). Медианный возраст женщин с триплоидией был равен 32.1 года (МКР 28.2–35.8). Медианный срок беременности, на котором наступало прерывание, составил 8 нед (МКР 7–9). В 14 случаях установлено происхождение триплоидии. В 8 случаях (57 %) была определена дигиническая триплоидия и в 6 случаях (43 %) – диандрическая триплоидия, т. е. ЧПЗ. Пример установления дигинической триплоидии приведен на рис. 3, диандрической – на рис. 4. Полученное нами соотношение дигинических/диандрических триплоидий близко к данным других исследований; например, в работе (Massalska et al., 2021) доля диандрических триплоидий составила 44.9 %.

В 11 случаях был установлен ППЗ, что составило 0.11 % от общего числа случаев НБ (95 % ДИ = 0.06–0.20). Группа женщин с ППЗ была более молодой, медианный возраст равнялся 27.9 года (МКР 26.4–35.1). Медианный срок беременности, на котором наступало прерывание, был 6.5 нед (МКР 6.5–7.5). Во всех 11 случаях для



* Длина аллелей информативных STR в нуклеотидах; ** наличие SRY обозначено знаком «+», отсутствие – знаком «–». Подчеркиванием отмечены общие аллели STR-профиля отца и абортуса.

Рис. 3. Выявление триплоидии и установление ее происхождения (дигиническая триплоидия) с помощью КФ-ПЦР.



* Длина аллелей информативных STR в нуклеотидах; ** наличие SRY обозначено знаком «+», отсутствие – знаком «–». Подчеркиванием отмечены общие аллели STR-профиля отца и абортуса.

Рис. 4. Выявление триплоидии и установление ее происхождения (диандрическая триплоидия) с помощью КФ-ПЦР.

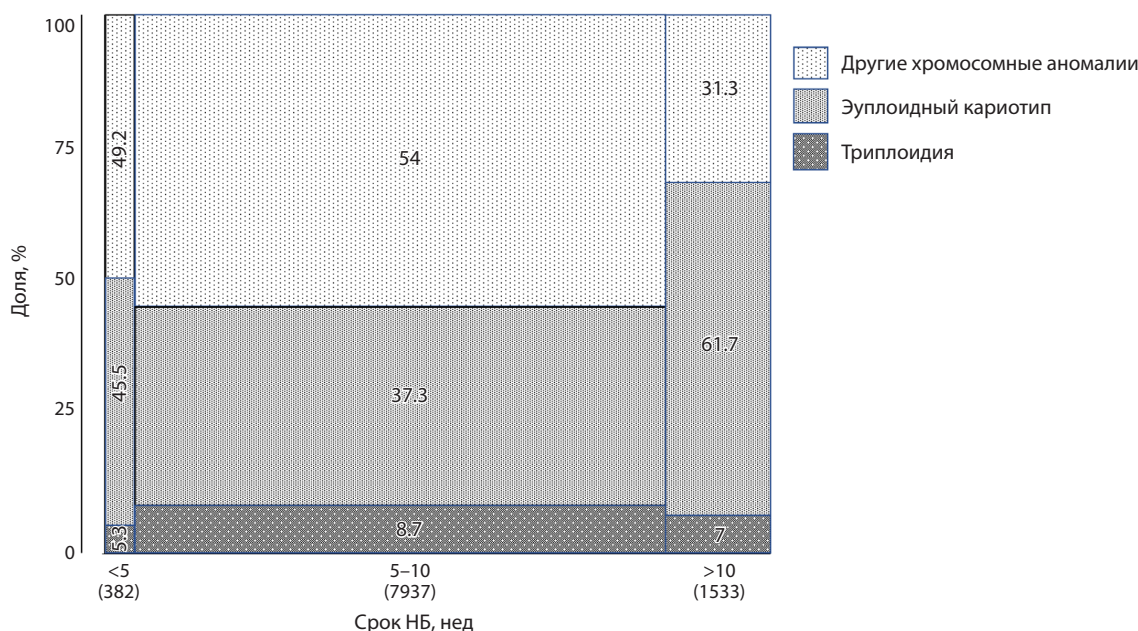


Рис. 5. Распределение результатов генетического исследования abortивного материала по срокам НБ.

Ось ординат – доля (в %), ось абсцисс – срок НБ (в нед). Под сроком НБ в круглых скобках указано общее количество случаев. Для 148 исследований сведения о сроках НБ были недоступны. На столбиках обозначена доля соответствующих случаев (в %) от количества случаев на этом сроке. Ширина столбиков отражает общее количество случаев для каждого срока НБ. Другие хромосомные аномалии – трисомии, моносомии аутосом и половых хромосом и др.; эуплоидный кариотип – отсутствие аномалий кариотипа; триплоидия – случаи триплоидного кариотипа.

абортусов был получен гомозиготный профиль по всем исследованным STR-локусам. Этот профиль совпадал с STR-профилем отца и отличался от STR-профиля матери, т. е. генетический материал происходил из единственного сперматозоида (см. рис. 2).

Большинство случаев НБ, 80.6 % (95 % ДИ = 79.8–81.3), произошли между 5-й и 10-й нед беременности (рис. 5). До 5 нед было 3.9 % случаев НБ (95 % ДИ = 3.5–4.3). Оставшиеся 15.6 % случаев НБ (95 % ДИ = 14.9–16.3) приходились на сроки более 10 нед. Самая высокая доля триплоидии была выявлена на сроках 5–10 нед – 8.7 % от всех случаев НБ. Аутосомные, гоносомные анеуплоидии, комбинированные численные хромосомные аномалии чаще отмечали на сроках 5–10 нед – 54 % от всех случаев НБ. Количество эуплоидных abortусов было максимальным (61.7 % от всех случаев НБ) на сроках позднее 10 нед гестации.

Статистическую значимость различия распределения частот результатов исследования в разные сроки НБ оценивали с помощью точного теста Фишера. При сравнении групп НБ на сроках «<5 нед» против «5–10 нед» величина вероятности $p = 0.0012$, при сравнении «<5 нед» против «>10 нед» $p = 8.6 \times 10^{-10}$, «5–10 нед» против «>10 нед» $p < 2.2 \times 10^{-16}$.

Обсуждение

В нашем исследовании среди 10000 последовательных случаев НБ молекулярно-генетическими методами аномальный кариотип выявлен в 58.8 % образцов, триплоидия – в 14.3 % образцов с аномальным кариотипом. По-

хожие пропорции хромосомных аномалий и триплоидий (полиплоидий) были получены при кариотипировании ворсин хориона выкидышей первого триместра другими авторами (Jenderny, 2014; Soler et al., 2017).

Около 80 % случаев НБ были зарегистрированы в интервале между 5-й и 10-й нед беременности (см. рис. 5). Классические клинические симптомы ПЗ – вагинальное кровотечение и избыточный размер матки – редко встречаются на таких сроках. Это приводит к тому, что характерные морфологические свойства ПЗ (полного и частичного) менее выражены и хуже дифференцируются от непустырных состояний. Есть оценки, что 50 % случаев истинного ЧПЗ не могут быть диагностированы рутинной гистоморфологией и существует значительная меж- и внутрилабораторная вариабельность даже среди опытных патологов (Fukunaga et al., 2005; Hui et al., 2017). Вероятной причиной является то, что при беременностях с трисомией по хромосомам 7, 8, 13, 15, 16, 18, 21 и 22 гистологические изменения оболочек эмбриона/плода могут имитировать ЧПЗ (Buza, Hui, 2013; Gergely et al., 2024). Это еще раз убеждает в том, что ДНК-генотипирование abortусов при НБ имеет важное значение для правильной дифференциальной диагностики, а также для определения адекватного последующего наблюдения и прогноза для следующих беременностей.

В разных странах и расах было обнаружено увеличение заболеваемости ППЗ среди женщин старше 35 лет и девушек-подростков (Hui et al., 2017). В нашей выборке мы не увидели бимодального распределения возраста женщин с ППЗ, возраст женщин группы ППЗ (всего 11 женщин) был

достоверно меньше, чем у женщин с другими причинами НБ. Возможно, это связано с особенностями формирования нашей выборки и небольшим числом случаев ППЗ.

Дифференцировка ПЗ от непустырных образцов и разделение ПЗ на частичный и полный крайне важны для определения риска развития постпузырной гестационной трофобластической неоплазии, который варьирует для подтипов ПЗ и влияет на продолжительность требуемого клинического наблюдения. ППЗ прогрессирует в персистирующий/инвазивный ПЗ в 15–20 % и в гестационную хориокарциному в 2–3 % случаев, тогда как риск после ЧПЗ составляет 0.5–5 % для персистирующего/инвазивного ПЗ и 0.015 % для хориокарциномы (Buza, Hui, 2021; Ульрих и др., 2024). ДНК-генотипирование признается надежным инструментом для точной диагностики ПЗ. Клиническая чувствительность и специфичность ДНК-генотипирования для диагностики ЧПЗ и ППЗ были подтверждены ранее (Furtado et al., 2013; Buza, Hui, 2021).

В доступной нам литературе мы нашли мало информации о частоте ПЗ при НБ в Российской Федерации. Анализ статистических данных о ранних репродуктивных потерях в Рязанской области в 2017–2021 гг. обнаружил, что «в единичных случаях диагностировался пузырный занос» (Алешкина, Коновалов, 2023). В различных автономных округах Тюменской области в 2016–2021 гг. среди причин беременности с абортным исходом до 12 нед ПЗ составил 0.11–0.17 % (Матейкович и др., 2023). Выявленное нами общее число триплоидий ($n = 829$), а также доля установленных диандрических триплоидий (43 %) позволяют оценить число ЧПЗ примерно равным 350 случаям, или 3.5 % на 10 000 случаев НБ. Очевидно, что существующие в настоящее время в медицинской практике диагностические алгоритмы нуждаются в усовершенствовании. Ранняя и своевременная диагностика ПЗ является залогом успеха в лечении и сохранении молодым женщинам репродуктивной функции, поскольку высок риск развития осложнений беременности при данном заболевании, в первую очередь персистирующей трофобластической болезни.

Ограничение данного исследования – невозможность выявления рекуррентного ППЗ, который является ауто-сомно-рецессивным заболеванием.

Заключение

ДНК-генотипирование абортусов при НБ с помощью метода КФ-ПЦР позволяет надежно выявлять хромосомные аномалии, включая триплоидию, ЧПЗ и ППЗ. В нашей выборке из 10 000 случаев НБ аномальный кариотип абортусов был установлен в 58.8 %, доля триплоидии составила 8.3 % от общего числа случаев или 14.3 % от абортусов с аномальным кариотипом. Частота ППЗ составила 0.11 %. Медианный возраст женщин с триплоидией был равен 32.1 года, с ППЗ – 27.9 года.

Учитывая оцененную в нашей выборке частоту частичного и полного ПЗ и относительно молодой возраст женщин, у которых он встречался, необходимо совершенствовать имеющиеся методы диагностики ПЗ (включить ДНК-генотипирование) с целью адекватной профилактики и своевременной диагностики постпузырных злокачественных новообразований в данной возрастной группе.

Список литературы / References

- Алешкина О.С., Коновалов О.Е. Динамика ранних репродуктивных потерь в Рязанской области. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(3):318–326. doi 10.23888/HMJ2023113318–326 [Aleshkina O.S., Kononov O.E. The dynamics of early reproductive losses in the Ryazan region. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(3):318–326. doi 10.23888/HMJ2023113318–326 (in Russian)]
- Матейкович Е.А., Новикова В.А., Радзинский В.Е. Интратерриториальные различия репродуктивных потерь. *Медицинский совет*. 2023;17(13):191–199. doi 10.21518/ms2023–252 [Mateykovich E.A., Novikova V.A., Radzinsky V.E. Intraterritorial differences in reproductive losses. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2023;17(13):191–199. doi 10.21518/ms2023–252 (in Russian)]
- Песик В.Ю., Федюнин А.А., Агджоян А.Т., Утевская О.М., Чухряева М.И., Евсеева И.В., Чурносоев М.И., Лепендина И.Н., Богуннов Ю.В., Богуннова А.А., Игнашкин М.А., Янковский Н.К., Балановская Е.В., Орехов В.А., Балановский О.П. Разнообразие региональных русских популяций по STR-маркерам, используемым при ДНК-идентификации. *Генетика*. 2014;50(6):715–723. doi 10.7868/S0016675814060083 [Pesik V.Y., Fedunin A.A., Agdzhojan A.T., Utevska O.M., Chukhraeva M.I., Evseeva I.V., Churnosov M.I., Lependina I.N., Bogunov Y.V., Bogunova A.A., Ignashkin M.A., Yankovsky N.K., Balanovska E.V., Orekhov V.A., Balanovsky O.P. Analysis of genetic diversity of Russian regional populations based on STR markers used in DNA identification. *Russian Journal of Genetics*. 2014; 50(6):626–633. doi 10.1134/S1022795414060088]
- Саженова Е.А., Филиппова М.О., Лебедев И.Н. Эпигенетические аспекты пузырного заноса: механизмы нарушений геномного импринтинга и проблемы молекулярно-генетической диагностики. *Медицинская генетика*. 2009;8(3):3–12 [Sazhenova E.A., Filippova M.O., Lebedev I.N. Epigenetic perspectives of hydatidiform mole: mechanisms of genomic imprinting disorders and issues of molecular genetic diagnostics. *Medical Genetics*. 2009;8(3):3–12 (in Russian)]
- Ульрих Е.А., Румянцев А.А., Телетаева Г.М., Хохлова С.В., Урманчеева А.Ф., Тюляндина А.С. Злокачественные трофобластические опухоли. *Злокачественные опухоли*. 2024;14(3s2-2):189–206. doi 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-07 [Ul'rikh E.A., Rumyantsev A.A., Teletaeva G.M., Khokhlova S.V., Urmancheeva A.F., Tyulyandina A.S. Malignant trophoblastic tumors. *Malignant Tumors*. 2024;14(3s2-2):189–206. doi 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-07 (in Russian)]
- Buza N., Hui P. Partial hydatidiform mole: histologic parameters in correlation with DNA genotyping. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32(3): 307–315. doi 10.1097/PGP.0b013e3182626011
- Buza N., Hui P. Genotyping diagnosis of gestational trophoblastic disease: frontiers in precision medicine. *Mod Pathol*. 2021;34(9): 1658–1672. doi 10.1038/s41379-021-00831-9
- Candelier J.J. The hydatidiform mole. *Cell Adh Migr*. 2016;10(1-2): 226–235. doi 10.1080/19336918.2015.1093275
- Essers R., Lebedev I.N., Kurg A., Fonova E.A., Stevens S.J.C., Koeck R.M., von Rango U., ... Paulussen A., Hoischen A., Brunner H.G., Salumets A., Zamani Esteki M. Prevalence of chromosomal alterations in first-trimester spontaneous pregnancy loss. *Nat Med*. 2023;29(12):3233–3242. doi 10.1038/s41591-023-02645-5
- Fukunaga M., Katabuchi H., Nagasaka T., Mikami Y., Minamiguchi S., Lage J.M. Interobserver and intraobserver variability in the diagnosis of hydatidiform mole. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(7):942–947. doi 10.1097/01.pas.0000157996.23059.c1
- Furtado L.V., Paxton C.N., Jama M.A., Tripp S.R., Wilson A.R., Lyon E., Jarboe E.A., Thaker H.M., Geiersbach K.B. Diagnostic utility of microsatellite genotyping for molar pregnancy testing. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(1):55–63. doi 10.5858/arpa.2012-0047-OA

- Gergely L., Korbel M., Danihel L., Repiská V., Tomka M., McCullough L., Priščáková P. Trisomy 16 mimicking hydatidiform mole. *Ceska Gynekol.* 2024;89(5):396-399. doi 10.48095/cccg2024396
- Golubovsky M.D. Postzygotic diploidization of triploids as a source of unusual cases of mosaicism, chimerism and twinning. *Hum Reprod.* 2003;18(2):236-242. doi 10.1093/humrep/deg060
- Hui P., Buza N., Murphy K.M., Ronnett B.M. Hydatidiform moles: genetic basis and precision diagnosis. *Annu Rev Pathol.* 2017;12:449-485. doi 10.1146/annurev-pathol-052016-100237
- Jenderny J. Chromosome aberrations in a large series of spontaneous miscarriages in the German population and review of the literature. *Mol Cytogenet.* 2014;5(7):38. doi 10.1186/1755-8166-7-38
- Joyce C.M., Fitzgerald B., McCarthy T.V., Coulter J., O'Donoghue K. Advances in the diagnosis and early management of gestational trophoblastic disease. *BMJ Med.* 2022;1(1):e000321. doi 10.1136/bmjmed-2022-000321
- Massalska D., Ozdarska K., Roszkowski T., Bijok J., Kucińska-Chachwan A., Panek G.M., Zimowski J.G. Distribution of diandric and digynic triploidy depending on gestational age. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(9):2391-2395. doi 10.1007/s10815-021-02202-4
- Murdoch S., Djuric U., Mazhar B., Seoud M., Khan R., Kuick R., Bagga R., Kircheisen R., Ao A., Ratti B., Hanash S., Rouleau G.A., Slim R. Mutations in *NALP7* cause recurrent hydatidiform moles and reproductive wastage in humans. *Nat Genet.* 2006;38(3):300-302. doi 10.1038/ng1740
- Nguyen N.M.P., Ge Z.J., Reddy R., Fahiminiya S., Sauthier P., Bagga R., Sahin F.I., ... Sahoo T., Ao A., Majewski J., Taketo T., Slim R. Causative mutations and mechanism of androgenetic hydatidiform moles. *Am J Hum Genet.* 2018;103(5):740-751. doi 10.1016/j.ajhg.2018.10.007
- Parry D.A., Logan C.V., Hayward B.E., Shires M., Landolsi H., Diggle C., Carr I., ... Malik S., Taylor G.R., Johnson C.A., Bonthron D.T., Sheridan E.G. Mutations causing familial biparental hydatidiform mole implicate *C6orf221* as a possible regulator of genomic imprinting in the human oocyte. *Am J Hum Genet.* 2011;89(3):451-458. doi 10.1016/j.ajhg.2011.08.002
- Ronnett B.M. Hydatidiform moles: ancillary techniques to refine diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(12):1485-1502. doi 10.5858/arpa.2018-0226-RA
- Smolyanitsky A.G., Ivanov P.L., Kornienko I.V., Zamaraev V.S., Perepechina I.O., Komarovskiy Yu.A., Pushkarev V.P., Khromov-Borisov N.N. Towards Russian reference population data on STR loci. *Int Congr Ser.* 2004;1261:242-244. doi 10.1016/S0531-5131(03)01610-8
- Soler A., Morales C., Mademont-Soler I., Margarit E., Borrell A., Borobio V., Muñoz M., Sánchez A. Overview of chromosome abnormalities in first trimester miscarriages: a series of 1,011 consecutive chorionic villi sample karyotypes. *Cytogenet Genome Res.* 2017;152(2):81-89. doi 10.1159/000477707
- Zavarin V., Ilina V., Krassotkin Y., Makarova T., Sutiagina D., Semikhodskii A. Evaluation of sensitivity and specificity of sibship determination in the Caucasian population of the Russian Federation using the 23 STR loci VeriFiler panel. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* 2019;7(1):56-58. doi 10.1016/j.fsigs.2019.09.023

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 05.03.2025. После доработки 12.05.2025. Принята к публикации 20.05.2025.

doi 10.18699/vjgb-25-68

Редкий случай однородительской дисомии хромосомы 9 в сочетании с мозаицизмом по трисомии 9

А.С. Яковлева , Ж.Г. Маркова , Л.А. Бессонова , Н.В. Шилова 

Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

 shenkayter@icloud.com

Аннотация. Однородительская дисомия хромосомы 9 в сочетании с мозаицизмом низкого уровня хромосомы 9 – редкое хромосомное нарушение. Один из механизмов формирования однородительской дисомии – коррекция анеуплоидии, приводящая также к мозаицизму низкого уровня. Трудности диагностики мозаичных анеуплоидий связаны с ограничениями в чувствительности и разрешающей способности стандартных цитогенетических методов, затрудняющих выявление мозаицизма низкого уровня. Различное соотношение клеточных линий в тканях пациента или неоднородность образцов одной и той же ткани не позволяют однозначно определить влияние мозаичной трисомии на формирование фенотипа пациента. Фенотипические признаки мозаичной трисомии 9 (Т9) отличаются широкой вариабельностью. В пренатальном периоде при этой хромосомной патологии часто отмечается внутриутробная задержка развития. У живорожденных с мозаицизмом по Т9 могут наблюдаться характерные фенотипические особенности, такие как черепно-лицевые аномалии (микрогнатия, аномалии ушей), сколиоз, низко посаженные уши, дисплазия тазобедренного сустава, судороги и задержка развития, а также проблемы с кормлением и дыханием. С целью установления диагноза у пациента с множественными стигмами дисэмбриогенеза и задержкой психомоторного развития проведено комплексное исследование молекулярно-цитогенетическими методами, включающее хромосомный микроматричный анализ (ХМА) высокого разрешения и флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) с таргетными ДНК-зондами. ХМА показал наличие участков потери гетерозиготности на хромосоме 9, свидетельствующее об однородительской дисомии, и позволил предположить мозаицизм низкого уровня по Т9. Дополнительный FISH-анализ культивированных лимфоцитов с ДНК-зондами на различные районы хромосомы 9 позволил установить мозаицизм низкого уровня по Т9. Результаты нашего исследования согласуются с представлением о том, что мозаицизм по хромосоме 9 в сочетании с однородительской дисомией является сложной генетической аномалией, которая может привести к задержке развития, нарушению роста и особенностям поведения. ХМА и FISH – это эффективные методы диагностики однородительской дисомии и мозаицизма низкого уровня по трисомии хромосомы 9.

Ключевые слова: мозаицизм; трисомия хромосомы 9; однородительская дисомия хромосомы 9; хромосомный микроматричный анализ (ХМА); FISH

Для цитирования: Яковлева А.С., Маркова Ж.Г., Бессонова Л.А., Шилова Н.В. Редкий случай однородительской дисомии хромосомы 9 в сочетании с мозаицизмом по трисомии 9. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(5):629-635. doi 10.18699/vjgb-25-68

A rare case of uniparental disomy 9 concomitant with low-level mosaicism for trisomy 9

A.S. Iakovleva , Zh.G. Markova , L.A. Bessonova , N.V. Shilova 

Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

 shenkayter@icloud.com

Abstract. Uniparental disomy of chromosome 9, in combination with low-level mosaicism for chromosome 9, represents a rare chromosomal disorder. One of the mechanisms underlying the formation of uniparental disomy is the trisomy rescue, which concurrently results in low-level mosaicism. The diagnosis of mosaic aneuploidies poses significant challenges due to the limited sensitivity and resolution of conventional cytogenetic methods, which often fail to detect low-level mosaicism. Additionally, the variable distribution of cell lines within the patient's tissues, as well as the heterogeneity of samples derived from the same tissue, complicates the precise determination of the impact of mosaic trisomy on the phenotypic expression. Phenotypic manifestations associated with mosaic trisomy 9 are characterized by considerable variability. During the prenatal period, intrauterine growth restriction is frequently observed in cases of this chromosomal abnormality, although this finding is not pathognomonic for the condition. In liveborn infants with trisomy 9 mosaicism, characteristic phenotypic features may include craniofacial anomalies (such as micrognathia and ear malformations), scoliosis, low-set ears, feeding and respiratory difficulties, hip dysplasia, seizures, and develop-

mental delays. To establish a diagnosis in a patient presenting with multiple dysembryogenic stigmata and psychomotor retardation, a comprehensive molecular cytogenetic analysis was conducted. This included high-resolution chromosomal microarray analysis (CMA) and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) using targeted DNA probes. CMA identified regions of loss of heterozygosity (LOH) on chromosome 9, indicative of uniparental disomy, and suggested the presence of low-level mosaicism for trisomy 9. Subsequent FISH analysis of cultured lymphocytes, employing DNA probes specific to various regions of chromosome 9, confirmed the low-level mosaicism for trisomy 9. The results of our study are consistent with the idea that mosaicism for chromosome 9, particularly when combined with uniparental disomy, constitutes a complex genetic anomaly that can lead to a spectrum of phenotypic manifestations, including developmental delay, growth abnormalities, and behavioral anomalies. CMA and FISH are highly effective methods for the diagnosis of uniparental disomy and low-level mosaicism involving chromosome 9.

Key words: mosaicism; trisomy 9; uniparental disomy 9; chromosomal microarray analysis (CMA); FISH

For citation: Iakovleva A.S., Markova Zh.G., Bessonova L.A., Shilova N.V. A rare case of uniparental disomy 9 concomitant with low-level mosaicism for trisomy 9. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(5):629-635. doi 10.18699/vjgb-25-68

Введение

Однородительская дисомия (ОРД) – это генетическая аномалия, при которой оба гомолога хромосомы или сегмента хромосомы наследуются только от одного родителя, в отличие от нормальной мейотической сегрегации, когда ребенок получает один гомолог от отца и один – от матери. Термин ОРД (UPD) был впервые введен в 1980 г. (Engel, 1980) и основывался на том, что частичная диплоидная последовательность ДНК, а иногда и целая пара хромосом могут быть унаследованы исключительно от одного из родителей. Значение этого феномена для клинической медицины было признано только в 1990-х годах, когда было доказано, что ОРД является одной из возможных причин двух синдромов умственной отсталости: синдрома Прадера–Вилли и синдрома Ангельмана (Cassidy, Schwartz, 1998). ОРД разделяют на изодисомию – если две копии одной хромосомы унаследованы от одного из родителей, и гетеродисомию – когда пара гомологичных неидентичных хромосом унаследована от одного из родителей (Chen Q. et al., 2023). Частота однородительской дисомии сильно варьирует для разных хромосом (Eggermann et al., 2015). Самые высокие значения частоты ОРД описаны для акроцентрических хромосом 13, 14, 15, 21 и 22 вследствие их вовлеченности в образование робертсоновских транслокаций, которые представляют собой хромосомные перестройки в результате слияния длинных плеч и центромер двух акроцентрических хромосом с потерей части материала их коротких плеч.

Для большинства хромосом ОРД не имеет клинических последствий. Однако на хромосомах 6, 7, 8, 11, 13, 14, 15 и 20 присутствуют гены, которые экспрессируются только с отцовского или материнского аллеля. ОРД этих хромосом будет приводить к возникновению соответствующих болезней импринтинга, а также к проявлению аутосомно-рецессивного заболевания и X-сцепленным рецессивным заболеваниям у женщин. Редкое наследование обеих половых хромосом является механизмом передачи X-сцепленных заболеваний от отца к сыну (Del Gaudio et al., 2020).

Клинические последствия ОРД могут варьировать от умственной отсталости разной степени и/или синдромов множественных врожденных аномалий до бессимптомного течения заболевания. Однако отмечается, что ОРД аутосом чаще всего сопровождается внутриутробной за-

держкой роста, дисморфизмами или множественными врожденными пороками развития (Kotzot, 2002).

Распространенность ОРД составляет приблизительно один случай на 5000 новорожденных (Liehr, 2010). Анализ данных более 4 млн участников исследования частной генетической компании 23andMe и 431 094 участников североамериканского биобанка UK Biobank показал, что ОРД для всех хромосом (а не только хромосом, несущих импринтированные регионы) обнаруживается с частотой один случай на 2000 рождений. Поскольку база данных 23andMe включает в себя по большей части здоровых людей из общей популяции, это более репрезентативная оценка общей популяционной частоты ОРД. Данные базы 23andMe позволяют сделать вывод, что ОРД хромосом, не несущих импринтированные гены или гены, ассоциированные с аутосомно-рецессивными заболеваниями, часто не является причиной патологического фенотипа (Del Gaudio et al., 2020).

Наиболее распространенный механизм ОРД – нарушение расхождения хромосом во время мейоза или митоза. Основные механизмы возникновения ОРД: коррекция моносомии, коррекция трисомии, митотическая ошибка, комплементация гамет (Nakka et al., 2019). Коррекция анеуплоидии происходит либо за счет потери третьей хромосомы (коррекция трисомии), либо за счет дупликации моносомной хромосомы (коррекция моносомии). Коррекция трисомии может происходить вследствие анафазного отставания хромосом и способствовать формированию ОРД.

Трисомия хромосомы 9 (Т9) – это редкая хромосомная аномалия, которая может быть обнаружена в мозаичной или немозаичной форме (Cantú et al., 1996). Синдром Т9 в регулярной форме несовместим с живорождением и отмечается в 2.2–2.7 % случаев самопроизвольных абортов в первом триместре беременности (Benn, Grati, 2021). Тем не менее описаны постнатально диагностированные пациенты с мозаичной Т9 (Bruns, Campbell, 2015). У большинства индивидов с мозаичной Т9 в пренатальном периоде отмечались задержка внутриутробного развития или «малый вес», маловодие, плацентарная недостаточность, преждевременный разрыв плодных оболочек и аномалии скелета (Bruns, Campbell, 2015).

В постнатальном периоде мозаичная Т9 обычно характеризуется полиорганным поражением, включая череп-

но-лицевые аномалии, аномалии сердца, мочеполовой системы, скелета и центральной нервной системы, а также аномальным строением ушей, микрогнатией, дисплазией тазобедренного сустава. У большинства описанных пациентов имеются также пренатальные и перинатальные проблемы, связанные с дыханием, ростом и кормлением (Li M. et al., 2021). Частота и тяжесть пороков развития и умственной отсталости коррелируют с уровнем трисомных клеток в различных тканях (Lee et al., 2018).

Мы представляем редкий случай потери гетерозиготности хромосомы 9 в сочетании с мозаицизмом низкого уровня по Т9, выявленный у пациента с задержкой психомоторного развития и аномалиями развития при использовании молекулярно-цитогенетического подхода.

Клиническое описание пациента

Пробанд – девочка, 3 года 7 месяцев на момент осмотра, с задержкой психомоторного развития, трудностями вскармливания (не жует твердую пищу, поперхивается). Возраст родителей на момент рождения ребенка: мать – 37 лет, отец – 29 лет. Ребенок от третьей беременности (I – м/а, II – сестра полусибс по матери, 13 лет), на 30-й неделе беременности была диагностирована задержка внутриутробного развития. Родилась с весом 2657 г (10-й центиль), рост 50 см (10-й центиль), окружность головы 32 см (3-й центиль), окружность груди 31 см (3-й центиль). Множественные стигмы дисэмбриогенеза. Фенотип на момент осмотра: позиционная деформация черепа, энтофтальм, микрогнатия, диспластичное строение ушных раковин, преаурикулярные свищи с двух сторон, врожденный птоз верхнего века правого глаза, мышечная гипотония, двухсторонняя кондуктивная тугоухость смешанная, врожденный вывих правого бедра. Рост 89 см (50-й центиль), вес 9.8 кг (<3-го центиля), окружность головы 45 см (<3-го центиля).

Раннее психомоторное развитие: голову не удерживает, переворачивается со спины на бок с года, не сидит, вокализации, к предметам тянется и берет в руки, производит спонтанные движения ногами.

Кариотип 46,XX – нормальный женский.

Родословная наследственной патологией не отягощена.

По результатам секвенирования клинического экзоста (6640 генов), проведенного ранее, выявлены только варианты неизвестной клинической значимости.

Материалы и методы

Геномную ДНК выделяли из образца периферической венозной крови пациента с ЭДТА с использованием набора Gentra Puregene Blood Kit Plus (Qiagen, Калифорния) по протоколу производителя.

Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) проводили с использованием микроматриц высокой плотности CytoScan® HD Array Kit в соответствии с инструкциями производителя (Affymetrix Inc., Калифорния, США). Данные были обработаны, проанализированы и нормализованы с помощью Affymetrix Chromosome Analysis Suite (ChAS) 4.0 (версия референсного генома NA33.1 (hg19)).

Флуоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH) выполняли по протоколам фирм-производителей на хромосомных препаратах из 72-часовой культуры лимфоцитов периферической крови. Были использованы ДНК-зонды на хромосому 9: прицентромерный гетерохроматин хромосомы 9 (SE 9 classical) и субтеломерные районы короткого и длинного плеча хромосомы 9 (Sub Telomere 9pter, Sub Telomere 9qter) (KREATECH, Нидерланды). Анализ проводили с помощью эпифлуоресцентного микроскопа AxioImager M.1 (Carl Zeiss) и компьютерной программы обработки цифровых изображений Isis (MetaSystems).

Результаты

При проведении ХМА с использованием микроматриц высокой плотности с ДНК зондами к генотипируемому SNP выявлены протяженные участки потери гетерозиготности (LOH) хромосомы 9. Вместе с этим сглаженный сигнал (Smooth Signal) показал незначительное смещение в сторону увеличения количества копий по всей хромосоме 9, что может свидетельствовать о мозаицизме низкого уровня по Т9. При этом уровень мозаицизма Т9 оценивался от 22 до 26 % для отдельных участков длинного плеча хромосомы 9 (рис. 1).

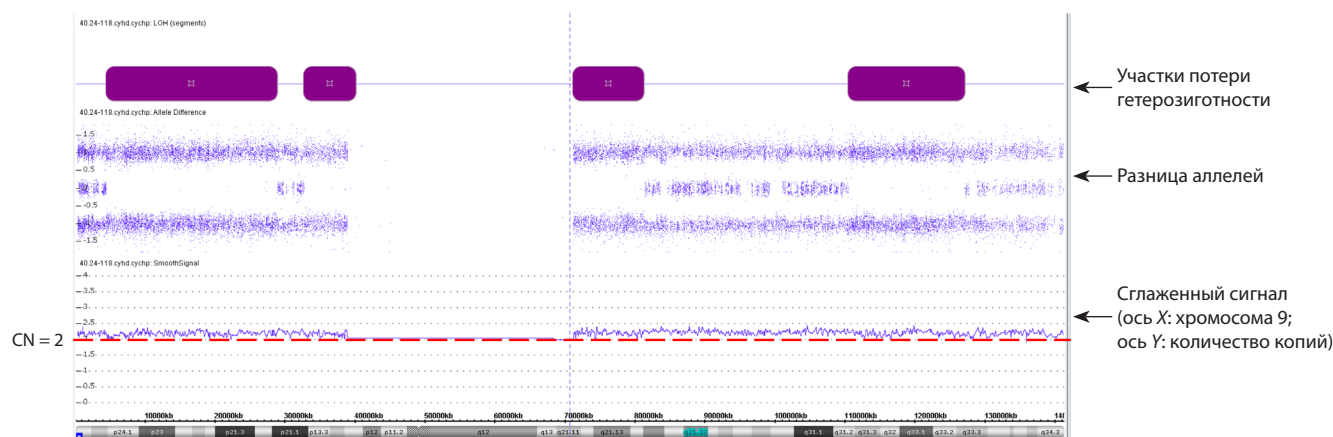


Рис. 1. Результаты хромосомного микроматричного анализа.

Молекулярный кариотип пациента (согласно ISCN 2020): arr[GRCh37] 9p24.2p21.1(4284369_28756447)×2 hnz, 9p21.1p13.1(32561829_40087758)×2 hnz, 9q21.1q21.31(71013800_81233686)×2 hnz, 9q31.2q33.3(110291122_126976363)×2 hnz.

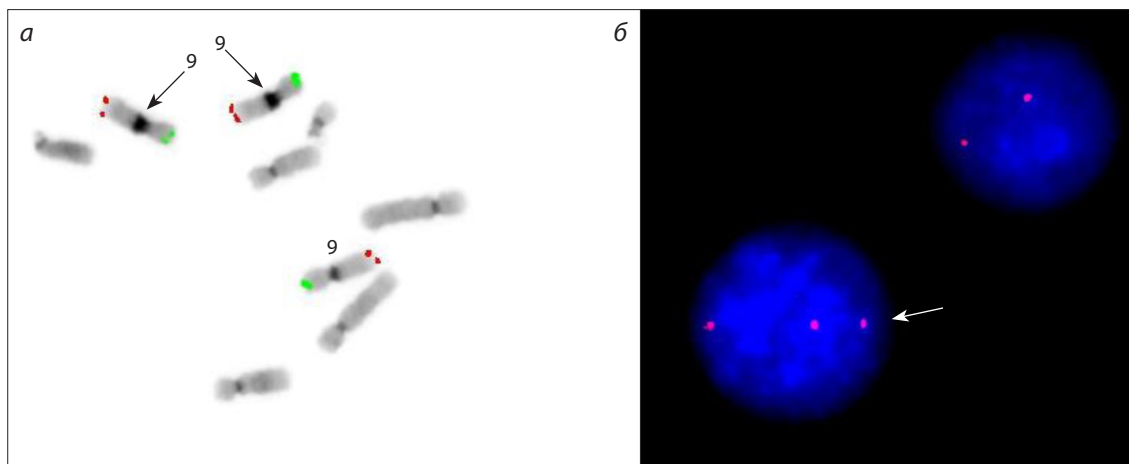


Рис. 2. Результат FISH-анализа с ДНК-зондами на хромосому 9.

а – фрагмент метафазной пластинки с результатом гибридизации с ДНК-зондами на субтеломерные районы короткого (зеленый сигнал) и длинного (красный сигнал) плеча хромосомы 9 (инвертированная DAPI-окраска). Стрелками указаны гомологи хромосомы 9, имеющие идентичный размер прицентромерного гетерохроматина; *б* – результат гибридизации с ДНК-зондом на прицентромерный гетерохроматин длинного плеча хромосомы 9. Стрелкой указано интерфазное ядро с тремя гибридизационными сигналами, соответствующими трем копиям района 9q11.1.

Дополнительный FISH-анализ с ДНК-зондами на субтеломерные участки короткого и длинного плеч хромосомы 9 позволил установить наличие клона с трисомией по целой хромосоме 9 (рис. 2, *а*). Т9 была обнаружена в шести из 100 проанализированных метафазных пластинок: ish 9(RH65569+, SHGC-149365+)×3[6/100]/9(RH65569+, SHGC-149365+)×2[94/100].

Для оценки уровня мозаицизма проведена интерфазная FISH с ДНК-зондом на прицентромерный гетерохроматин длинного плеча хромосомы 9. При анализе 300 интерфазных ядер выявлен мозаицизм с двумя клонами клеток: в 6.7 % клеток обнаружено по три копии локуса D9Z5; в 93.3 % клеток – по две копии локуса D9Z5 (см. рис. 2, *б*). Результат FISH-исследования: nuc ish(DZ95×3)[20/300] (ISCN 2020).

При анализе метафазных пластинок выявлен полиморфизм прицентромерного района гетерохроматина хромосомы 9. В дисомных клетках присутствуют два гомолога с одинаковым размером гетерохроматинового блока. Благодаря полиморфизму гетерохроматинового блока хромосомы 9 можно говорить о наличии ОРД (Liehr, 2010). Таким образом, молекулярно-цитогенетическое исследование позволило выявить мозаицизм низкого уровня по Т9. Можно предположить, что в результате коррекции Т9 у изначально анеуплоидного эмбриона в процессе онтогенеза сформировались два клона – трисомный и дисомный с ОРД хромосомы 9. Материал родителей был недоступен для анализа, установить происхождение ОРД не представлялось возможным.

Обсуждение

Из результатов ХМА следует, что на хромосоме 9 присутствуют четыре протяженных участка гомозиготности, суммарный размер которых составляет примерно 59 млн пар нуклеотидов – 42 % длины хромосомы. Исходя из теории о механизме возникновения ОРД в результате коррекции трисомии можно предположить, что результаты

профиля потери гетерозиготности указывают на наличие скорее ОРД по целой хромосоме 9, чем сегментарной ОРД. Поскольку SNP-анализ информативен только в отношении изодисомии, то вероятно наличие смешанной изо-/гетеродисомии хромосомы 9 (рис. 3).

Согласно опубликованным данным молекулярных исследований, протяженные участки гомозиготности хромосомы 9, обнаруженные с помощью SNP-массива, скорее всего, являются результатом постзиготической коррекции трисомии в сочетании с митотической рекомбинацией (Ma N. et al., 2023). Такая особенность механизма формирования ОРД в значительном количестве случаев предполагает наличие низкоуровневого мозаицизма или скрытого мозаицизма для многих хромосом, в частности хромосомы 9 (Eggermann et al., 2018).

Обычно Т9 обнаруживают при пренатальной цитогенетической диагностике в клетках внезародышевых тканей. Причем если в культуре клеток амниотической жидкости выявляются единичные аномальные клетки, то в ворсинах хориона наблюдается регулярная Т9, т.е. имеет место ограниченный плацентой мозаицизм (ОПМ) (Ma N. et al., 2023). Однородительская дисомия хромосомы 9 – это редкая генетическая аномалия; как правило, она обнаруживается при пренатальной диагностике мозаичной трисомии хромосомы 9. Первый случай, демонстрирующий, что механизм коррекции трисомии может привести к рождению плода с ОРД хромосомы 9, был описан еще в 1992 г. (Willatt et al., 1992).

Особая проблема при диагностике ограниченного плацентой мозаицизма по трисомии связана с ОРД, особенно в случаях, когда в анеуплоидию вовлечена хромосома с импринтированными генами (Kotzot, 2002). Постзиготическая коррекция при потере дополнительной хромосомы может произойти в эмбриональной ткани, в то время как плацента остается частично или полностью трисомной. Частота ОРД при ОПМ составляет приблизительно 2 % (Malvestiti et al., 2015).

Знания о патогенетическом влиянии ОРД довольно ограничены. ОРД может влиять на фенотип через различные механизмы. Аномальный фенотип может быть результатом импринтинга, мозаицизма по Т9 или рецессивных мутаций. При наличии изодисомии риск моногенных заболеваний возрастает из-за гомозиготизации рецессивных генов (Spence et al., 1988; Quan et al., 1997). Так, например, ОРД хромосомы 9 может привести к синдрому Ли (Tiranti et al., 1999; Xiao et al., 2019), хрящево-волосистой гипоплазии (Sulisalo et al., 1997), боковому амиотрофическому склерозу (Yang et al., 2014). Отсутствие патогенных вариантов на хромосоме 9 по результатам секвенирования клинического экзона свидетельствует об отсутствии аутосомно-рецессивных заболеваний у нашего пациента.

Еще одним патологическим эффектом ОРД является геномный импринтинг, который характеризуется дифференциальной экспрессией генов в зависимости от родительского происхождения. Однако было показано, что при ОРД хромосомы 9 не происходит формирования аномального фенотипа (Björck et al., 1999). На хромосоме 9 присутствует подверженный импринтингу ген *GLIS3*, экспрессирующийся с отцовского гомолога, но он не связан с клиническими проявлениями, наблюдаемыми у нашего пациента.

Анализ данных литературы показал, что у пациентов с ОРД как материнского, так и отцовского происхождения хромосомы 9 без трисомии не наблюдается каких-либо нарушений развития или аномального фенотипа, которые характерны для случаев с Т9 (см. таблицу).

У пациентов с мозаичной Т9 наблюдается широкий спектр клинических проявлений с поражением многих систем и органов. Чаще всего это краниофациальные дисморфии, аномалии сердца, мочеполовой системы, скелета и центральной нервной системы. Также часто описывается глобальная задержка развития (Li M. et al., 2021). Незначительные фенотипические отклонения, отмеченные у нашего пациента, скорее всего, обусловлены низкой частотой клеток с Т9. Низкий вес при рождении, 2657 г (10-й центиль), рост 50 см (10-й центиль), окружность головы 32 см (3-й центиль), окружность груди 31 см (3-й центиль) указывают на задержку внутриутробного развития, связанную с дисфункцией плаценты, которая может быть обусловлена ограниченным

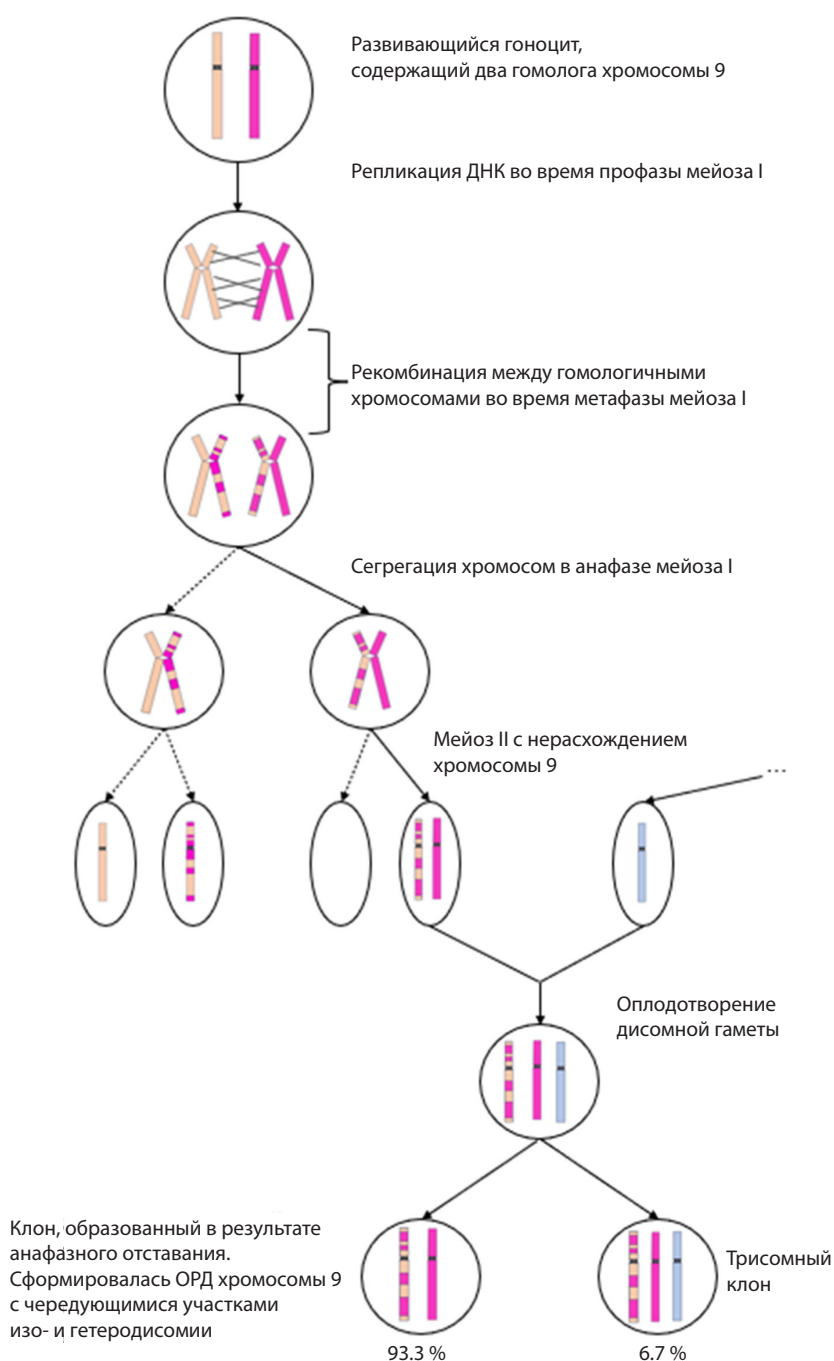


Рис. 3. Схема формирования смешанной однородительской изо-/гетеродисомии хромосомы 9 с мозаицизмом по Т9.

плацентой мозаицизмом по Т9. Поскольку в данном случае пренатальная цитогенетическая диагностика не проводилась, мы можем только предполагать существование мозаицизма по Т9 в экстраэмбриональных и эмбриональных тканях. Тем не менее несколько описанных наблюдений свидетельствуют о благоприятном исходе беременностей при ОРД хромосомы 9 в сочетании с мозаицизмом низкого уровня по Т9, диагностированными пренатально (Chen Q. et al., 2023).

Оценка мозаицизма с использованием FISH-метода значительно увеличивает чувствительность обнаружения мозаицизма низкого уровня. К сожалению, в нашем распоряжении не было других тканей, кроме образца

Данные литературы о корреляции между клиническими проявлениями, кариотипом и Т9

№ п/п	Возраст	UPD mat/pat	Кариотип	Материал	Клинические проявления	Литературный источник
1	34 года	mat	46,XX,i(9)(p10),i(9)(q10)	Кровь	Повторяющиеся аборт	Björck et al., 1999
2	Плод	mat	47,XX,+9[4]/46,XX[35]	АЖ	Без особенностей	Chen C.P. et al., 2022
			46,XX	Кровь		
3	Плод	mat	47,XX,+9[2]/46,XX[23]	АЖ	Без особенностей	Chen C.P. et al., 2023
			46,XX	Кровь		
4	Плод	mat	46,XY	Хорион	ЗВУР, СА на 12-й неделе	Fritz et al., 2001
5	Плод	pat	47,XXY[19]/46,XY[81]	АЖ	Без особенностей в 3.5 года	Li D. et al., 2019
			47,XXY[17]/46,XY[83]	Пуповинная кровь		
6	Плод	pat	47,XX,+9[30]/46,XX[70]	Кровь матери	ЗВУР, ДЦП, ЗППР, задержка	Ma J. et al., 2015
	2 года		47,XX,+9[17]/46,XX[83]	БЭ, кровь	физического развития	

Примечание. АЖ – амниотическая жидкость; БЭ – буккальный эпителий.

периферический крови пациента. Возможно, FISH-анализ других тканей – производных различных зародышевых листков – позволит судить о распределении аномальных клеток в этих тканях и их разном влиянии на фенотип.

Заклучение

Однородительская дисомия по хромосоме 9 – это редкая генетическая аномалия, которая может иметь клиническое значение вследствие нарушения импринтинга и проявления аутосомно-рецессивных заболеваний.

Описание клинического случая пациента с ОРД по хромосоме 9 в сочетании с мозаицизмом низкого уровня по Т9, диагностированного с помощью хромосомного микроматричного анализа и флуоресцентной *in situ* гибридизации, доказывает эффективность применения комбинации современных молекулярно-генетических методов.

Сочетание ОРД и мозаицизма по Т9 может приводить к различным фенотипическим проявлениям в зависимости от степени мозаицизма и распространенности трисомного клона в разных тканях (Ma N. et al., 2023).

С целью установления корреляции между ОРД 9 и аномальным фенотипом необходимо дополнительно исследовать образцы различных доступных для анализа тканей (например, фибробластов кожи, буккального эпителия, клеток мочевого осадка) для оценки частоты и распределения мозаицизма. Феномен ОРД требует дальнейшего изучения с акцентом на выявление специфических генетических аномалий и мозаицизма, что позволит более точно предсказать прогноз заболевания.

Список литературы / References

Benn P., Grati F.R. Aneuploidy in first trimester chorionic villi and spontaneous abortions: windows into the origin and fate of aneuploidy through embryonic and fetal development. *Prenat Diagn.* 2021;41(5):519-524. doi 10.1002/pd.5795

Björck E.J., Anderlid B.M., Blennow E. Maternal isodisomy of chromosome 9 with no impact on the phenotype in a woman with two isochromosomes: i(9p) and i(9q). *Am J Med Genet.* 1999;87(1): 49-52. doi 10.1002/(sici)1096-8628(19991105)87:1<49::aid-ajmg10>3.0.co;2-4

Bruns D.A., Campbell E. Twenty-five additional cases of trisomy 9 mosaic: birth information, medical conditions, and developmental status. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(5):997-1007. doi 10.1002/ajmg.a.36977

Cantú E.S., Eicher D.J., Pai G.S., Donahue C.J., Harley R.A. Mosaic vs. nonmosaic trisomy 9: report of a liveborn infant evaluated by fluorescence in situ hybridization and review of the literature. *Am J Med Genet.* 1996;62(4):330-335. doi 10.1002/(SICI)1096-8628(19960424)62:4<330::AID-AJMG1>3.0.CO;2-V

Cassidy S.B., Schwartz S. Prader-Willi and Angelman syndromes. Disorders of genomic imprinting. *Medicine (Baltimore).* 1998;77(2): 140-151. doi 10.1097/00005792-199803000-00005

Chen C.P., Chern S.R., Wu P.S., Chen S.W., Wu F.T., Chen L.F., Chen Y.Y., Wang W. Detection of maternal uniparental disomy 9 in association with low-level mosaic trisomy 9 at amniocentesis in a pregnancy associated with intrauterine growth restriction, abnormal first-trimester screening result (low PAPP-A and low PIGF), maternal preeclampsia and a favorable outcome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(1):141-145. doi 10.1016/j.tjog.2021.11.024

Chen C.P., Ko T.M., Chen S.W., Chern S.R., Wu F.T., Pan Y.T., Pan C.W., Chen Y.Y., Wang W. Low-level mosaic trisomy 9 at amniocentesis associated with a positive non-invasive prenatal testing for trisomy 9, maternal uniparental disomy 9, intrauterine growth restriction and a favorable fetal outcome in a pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2023;62(3):457-460. doi 10.1016/j.tjog.2023.03.008

Chen Q., Chen Y., Shi L., Tao Y., Li X., Zhu X., Yang Y., Xu W. Uniparental disomy: expanding the clinical and molecular phenotypes of whole chromosomes. *Front Genet.* 2023;14:1232059. doi 10.3389/fgene.2023.1232059

Del Gaudio D., Shinawi M., Astbury C., Tayeh M.K., Deak K.L., Raca G.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Diagnostic testing for uniparental disomy: a points to consider statement from the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2020;22(7):1133-1141. doi 10.1038/s41436-020-0782-9

Eggermann T., Soellner L., Buiting K., Kotzot D. Mosaicism and uniparental disomy in prenatal diagnosis. *Trends Mol Med.* 2015;21(2): 77-87. doi 10.1016/j.molmed.2014.11.010

Eggermann T., Mackay D.J.G., Tümer Z. Uniparental disomy and imprinting disorders. *OBM Genetics.* 2018;2(3):031. doi 10.21926/obm.genet.1803031

Engel E. Un nouveau concept genetique: la disomie uniparentale et son corollaire eventuel, l'isodisomie [A new genetic concept: the uniparental disomy and its potential effect, the isodisomy (author's transl.)]. *J Genet Hum.* 1980;28(1):11-22 (in French)

- Fritz B., Aslan M., Kalscheuer V., Ramsing M., Saar K., Fuchs B., Rehder H. Low incidence of UPD in spontaneous abortions beyond the 5th gestational week. *Eur J Hum Genet.* 2001;9(12):910-916. doi 10.1038/sj.ejhg.5200741
- Kotzot D. Review and meta-analysis of systematic searches for uniparental disomy (UPD) other than UPD 15. *Am J Med Genet.* 2002;111(4):366-375. doi 10.1002/ajmg.10569
- Lee C.Y., Su H.J., Cheng Y.T., Ku Y.L., Ngo Y.G., Chen C.M., Ou Y.C., Lee M.C., Shaw S.W.S. Detection of fetal trisomy 9 mosaicism by noninvasive prenatal testing through maternal plasma DNA sequencing. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(4):594-597. doi 10.1016/j.tjog.2018.06.021
- Li D., Wang Y., Zhao N., Chang L., Liu P., Tian C., Qiao J. A case report and mechanism analysis of a normal phenotype mosaic 47, XXY complicated by paternal iUPD (9) who had a normal PGD result. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):172. doi 10.1186/s12881-019-0897-5
- Li M., Glass J., Du X., Dubbs H., Harr M.H., Falk M., Smolarek T., Hopkin R.J., Zackai E., Sheppard S.E. Trisomy 9 mosaic syndrome: sixteen additional patients with new and/or less commonly reported features, literature review, and suggested clinical guidelines. *Am J Med Genet A.* 2021;185(8):2374-2383. doi 10.1002/ajmg.a.62251
- Liehr T. Cytogenetic contribution to uniparental disomy (UPD). *Mol Cytogenet.* 2010;3:8. doi 10.1186/1755-8166-3-8
- Ma J., Cram D.S., Zhang J., Shang L., Yang H., Pan H. Birth of a child with trisomy 9 mosaicism syndrome associated with paternal isodisomy 9: case of a positive noninvasive prenatal test result unconfirmed by invasive prenatal diagnosis. *Mol Cytogenet.* 2015;8:44. doi 10.1186/s13039-015-0145-4
- Ma N., Zhu Z., Hu J., Pang J., Yang S., Liu J., Chen J., Tang W., Kuang H., Hu R., Li Z., Wang H., Peng Y., Xi H. Case report: detection of fetal trisomy 9 mosaicism by multiple genetic testing methods: report of two cases. *Front Genet.* 2023;14:1121121. doi 10.3389/fgene.2023.1121121
- Malvestiti F., Agrati C., Grimi B., Pompili E., Izzi C., Martinoni L., Gaetani E., Liuti M.R., Trotta A., Maggi F., Simoni G., Grati F.R. Interpreting mosaicism in chorionic villi: results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with follow-up amniocentesis. *Prenat Diagn.* 2015;35(11):1117-1127. doi 10.1002/pd.4656
- Nakka P., Pattillo Smith S., O'Donnell-Luria A.H., McManus K.F.; 23andMe Research Team; Mountain J.L., Ramachandran S., Sathirapongsasuti J.F. Characterization of prevalence and health consequences of uniparental disomy in four million individuals from the general population. *Am J Hum Genet.* 2019;105(5):921-932. doi 10.1016/j.ajhg.2019.09.016
- Quan F., Janas J., Toth-Fejel S., Johnson D.B., Wolford J.K., Popovich B.W. Uniparental disomy of the entire X chromosome in a female with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Hum Genet.* 1997;60(1):160-165
- Spence J.E., Perciaccante R.G., Greig G.M., Willard H.F., Ledbetter D.H., Hejtmancik J.F., Pollack M.S., O'Brien W.E., Beaudet A.L. Uniparental disomy as a mechanism for human genetic disease. *Am J Hum Genet.* 1988;42(2):217-226
- Sulisalo T., Mäkitie O., Sistonen P., Ridanpää M., el-Rifai W., Ruuskanen O., de la Chapelle A., Kaitila I. Uniparental disomy in cartilage-hair hypoplasia. *Eur J Hum Genet.* 1997;5(1):35-42. doi 10.1007/BF03405875
- Tiranti V., Lamantea E., Uziel G., Zeviani M., Gasparini P., Marzella R., Rocchi M., Fried M. Leigh syndrome transmitted by uniparental disomy of chromosome 9. *J Med Genet.* 1999;36(12):927-928
- Willatt L.R., Davison B.C., Goudie D., Alexander J., Dyson H.M., Jenks P.E., Ferguson-Smith M.E. A male with trisomy 9 mosaicism and maternal uniparental disomy for chromosome 9 in the euploid cell line. *J Med Genet.* 1992;29(10):742-744. doi 10.1136/jmg.29.10.742
- Xiao B., Wang L., Liu H., Fan Y., Xu Y., Sun Y., Qiu W. Uniparental isodisomy caused autosomal recessive diseases: NGS-based analysis allows the concurrent detection of homogenous variants and copy-neutral loss of heterozygosity. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(10):e00945. doi 10.1002/mgg3.945
- Yang Y., Muzny D.M., Xia F., Niu Z., Person R., Ding Y., Ward P., ... Beaudet A.L., Lupski J.R., Plon S.E., Gibbs R.A., Eng C.M. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA.* 2014;312(18):1870-1879. doi 10.1001/jama.2014.14601

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 14.02.2025. После доработки 11.06.2025. Принята к публикации 16.06.2025.

doi 10.18699/vjgb-25-69

Семейный случай редкого варианта дупликации Hq28

А.Э. Копытова ^{1, 2}, Е.Н. Толмачева ³, Д.А. Емелина ⁴, О.С. Готов ⁵, В.В. Мирошникова ^{1, 2},
Т.С. Усенко ^{1, 2}, О.Ю. Васильева ³, Е.Д. Касьянов ⁴, Е.А. Фонова ³, И.В. Макаров ^{4, 6},
А.Д. Лобанов ⁷, Г.Э. Мазо ⁴, С.Н. Пчелина ^{1, 2}, И.Н. Лебедев ³

¹ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Ленинградская область, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³ Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

⁴ Национальный исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁷ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

✉ kopytovaalena@mail.ru

Аннотация. К настоящему времени известно, что на долю генетических факторов, вносящих вклад в этиологию нарушения интеллектуального развития, приходится от 25 до 50 % случаев. Среди генетических причин наиболее существенную роль играют хромосомные аномалии, в том числе микроделеции и микродупликации. Нами обследована семья, в которой у двух мальчиков в возрасте 8 и 7 лет диагностирована легкая интеллектуальная недостаточность. С помощью матричной сравнительной геномной гибридизации у обоих братьев была обнаружена дупликация Hq28. Мать мальчиков является носительницей такой же дупликации с 88 % смещением инактивации X-хромосомы. Размер перестройки составил 439.6 т.п.н. В данном регионе локализовано восемь генов (*F8*, *MTCP1*, *BRCC3*, *VBP1*, *RAB39B*, *CLIC2*, *FUNDC2*, *CMC4*). Рассматриваемый хромосомный регион перекрывается с областью синдрома дупликации Hq28 (OMIM 300815), характеризующегося интеллектуальной недостаточностью, поведенческими и психиатрическими нарушениями, рецидивирующими инфекциями, атопическими заболеваниями и характерными чертами лица у мужчин. Ранее описаны нарушения интеллектуального развития, обусловленные рецессивными однонуклеотидными вариантами в генах *RAB39B* (OMIM 300271, OMIM 311510) и *CLIC2* (OMIM 300886). Полноэкзомное секвенирование не выявило дополнительных патогенных и потенциально патогенных вариантов, ассоциированных с нарушениями интеллектуального развития. Оценка клинической значимости обнаруженной дупликации с помощью интернет-ресурса AutoCNV и собственных данных позволила классифицировать этот вариант как патогенный, что предполагает, что он может быть причиной интеллектуальной недостаточности у пациентов.

Ключевые слова: синдром дупликации Hq28; матричная сравнительная геномная гибридизация; вариации числа копий участков ДНК (CNV); интеллектуальная недостаточность; *RAB39B*; *CLIC2*

Для цитирования: Копытова А.Э., Толмачева Е.Н., Емелина Д.А., Готов О.С., Мирошникова В.В., Усенко Т.С., Васильева О.Ю., Касьянов Е.Д., Фонова Е.А., Макаров И.В., Лобанов А.Д., Мазо Г.Э., Пчелина С.Н., Лебедев И.Н. Семейный случай редкого варианта дупликации Hq28. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(5): 636-643. doi 10.18699/vjgb-25-69

Финансирование. Проведение матричной сравнительной геномной гибридизации, оценка статуса инактивации X-хромосомы и подтверждение выявленных микроструктурных хромосомных перестроек методом ПЦР в режиме реального времени выполнены при финансовой поддержке гранта РНФ № 21-65-00017.

Сбор и подготовка биологических образцов для проведения цитогенетического исследования и экзомного секвенирования выполнены при финансовой поддержке государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 1023031500037-7-1.6.8;1.6.1;1.6.2;1.6.3 «Изучение молекулярных и клеточных компонентов патогенеза социально-значимых заболеваний для разработки методов ранней диагностики и лечения»).

Экзомное секвенирование проведено при поддержке Программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» (Соглашение 075-15-2023-132 от 14.02.2023).

Благодарности. Молекулярно-цитогенетические исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» на базе Томского НИМЦ.

A family case of a rare Xq28 duplication

A.E. Kopytova ^{1, 2}, E.N. Tolmacheva ³, D.A. Emelina ⁴, O.S. Glotov ⁵, V.V. Miroshnikova ^{1, 2},
T.S. Usenko ^{1, 2}, O.Yu. Vasilyeva ³, E.D. Kasyanov ⁴, E.A. Fonova ³, I.V. Makarov ^{4, 6},
A.D. Lobanov ⁷, G.E. Mazo ⁴, S.N. Pchelina ^{1, 2}, I.N. Lebedev ³

¹ Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Center "Kurchatov Institute", Gatchina, Leningradskaya Oblast, Russia

² Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³ Scientific Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

⁴ V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

⁵ Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia

⁶ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

⁷ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

 kopytovaalena@mail.ru

Abstract. Genetic factors contribute to the etiology of intellectual disability in 25–50 % of cases. Chromosomal abnormalities, such as microdeletions and microduplications, are the most significant genetic causes. We examined a family where two boys, aged 8 and 7, were diagnosed with mild intellectual disability. Using array-based comparative genomic hybridization, we detected a duplication of Xq28 in both brothers on the X chromosome inherited from a healthy mother with skewed (88 %) X-chromosome inactivation. The size of the rearrangement is 439.6 kilobases (kb). Eight genes are located in this region, including *F8*, *MTC1*, *BRCC3*, *VBP1*, *RAB39B*, *CLIC2*, *FUNDC2*, and *CMC4*. This chromosomal region overlaps with the region of Xq28 duplication syndrome (OMIM 300815), characterized by intellectual disability, behavioral and psychiatric disorders, recurrent infections, atopic diseases, and specific facial features in affected male individuals. Whole-exome sequencing did not reveal pathogenic or likely pathogenic variants associated with neurodevelopmental disorders. These disorders have been previously linked to X-linked recessive single-nucleotide variants in *RAB39B* (OMIM 300271, 311510) and *CLIC2* (OMIM 300886). An assessment of the clinical significance of the identified duplication, using the AutoCNV internet resource and original data, allowed us to classify this variant as pathogenic. This implies that the identified duplication may be the cause of intellectual disability in patients.

Key words: Xq28 duplication syndrome; array-based comparative genomic hybridization; copy number variations (CNVs); intellectual disability; *RAB39B*; *CLIC2*

For citation: Kopytova A.E., Tolmacheva E.N., Emelina D.A., Glotov O.S., Miroshnikova V.V., Usenko T.S., Vasilyeva O.Yu., Kasyanov E.D., Fonova E.A., Makarov I.V., Lobanov A.D., Mazo G.E., Pchelina S.N., Lebedev I.N. A family case of a rare Xq28 duplication. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(5): 636-643. doi 10.18699/vjgb-25-69

Введение

Интеллектуальная недостаточность (ИН) представляет собой группу нарушений, характеризующихся врожденным или рано приобретенным недоразвитием психики с выраженной недостаточностью интеллекта (когнитивных, речевых, социальных способностей). По данным Всемирной организации здравоохранения за 2021 г., приблизительно 1–3 % населения страдает от различных форм ИН (Schalock et al., 2021). От 25 до 50 % случаев ИН являются результатом генетических нарушений на хромосомном или геномном уровне (Лавров и др., 2016).

Недавние исследования показывают, что вариации числа копий участков ДНК (CNV) обнаруживаются у 15–25 % пациентов с ИН и/или множественными врожденными аномалиями (Iyer, Girirajan, 2015; Федотов и др., 2024) и могут играть важную роль в этиологии ИН. CNV представляют собой уменьшение или увеличение копийности отдельных фрагментов ДНК (микроделеции, микродупликации и др.) размером от нескольких тысяч пар оснований до 5 миллионов пар нуклеотидов по отношению к референсному геному (Kearney et al., 2011). Синдром дупликации Xq28 (OMIM 300815) является наиболее частой причиной ИН у мужчин и имеет несколько вариантов в зависимости от локализации границ (Толмачева и др., 2022). Вариант, связанный с увеличением копий района, захватывающего гены *RAB39B* и *CLIC2*, встречается редко

и описан только в нескольких исследованиях (El-Hattab et al., 2011; Vanmarsenille et al., 2014; Ballout et al., 2021). Предполагается, что повышенная доза этих двух генов может быть ответственна за фенотип заболевания. Однако молекулярный механизм развития патологии и вклад избыточного количества *RAB39B* в развитие ИН остаются в значительной степени неясными (Wang Z. et al., 2023). Поэтому описание новых случаев, связанных с увеличением дозы генов *RAB39B* и *CLIC2*, необходимо для прояснения их роли в этиологии интеллектуальной недостаточности.

Целью настоящей работы стало описание семейного случая редкой дупликации Xq28, включающей кандидатные гены *RAB39B* и *CLIC2*, в семье с ИН у двоих детей.

Материалы и методы

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (Протокол № 3 от 25.04.24). Родителями было подписано информированное согласие на проведение исследования и описание клинического случая.

Образцы периферической крови пациентов и их родителей были получены из ресурсов биобанка «Биобанк НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева».

Кровь забирали с помощью стандартной процедуры из локтевой вены в пробирку с ЭДТА. Образцы крови хранились в холодильнике при –20 °С. Геномную ДНК

выделяли из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции.

Матричную сравнительную геномную гибридизацию проводили по протоколу, рекомендованному производителем (Agilent Technologies, США), с использованием микрочипов SurePrint G3 Human CGH MicroarrayKit, 8×60K (Agilent Technologies, США). Детекцию выполняли с помощью сканера для чтения флуоресцентных сигналов с микрочипов SureScan Microarray (Agilent Technologies, США). Данные получали с помощью программы Scan (v. 9.1.1.1) и визуализировали в программе Cytogenomics (v. 3.0.6.0) (Agilent Technologies, США). Для интерпретации полученных в ходе микрочиповой диагностики результатов и определения клинической значимости идентифицированных CNV руководствовались рекомендациям Американской коллегии по медицинской генетике и геномике совместно с проектом «Клинический геномный ресурс» и Российского общества медицинских генетиков (Brandt et al., 2020; Riggs et al., 2020; Лебедев и др., 2023), а также применяли информацию, полученную из баз данных DGV, OMIM, DECIPHER. Клинические признаки проанализированы с привлечением данных литературы. Особое внимание было уделено анализу генного состава хромосомных перестроек. Классификация патогенетической значимости дупликации осуществлялась с помощью балльной оценки в программе AutoCNV (<https://phoenix.bgi.com/autocnv/>) и на основе оценки статуса инактивации X-хромосомы (Tolmacheva et al., 2025). CNV классифицируются как патогенные в том случае, когда их оценка составляет 0.99 балла или выше с использованием полуквантитативной системы критериев доказательства (Лебедев и др., 2023).

Подтверждение выявленной CNV у пациентов и установление ее происхождения проводили методом количественной ПЦР в режиме реального времени с подбором праймеров на экзон 3 гена *CMC4* (F 5'-CTGTCATCCAA GAAGTGCCTAA-3', R 5'-TACTTTGATGCAGACTTCC GTG-3').

Статус инактивации X-хромосомы определяли методом, основанным на амплификации высокополиморфного экзона 1 гена рецептора андрогена (*AR*, Xq12) с помощью метилчувствительной количественной ПЦР. Предварительно проводили гидролиз тотальной ДНК метилчувствительной эндонуклеазой рестрикции HpaII. Продукты ПЦР разделяли с помощью фрагментного анализа. Степень инактивации одной из родительских X-хромосом >80 % принималась как асимметричная инактивация X-хромосомы.

Полноэкзомное секвенирование. Библиотеки были подготовлены с использованием панели KAPA HyperExome (Roche, США), согласно протоколу производителя. Секвенирование конвертированных библиотек (MGI Easy Universal Library Conversion Kit (App-A), MGI, Китай) выполнено на NGS-секвенаторе DNBSEQ-G50 (MGI, Китай). После секвенирования контроль качества данных проводился с помощью FastQC (Andrews, 2020). Затем полученные данные картировались на референсный геном человека (GRCh38) с применением Burrows–Wheeler Aligner (BWA v.0.7.17) (<http://bio-bwa.sourceforge.net/>). Для устранения возможных артефактов дупликации

на этапе амплификации применялся инструмент GATK MarkDuplicates, позволяющий идентифицировать и исключать ПЦР-дубликаты (McKenna et al., 2010). Далее осуществлялись базовая перекалибровка качества прочтений (Base Quality Score Recalibration – BQSR) и локальное перекартирование коротких инсерций/делений с помощью GATK BaseRecalibrator и ApplyBQSR.

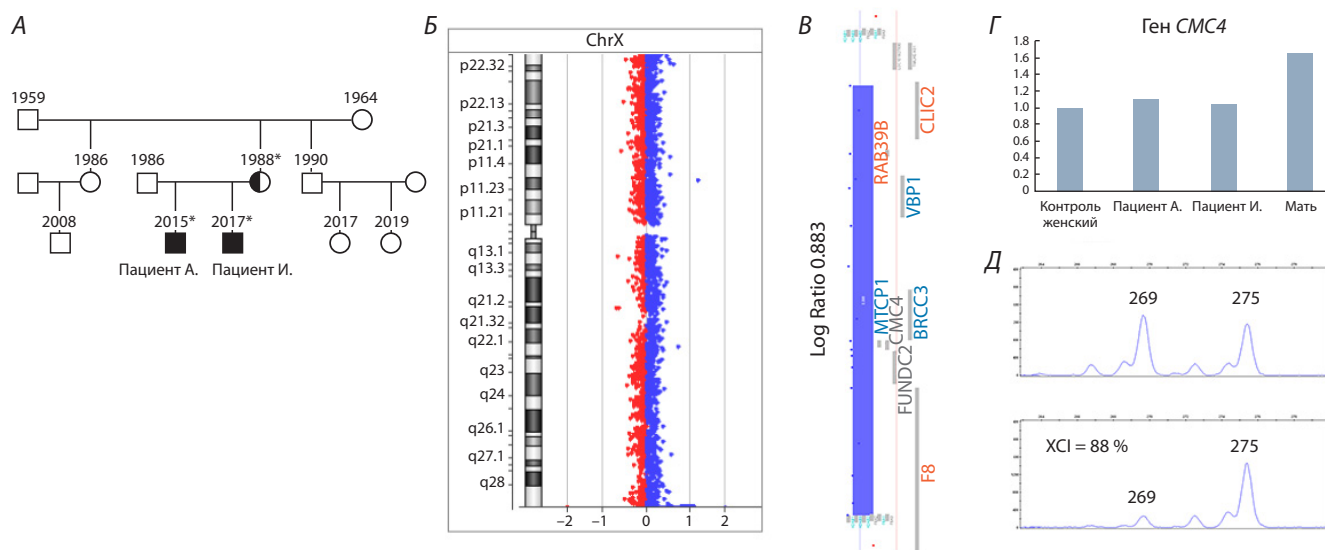
Поиск вариантов проводился с использованием GATK HaplotypeCaller, после чего применялась многоуровневая фильтрация: исключались низкокачественные варианты (QUAL < 30, DP < 10), удалялись частые варианты (gnomAD_AF > 0.01) (<https://gnomad.broadinstitute.org>). Аннотация вариантов была выполнена с помощью ANNOVAR (Wang K. et al., 2010) и баз данных refGene, ClinVar, gnomAD, dbNSFP. При анализе редких патогенных вариантов учитывались критерии ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) (Richards et al., 2015), клиническая значимость вариантов (ClinVar) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), прогнозируемое влияние на белок (*in silico*) с использованием инструментов: SIFT (<http://sift.jcvi.org>), PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/wiki/pph2/about>), PROVEAN (<http://provean.jcvi.org/index.php>).

Результаты

За консультацией к психиатру отделения детской психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России (г. Санкт-Петербург) обратилась семья, где два пациента (братья), А., 2015 г. р. (возраст 8 лет) и И., 2017 г. р. (возраст 7 лет), имели нарушения интеллектуального развития. Для уточнения диагноза и подбора терапии пациенты вместе с матерью были госпитализированы.

Пациент А. 2015 г. р., национальность – лезгин, наследственность отягощена, у младшего брата ИИ. Сидит с 7 мес., ходит с 1 года 4 мес., речь в виде отдельных слов появилась в 3.5 года. Перинатальный анамнез отягощенный. Рожден от первой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, анемии, хронической гипоксии плода. Роды срочные, на 41-й неделе, путем плановой операции кесарево сечение, вес при рождении 3500 г (50 процентиль), окружность головы при рождении 35 см (25 процентиль), балл по шкале Апгар 7/7. В неонатальный период отмечалась длительная желтуха, проблемы с кормлением. Наблюдался ортопедом в связи с диагнозом плоско-вальгусная стопа. В связи с отставанием в развитии речи консультирован логопедом, выявлено общее недоразвитие речи III уровня, псевдобульбарная дизартрия. На момент осмотра рост пациента составлял 122 см, вес 24 кг.

К моменту обращения в клинической картине наблюдались синдром дефицита внимания и гиперактивности, агрессия, истерики на фоне запретов, нарушения сна, отсутствовало желание учиться. Был проконсультирован клиническим психологом. По результатам обследования на первый план выступала неравномерность интеллектуального развития у ребенка с задержкой в развитии вербального компонента интеллекта и нарушением отдельных когнитивных процессов (внимание, истощаемость психических процессов) по органическому типу. В процессе работы мальчик нуждался в индивидуальном сопровождении ввиду недостаточной самоорганизации,



Результаты молекулярно-цитогенетического анализа семьи.

А – родословная семьи; звездочкой отмечены пациенты, обследованные в данном исследовании. Б – профиль aCGH хромосомы X у пациента И. В – генный состав в дуплицированном участке Xq28 (синий). Г – результаты ПЦР в режиме реального времени, полученные с использованием праймеров для экзона 3 гена *CMC4*. Ось X – контрольная женская ДНК и ДНК обследованных индивидуумов; ось Y – кратное изменение количества копий ДНК. Д – анализ статуса инактивации хромосомы X у здоровой носительницы дупликации Xq28.

нарушений внимания. В формально-числовом выражении по методике Векслера вербальный интеллектуальный показатель (ВИП) = 56 (в формально-числовом выражении соответствует легкому уровню недоразвития), невербальный интеллектуальный показатель (НИП) = 94 (соответствует уровню низкой возрастной нормы).

К моменту обращения ребенку была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. При МР-исследовании данных за неопластический и демиелинизирующий процессы, очаговые изменения в ткани головного мозга не получено.

В отделении ребенку был проведен видео-ЭЭГ-мониторинг ночного сна, выявлены умеренно выраженные изменения биоэлектрической активности головного мозга органического генеза (с преобладанием в правых фронтальных отделах), некоторое усиление возбудимости глубоких структур на диэнцефальном уровне, нарастающее в фазу быстрого сна II. Специфическая пароксизмальная активность не регистрировалась.

На основании клинической картины и проведенных в стационаре обследований был выставлен диагноз: задержка речевого развития, сочетающаяся с задержкой интеллектуального развития и специфическими расстройствами учебных навыков. Нарушения активности и внимания. На момент включения в исследование пациент принимал тиаприд в целях коррекции возбудимости, агрессивных реакций.

Пациент И. 2017 г. р., национальность – лезгин, наследственностьотягощена, у старшего брата ИИ. Сидит с 7 мес., ходит с 1 года 3 мес., речь в виде отдельных слов появилась к 3 годам. Перинатальный анамнез отягощенный. Рожден от второй беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, анемии, хронической гипоксии плода. Роды в срок, путем плановой операции кесарево сечение, вес при рождении 3950 г (50–75 перцентиль), окружность головы при рождении 37 см (75 перцентиль),

балл по шкале Апгар 7/7. На момент осмотра рост пациента И. 115 см, вес 20.5 кг. Среди хронических заболеваний у мальчика выявлена плоско-вальгусная стопа, деформация грудной клетки, энурез, запоры. Нарушений зрения и слуха не наблюдалось.

К моменту обращения в клинической картине на первый план выступали когнитивные нарушения, синдром дефицита внимания и гиперактивности. По результатам психологической диагностики выявлена задержка психоречевого развития, недостаточное развитие вербально-логического компонента интеллектуальной деятельности. В формально-числовом выражении по результатам исследования по методике Векслера продуктивность интеллектуальной деятельности (вариант для дошкольников – WPPSI) ВИП = 56 (умеренный уровень недоразвития), НИП = 100 (уровень возрастной нормы).

До настоящего обращения ребенку также была проведена МРТ головного мозга, данных за неопластический и демиелинизирующий процессы, очаговые изменения в ткани головного мозга не получено.

На основании клинической картины и проведенных в стационаре обследований был выставлен диагноз: легкая интеллектуальная недостаточность с выраженными речевыми нарушениями, синдромом дефицита внимания и гиперактивности. На момент включения в исследование пациент принимал амитриптилин в целях коррекции нарушений внимания и гиперактивности.

У матери 1988 г. р., по национальности – лезгинка, проблем со здоровьем не наблюдается. Отец перенес обширный инфаркт, у матери – обостренная грыжа. Репродуктивный анамнез семьи: медицинских и спонтанных abortов не было. Есть старшая сестра и младший брат, у которых также есть сын и две дочери соответственно. Родословная семьи представлена на рисунке, А. Клинических проявлений, выявленных у сибсов, у остальных родственников в семье не наблюдалось. Дисморфий нет.

Половые органы, кожа и придатки, скелет без патологии. Зрение и слух без патологии. Речь не нарушена, речевое развитие своевременное. Походка не нарушена. Наблюдался единичный эпизод аффективной фазы с психозом после родов.

Для уточнения причин развития ИН пациентам было проведено молекулярно-цитогенетическое исследование – матричная сравнительная геномная гибридизация (см. рисунок). У обоих мальчиков была выявлена дупликация Xq28 – $\text{arr}[\text{GRCh37}] \text{Xq28}(154,120,738_154,560,375) \times 3$, унаследованная от здоровой матери. При этом у матери выявлено 88 % смещение инактивации X-хромосомы. Размер перестройки 439.6 т. п. н. В данном регионе локализовано восемь генов (*F8*, *MTCP1*, *BRCC3*, *VBPI*, *RAB39B*, *CLIC2*, *FUNDC2*, *CMC4*). Методом ПЦР в режиме реального времени было подтверждено наличие CNV у обоих сибсов и их матери.

Для обоих сибсов также было проведено полноэкзомное секвенирование, чтобы исключить другие патогенные варианты в кодирующих областях генов, которые могли бы оказывать влияние на развитие заболевания. При анализе данных полноэкзомного секвенирования патогенных или вероятно патогенных вариантов, которые могли бы объяснить клиническую картину, не выявлено.

Обсуждение

Клинические наблюдения показывают, что ИН чаще встречается у мужчин, чем у женщин (Умственная отсталость у детей, 2024). На случаи X-сцепленной ИН (X-linked intellectual disability, XLID) приходится около 10–15 % всех наследственных случаев заболевания у мужчин (Толмачева и др., 2022). На сегодняшний день описано 114 форм XLID и 172 гена, варианты в которых могут способствовать развитию XLID (по данным Greenwood Genetic Center, X-Linked Intellectual Disability) (Tolmacheva et al., 2025). При этом на долю хромосомных микроструктурных перестроек при XLID приходится примерно 5 % случаев (Bauters et al., 2008).

В обследованной нами семье у двух братьев 7 и 8 лет выявлена дупликация Xq28 размером 439.6 т. п. н., затрагивающая восемь генов (*F8*, *MTCP1*, *BRCC3*, *VBPI*, *RAB39B*, *CLIC2*, *FUNDC2*, *CMC4*). Дупликация унаследована детьми от здоровой матери.

Область рассматриваемой хромосомной микроперестройки перекрывается с областью синдрома дупликации Xq28 (OMIM 300815). Синдром дупликации Xq28 – X-сцепленное заболевание, приводящее к ИН, характеризующееся различной степенью когнитивных нарушений (обычно более выраженных у мужчин), широким спектром нейроповеденческих аномалий и различными лицевыми дисморфиями (El-Hattab et al., 2011, 2015; Lannoy et al., 2013; Vanmarsenille et al., 2014; Воинова и др., 2015; Ballout et al., 2021). Основные симптомы, описанные у пациентов с данным синдромом, перечислены в таблице. Редкие случаи дупликации возникают *de novo*. В большинстве случаев большие мальчики наследуют дистальную дупликацию длинного плеча хромосомы X от своих матерей. Матери, являясь гетерозиготными носителями, часто не имеют явных клинических признаков заболевания благодаря неслучайной инактивации X-хромосомы (Amos-Landgraf

et al., 2006; Лавров и др., 2016; Толмачева и др., 2022). Иногда у матерей могут наблюдаться тревожно-депрессивные расстройства, специфические черты личности, недоразвитие речи, а также судороги. В обследованной нами семье у матери, носительницы дупликации Xq28, было обнаружено 88 % смещение инактивации X-хромосомы, что, вероятнее всего, объясняет отсутствие у нее клинических признаков ИН.

Сегмент Xq28 представляет особый интерес, поскольку он содержит множество низкокопийных повторов (low copy repeats, LCR), расположенных в непосредственной близости друг от друга, что делает этот регион склонным к неаллельной гомологичной рекомбинации, которая может привести к формированию гамет с реципрокными хромосомными микроделециями и микродупликациями (Vandewalle et al., 2009). Наиболее часто дуплицированная область включает ген метил-СрG-связывающего белка 2 (*MECP2*) с минимальным размером дупликации 0.2 млн п. н. У пациентов с дупликацией *MECP2* наблюдаются тяжелая форма ИН, некупируемые судороги и рецидивирующие инфекции. Дупликации в соседних теломерных областях, которые включают ген ингибитора диссоциации GDP 1 (*GDI1*) и ген gas-ассоциированного белка *RAB39B* (*RAB39B*), независимо связаны с ИН (Толмачева и др., 2022). Тяжесть клинических признаков у пациентов с дупликациями, затрагивающими ген *GDI1*, коррелирует с числом копий данного гена (Vandewalle et al., 2009). Следует отметить, что в описанном нами случае дуплицированный регион не захватывал гены *MECP2* и *GDI1*, но включал ген *RAB39B*. Предполагается, что когнитивные и другие нейropsychические проявления, наблюдаемые у лиц с синдромом дупликации Xq28, могут быть результатом повышенных доз *CLIC2* и *RAB39B*, что основано на последовательном обнаружении обоих локусов в пределах наименьшей области перекрытия между дуплицированными сегментами всех обнаруженных на сегодняшний день пораженных лиц (Andersen et al., 2014; El-Hattab et al., 2015).

CLIC2 кодирует внутриклеточный трансмембранный белок хлоридного канала 2 – *CLIC2*, присутствующий в клетках сердца и скелетных мышц, и функционирует как регулятор кальциевого гомеостаза в кардиомиоцитах посредством взаимодействия с сердечным рианодинным рецептором (RyR2) (Board et al., 2004; Meng et al., 2009). Патогенные миссенс-варианты в гене *CLIC2* приводят к особой форме синдрома ИН, сцепленной с X-хромосомой (XLID 32, OMIM 300886) (Takano et al., 2012). Клинические проявления XLID 32 перечислены в таблице. Однако вклад дупликации гена *CLIC2* в развитие клинических признаков ИН остается неопределенным. Количественный анализ экспрессии гена *CLIC2* указывает на отсутствие существенной дозочувствительности (Vanmarsenille et al., 2014).

Другим кандидатным геном, который предположительно связан с развитием клинических признаков ИН, является ген *RAB39B*, кодирующий внутриклеточный сигнальный белок семейства Rab-GTPаз, который играет ключевую роль в регуляции работы рецептора глутамата AMPA (GluA2), способствует синаптогенезу и разветвлению нейронов (Mignogna et al., 2015). Патогенные варианты в

Сравнение клинических особенностей у пациентов в обследуемой семье с данными из литературы

Симптомы	Синдром дупликации Xq28 ^a	XLID 32 ^b	XLID 72 ^c	Пациент А.	Пациент И.
Нарушения нейropsychического развития					
Интеллектуальная недостаточность	16/19	4/5	14/14	+	+
Синдром дефицита внимания и гиперактивности	6/19	–	5/14	+	+
Агрессия и раздражительность	6/19	–	1/14	+	–
Расстройство аутистического спектра	2/19		3/14	–	–
Задержка речевого развития	–	1/5	6/14	+	+
Общая задержка развития	–	2/5	4/14	–	–
Судороги	–	4/5	3/14	–	–
Депрессия, биполярное расстройство, шизофрения	3/19	–	–	–	–
Нарушение сна	3/19	–	–	+	–
Сердечно-сосудистые отклонения	–	2/5	–	–	–
Рецидивирующие синопульмональные инфекции					
Отит	8/19	–	–	–	–
Пневмония	4/19	1/5	–	–	–
Инфекции верхних дыхательных путей	2/19	–	–	–	–
Атопические состояния					
Астма	6/19	–	–	–	–
Аллергический ринит	5/19	–	–	–	–
Экзема	2/19	–	–	–	–
Антропометрические отклонения					
Ожирение	5/19	–	1/14	–	–
Высокий рост	3/19	–	–	–	–
Микроцефалия	1/19	–	–	+	–
Долихоцефалия	–	–	2/14	–	–
Макроцефалия	–	–	6/14	–	+
Аномалии конечностей и/или пальцев					
Клинодактилия	2/19	–	–	–	–
Преаксиальная полидактилия	1/19	–	–	–	–
Вальгусная деформация стопы	1/19	–	–	+	+
Дисморфические черты лица					
Высокий лоб	11/19	–	–	–	–
Нависающие верхние веки	8/19	–	–	–	–
Широкая переносица	8/19	–	–	–	–
Толстая нижняя губа	5/19	–	–	–	–
Вытянутое лицо	4/19	–	3/14	–	–
Большие уши	4/19	4/5	5/14	–	–

Примечание. ^a В соответствии с (El-Hattab et al., 2011, 2015; Lannoy et al., 2013; Vanmarsenille et al., 2014; Ballout et al., 2021). ^b В соответствии с (Witham et al., 2011; Takano et al., 2012). ^c В соответствии с (Russo et al., 2000; Giannandrea et al., 2010).

гене *RAB39B* приводят к развитию ИИ – XLID 72 (OMIM 300271) и синдрому Вайсмана (OMIM 311510). В таблице представлены клинические проявления XLID 72. Патогенные варианты с потерей функции *RAB39B* также были связаны с ранним началом болезни Паркинсона (Wilson et al., 2014; Lesage et al., 2015). У четырех мужчин с дупликацией *RAB39B* были выявлены ИИ и расстройства поведения (Vanmarsenille et al., 2014). Кроме того, сверхэкспрессия

гена *RAB39B* в первичных нейронах гиппокампа мышей приводила к нарушению развития нейронов и синаптической дисфункции (Vanmarsenille et al., 2014). Также у мышей со сверхэкспрессией гена *RAB39B* наблюдались определенные нарушения интеллекта и поведения: нарушения способности к распознаванию и кратковременной рабочей памяти, аутистические расстройства (Wang Z. et al., 2023).

Вопрос о патогенетической значимости рассматриваемой дупликации до сих пор остается открытым из-за небольшого числа опубликованных и представленных в базах данных случаев. Показано, что ген *RAB39B* у человека является дозозависимым, но доказана только его гаплонедостаточность (ClinGen DS, <https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-dosage/RAB39B>). В связи с этим, согласно программе для определения патогенетической значимости CNV (AutoCNV), дупликация Xq28, включающая ген *RAB39B*, оценивается как вариант с неопределенной клинической значимостью (балл равен 0). Однако, учитывая сегрегацию наследуемой перестройки в семье, в программе AutoCNV следует выбрать пункт 5D («CNV связана с определенным фенотипом, наблюдаемым в семье пациента»), что дает балл, равный 0.45. Асимметричная инактивация X у матери-носительницы данного варианта составляет 88 %, что добавляет еще 0.65 балла (Tolmacheva et al., 2025). Таким образом, суммарный балл для этой CNV составляет 1.1, что позволяет интерпретировать вариант как патогенный.

При сопоставлении клинических проявлений в обследуемой семье с данными литературы нами выявлены общие симптомы, характерные и для синдрома дупликации Xq28, и для XLID 32 или XLID 72, такие как ИН с нарушением речевого развития, синдромом дефицита внимания и гиперактивности. У обоих мальчиков наблюдается вальгусная деформация стопы, что было ранее описано как редкое проявление при синдроме дупликации Xq28. У старшего брата наблюдаются нарушения сна, что тоже характерно для пациентов с синдромом дупликации Xq28. При этом у младшего брата есть симптомы, не описанные ранее при вышеуказанных заболеваниях, а именно деформация грудной клетки и энурез.

Заключение

Сопоставляя полученные нами результаты молекулярно-цитогенетического анализа и анамнез пациентов с имеющимися в литературе сведениями, мы выявили общие клинико-фенотипические признаки (такие как ИН в сочетании с другими психическими нарушениями, а также аномалии конечностей) у наблюдаемых нами мальчиков с дупликацией региона Xq28 и ранее описанных пациентов с аналогичной дупликацией, а также пациентов с ИН, ассоциированной с вариантами в генах *CLIC2* (XLID 32) и *RAB39B* (XLID 72). При анализе данных полноэкзомного секвенирования патогенных или вероятно патогенных вариантов, которые могли бы объяснить клиническую картину, не обнаружено. Выявленный вариант дупликации Xq28 размером 439.6 т. п. н. затрагивает восемь генов (*F8*, *MTCP1*, *BRCC3*, *VBPI*, *RAB39B*, *CLIC2*, *FUNDC2*, *CMC4*). Для исследованной CNV сумма баллов по классификатору ACMG, с учетом смещения инактивации X-хромосомы, составляет 1.1. По совокупности полученных результатов этот вариант можно интерпретировать как патогенный, который может быть причиной клинических симптомов у пациентов. Суммируя анализ имеющихся в литературе клинических случаев, мы предполагаем, что когнитивные нарушения обусловлены повышением уровня экспрессии гена *RAB39B* вследствие нарушения копияности данного региона.

Список литературы / References

- Воинова В.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Колотий А.Д., Давыдова Ю.И., Демидова И.А., Новиков П.В., Юров И.Ю. Клинико-генетические характеристики синдрома микродупликации длинного плеча хромосомы X, включающей ген *MECP2*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(10):10-16. doi 10.17116/jnevro201511510110-16
- [Voinova V.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kolotiy A.D., Davydova Y.I., Demidova I.A., Novikov P.V., Iourov I.Y. Clinical and genetic characteristics of the X chromosome distal long arm microduplications encompassing the *MECP2* gene. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(10):10-16. doi 10.17116/jnevro201511510110-16 (in Russian)]
- Лавров А.В., Банников А.В., Чаушева А.И., Дадали Е.Л. Генетика умственной отсталости. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(6):13-20. doi 10.21508/1027-4065-2016-61-6-13-20
- [Lavrov A.V., Bannikov A.V., Chausheva A.I., Dadali E.L. Genetics of mental retardation. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* = *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(6):13-20. doi 10.21508/1027-4065-2016-61-6-13-20 (in Russian)]
- Лебедев И.Н., Шилова Н.В., Юров И.Ю., Малышева О.В., Твеленева А.А., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Толмачева Е.Н., Кашеварова А.А. Рекомендации Российского общества медицинских генетиков по хромосомному микроматричному анализу. *Медицинская генетика*. 2023;22(10):3-47. doi 10.25557/2073-7998.2023.10.3-47
- [Lebedev I.N., Shilova N.V., Iourov I.Yu., Malysheva O.V., Tveleneva A.A., Minzhenkova M.E., Markova Zh.G., Tolmacheva E.N., Kashevarova A.A. Guidelines of the Russian Society of Medical Geneticists for chromosomal microarray analysis. *Meditinskaya Genetika* = *Medical Genetics*. 2023;22(10):3-47. doi 10.25557/2073-7998.2023.10.3-47 (in Russian)]
- Толмачева Е.Н., Фонова Е.А., Лебедев И.Н. X-сцепленные CNV в патогенетике интеллектуальных расстройств. *Генетика*. 2022;58(10):1138-1154. doi 10.31857/S0016675822100095
- [Tolmacheva E.N., Fonova E.A., Lebedev I.N. X-linked CNV in pathogenesis of intellectual disability. *Russ J Genet*. 2022;58(10):1193-1207. doi 10.1134/S102279542210009X]
- Умственная отсталость у детей [Электронный ресурс]. Рубрикатор клинических рекомендаций. Общественная организация «Российское общество психиатров», 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/676_2. Источник: <https://algom.ru>
- [Mental retardation in children: Rubricator for clinical recommendations. Russian Society of Psychiatrists. 2024. Available at https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/676_2]
- Федотов Д.А., Кашеварова А.А., Лебедев И.Н. CNV у пациентов с нарушениями психомоторного развития: метаанализ. *Генетика*. 2024;60(5):26-41. doi 10.31857/S0016675824050026
- [Fedotov D.A., Kashevarova A.A., Lebedev I.N. CNVs in patients with neurodevelopmental disorders: meta-analysis. *Russ J Genet*. 2024;60(5):572-587. doi 10.1134/S1022795424700066]
- Amos-Landgraf J.M., Cottle A., Plenge R.M., Friez M., Schwartz C.E., Longshore J., Willard H.F. X chromosome-inactivation patterns of 1,005 phenotypically unaffected females. *Am J Hum Genet*. 2006;79(3):493-499. doi 10.1086/507565
- Andersen E.F., Baldwin E.E., Ellingwood S., Smith R., Lamb A.N. Xq28 duplication overlapping the *int22h-1/int22h-2* region and including *RAB39B* and *CLIC2* in a family with intellectual and developmental disability. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(7):1795-1801. doi 10.1002/AJMG.A.36524
- Andrews S. A quality control tool for high throughput sequence data. 2020. Accessed: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
- Ballout R.A., El-Hattab A.W., Schaaf C.P., Cheung S.W. Xq28 duplication syndrome, *int22h1/int22h2* mediated. *GeneReviews*®. 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349624/>

- Bauters M., Weuts A., Vandewalle J., Nevelsteen J., Marynen P., Van Esch H., Froyen G. Detection and validation of copy number variation in X-linked mental retardation. *Cytogenet Genome Res.* 2008; 123(1-4):44-53. doi 10.1159/000184691
- Board P.G., Coggan M., Watson S., Gage P.W., Dulhunty A.F. CLIC-2 modulates cardiac ryanodine receptor Ca²⁺ release channels. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36(8):1599-1612. doi 10.1016/j.biocel.2004.01.026
- Brandt T., Sack L.M., Arjona D., Tan D., Mei H., Cui H., Gao H., ... Vincent L.M., Reavey C., Lai A., Richard G., Meck J.M. Adapting ACMG/AMP sequence variant classification guidelines for single-gene copy number variants. *Genet Med.* 2020;22(2):336-344. doi 10.1038/S41436-019-0655-2
- El-Hattab A.W., Fang P., Jin W., Hughes J.R., Gibson J.B., Patel G.S., Grange D.K., Manwaring L.P., Patel A., Stankiewicz P., Cheung S.W. *Int22h-1/int22h-2*-mediated Xq28 rearrangements: intellectual disability associated with duplications and in utero male lethality with deletions. *J Med Genet.* 2011;48(12):840-850. doi 10.1136/jmedgenet-2011-100125
- El-Hattab A.W., Schaaf C.P., Fang P., Roeder E., Kimonis V.E., Church J.A., Patel A., Cheung S.W. Clinical characterization of *int22h1/int22h2*-mediated Xq28 duplication/deletion: new cases and literature review. *BMC Med Genet.* 2015;16:12. doi 10.1186/S12881-015-0157-2
- Giannandrea M., Bianchi V., Mignogna M.L., Sirri A., Carrabino S., D'Elia E., Vecellio M., ... Geetz J., Van Esch H., Raynaud M., Chelly J., D'Adamo P. Mutations in the small GTPase gene RAB39B are responsible for X-linked mental retardation associated with autism, epilepsy, and macrocephaly. *Am J Hum Genet.* 2010; 86(2):185-195. doi 10.1016/j.ajhg.2010.01.011
- Iyer J., Girirajan S. Gene discovery and functional assessment of rare copy-number variants in neurodevelopmental disorders. *Brief Funct Genomics.* 2015;14(5):315-328. doi 10.1093/bfpg/eltv018
- Kearney H.M., Thorland E.C., Brown K.K., Quintero-Rivera F., South S.T. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med.* 2011;13(7):680-685. doi 10.1097/GIM.0b013e3182217a3a
- Lannoy N., Grisart B., Eeckhoudt S., Verellen-Dumoulin C., Lambert C., Vikkula M., Hermans C. Intron 22 homologous regions are implicated in exons 1–22 duplications of the *F8* gene. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(9):970-976. doi 10.1038/ejhg.2012.275
- Lesage S., Bras J., Cormier-Dequaire F., Condroyer C., Nicolas A., Darwent L., Guerreiro R., ... Hardy J., Tison F., Singleton A., Brice A.; French Parkinson's Disease Genetics Study Group (PDG) and the International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC). Loss-of-function mutations in *RAB39B* are associated with typical early-onset Parkinson disease. *Neurol Genet.* 2015;1(1):e9. doi 10.1212/NXG.0000000000000009
- McKenna A., Hanna M., Banks E., Sivachenko A., Cibulskis K., Kernytsky A., Garimella K., Altshuler D., Gabriel S., Daly M., DePristo M.A. The genome analysis toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res.* 2010;20(9):1297-1303. doi 10.1101/GR.107524.110
- Meng X., Wang G., Viero C., Wang Q., Mi W., Su X.D., Wagenknecht T., Williams A.J., Liu Z., Yin C.C. CLIC2-RyR1 interaction and structural characterization by cryo-electron microscopy. *J Mol Biol.* 2009;387(2):320-334. doi 10.1016/J.JMB.2009.01.059
- Mignogna M.L., Giannandrea M., Gurgone A., Fanelli F., Raimondi F., Mapelli L., Bassani S., ... Passafaro M., Gatti S., Esteban J.A., Hugarin R., D'Adamo P. The intellectual disability protein RAB39B selectively regulates GluA2 trafficking to determine synaptic AMPAR composition. *Nat Commun.* 2015;6:6504. doi 10.1038/ncomms7504
- OMIM: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <http://www.omim.org/>
- Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424. doi 10.1038/GIM.2015.30
- Riggs E.R., Andersen E.F., Cherry A.M., Kantarci S., Kearney H., Patel A., Raca G., Ritter D.I., South S.T., Thorland E.C., Pineda-Alvarez D., Aradhya S., Martin C.L. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med.* 2020;22(2):245-257. doi 10.1038/S41436-019-0686-8
- Russo S., Cogliati F., Cavalleri F., Cassitto M.G., Giglioli R., Toniolo D., Casari G., Larizza L. Mapping to distal Xq28 of nonspecific X-linked mental retardation MRX72: linkage analysis and clinical findings in a three-generation Sardinian family. *Am J Med Genet.* 2000;94(5): 376-382. doi 10.1002/1096-8628(20001023)94:5<376::aid-ajmg6>3.0.co;2-a
- Schalock R.L., Luckasson R., Tassé M.J. An overview of intellectual disability: definition, diagnosis, classification, and systems of supports (12th ed.). *Am J Intellect Dev Disabil.* 2021;126(6):439-442. doi 10.1135/1944-7558-126.6.439
- Takano K., Liu D., Tarpey P., Gallant E., Lam A., Witham S., Alexov E., Chaubey A., Stevenson R.E., Schwartz C.E., Board P.G., Dulhunty A.F. An X-linked channelopathy with cardiomegaly due to a *CLIC2* mutation enhancing ryanodine receptor channel activity. *Hum Mol Genet.* 2012;21(20):4497-4507. doi 10.1093/hmg/ddS292
- Tolmacheva E.N., Kashevarova A.A., Fonova E.A., Salyukova O.A., Seitova G.N., Nazarenko L.P., Agafonova A.A., ... Vovk S.L., Fedotov D.A., Vasilyeva O.Y., Skryabin N.A., Lebedev I.N. Prevalence of CNVs on the X chromosome in patients with neurodevelopmental disorders. *Mol Cytogenet.* 2025;18(1):3. doi 10.1186/s13039-025-00703-w
- Vandewalle J., Van Esch H., Govaerts K., Verbeeck J., Zweier C., Madrigal I., Mila M., ... Spaich C., Rauch A., Fryns J.P., Marynen P., Froyen G. Dosage-dependent severity of the phenotype in patients with mental retardation due to a recurrent copy-number gain at Xq28 mediated by an unusual recombination. *Am J Hum Genet.* 2009;85(6):809-822. doi 10.1016/j.ajhg.2009.10.019
- Vanmarsenille L., Giannandrea M., Fieremans N., Verbeeck J., Belet S., Raynaud M., Vogels A., Männik K., Öunap K., Jacqueline V., Briault S., Van Esch H., D'Adamo P., Froyen G. Increased dosage of RAB39B affects neuronal development and could explain the cognitive impairment in male patients with distal Xq28 copy number gains. *Hum Mutat.* 2014;35(3):377-383. doi 10.1002/humu.22497
- Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(16):e164. doi 10.1093/nar/gkq603
- Wang Z., Niu M., Zheng N., Meng J., Jiang Y., Yang D., Yao P., Yao T., Luo H., Xu H., Ge Y., Zhang Y.W., Zhang X. Increased level of RAB39B leads to neuronal dysfunction and behavioural changes in mice. *J Cell Mol Med.* 2023;27(9):1214-1226. doi 10.1111/jcmm.17704
- Wilson G.R., Sim J.C.H., McLean C., Giannandrea M., Galea C.A., Riseley J.R., Stephenson S.E.M., ... Kalscheuer V.M., D'Adamo P., Bahlo M., Amor D.J., Lockhart P.J. Mutations in *RAB39B* cause X-linked intellectual disability and early-onset Parkinson disease with α -synuclein pathology. *Am J Hum Genet.* 2014;95(6):729-735. doi 10.1016/j.ajhg.2014.10.015
- Witham S., Takano K., Schwartz C., Alexov E. A missense mutation in *CLIC2* associated with intellectual disability is predicted by *in silico* modeling to affect protein stability and dynamics. *Proteins.* 2011;79(8):2444-2454. doi 10.1002/prot.23065

doi 10.18699/vjgb-25-70

Семейный случай интерстициальной делеции короткого плеча хромосомы 6p22.3-p24.3 у близнецов с грубой задержкой психо-речевого развития

Г.Д. Москвитин ^{1, 2}, Д.Б. Кочкина ^{1, 2}, Е.Е. Гуринова¹, Д.А. Федотов ³, Л.В. Бекенева ^{1, 2}, А.А. Кашеварова ³, А.А. Сухомясова ¹, И.Н. Лебедев ³, Н.Р. Максимова ¹

¹ Северо-восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

² Государственное автономное учреждение Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева», Якутск, Россия

³ Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

✉ Moskvitin.gavriil@mail.ru

Аннотация. Интерстициальные делеции короткого плеча хромосомы 6 встречаются еще реже, чем дистальные делеции 6p24-pter с частотой 1:1 000 000 (по данным MalaCards, <https://www.malacards.org/>), и ассоциируются с задержками развития, расстройствами аутистического спектра, врожденными аномалиями, а также дисморфическими особенностями. Цель нашего исследования заключалась в поиске хромосомной патологии у близнецов из якутской семьи с грубой задержкой психо-речевого развития, умственной отсталостью в сочетании с дисморфиями и врожденными аномалиями. В этой работе мы сообщаем о двух новых пациентах – монозиготных близнецах из одной якутской семьи, которым была проведена микроматричная сравнительная геномная гибридизация (aCGH). В результате диагностики обнаружена редкая интерстициальная делеция в регионе 6p22.3-p24.3 размером 7.5 Мб, которая ретроспективно была подтверждена анализом GTG – дифференциального окрашивания хромосом. По данным цитогенетического исследования, кариотипы родителей были нормальными, что говорит о *de novo* структурной хромосомной перестройке у пациентов. Также мы выполнили сравнительный фенотипический анализ этих близнецов между собой и с другими ранее описанными в литературе пациентами, у которых были найдены перекрывающиеся делеции в регионе 6p22-p24. Кроме того, проведены обзор литературы и анализ геномного состава делетированного региона 6p22.3-p24.3 с обсуждением корреляции генотип-фенотип. По результатам фенотипического анализа выявлены как общие, так и различные стигмы дизморфогенеза, такие как краниофациальные дисморфии, деформации ушных раковин и отклонения в развитии верхних и нижних конечностей, часто упоминаемые в литературе. Однако в проанализированных данных как в литературе, так и в наших наблюдениях у всех пациентов отсутствовал общий делетированный регион в области 6p22-p24, что создает трудности в установлении точного диагноза. Полученные результаты указывают на сложность однозначного определения минимально перекрывающегося региона, ответственного за наблюдаемые фенотипические и поведенческие особенности, и на важность последовательного и многоуровневого подхода к диагностике грубой задержки психо-речевого развития.

Ключевые слова: интерстициальная делеция 6p22.3-p24.3; интеллектуальные расстройства; задержка психо-речевого развития; расстройство аутистического спектра; микроматричная сравнительная геномная гибридизация

Для цитирования: Москвитин Г.Д., Кочкина Д.Б., Гуринова Е.Е., Федотов Д.А., Бекенева Л.В., Кашеварова А.А., Сухомясова А.Л., Лебедев И.Н., Максимова Н.Р. Семейный случай интерстициальной делеции короткого плеча хромосомы 6p22.3-p24.3 у близнецов с грубой задержкой психо-речевого развития. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(5):644-651. doi 10.18699/vjgb-25-70

Финансирование. Хромосомный микроматричный анализ выполнен при поддержке гранта РНФ № 21-65-00017, <https://rscf.ru/en/project/21-65-00017/>

Клинико-генеалогические и цитогенетические исследования пациентов проведены за счет ГЗ МО и науки РФ № FSRG-2024-0001 «Геномика Арктики: диагностика, профилактика и лечение».

Благодарности. В работе использовано оборудование Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» (Томский НИМЦ). Благодарим коллег из ГАУ РС(Я) «РБН¹-НЦМ им. М.Е. Николаева» и семью за помощь в сборе клинических и инструментальных данных.

A familial case of interstitial deletion of the short arm of chromosome 6p22.3-p24.3 in twins with severe delay in psychomotor and speech development

G.D. Moskvitin ^{1, 2}, D.B. Kochkina ^{1, 2}, E.E. Gurinova¹, D.A. Fedotov ³, L.V. Bekenieva ^{1, 2}, A.A. Kashevarova ³, A.L. Sukhomyasova ¹, I.N. Lebedev ³, N.R. Maximova ¹

¹ M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

² M.E. Nikolaev Republic Hospital No. 1 – National Center of Medicine, Yakutsk, Russia

³ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

✉ Moskvitin.gavrill@mail.ru

Abstract. Interstitial deletions of the short arm of chromosome 6 are even rarer than distal deletions of 6p24-pter, with an incidence rate of 1:1,000,000 (according to MalaCards, <https://www.malacards.org/>). These deletions are associated with developmental delays, autism spectrum disorders, congenital anomalies, and dysmorphic features. The objective of our study was to identify chromosomal abnormalities in twins from a Yakut family exhibiting severe psycho-speech developmental delays, intellectual disability combined with dysmorphisms, and congenital anomalies. In this paper, two new cases involving monozygotic twins from a Yakut family, who underwent array comparative genomic hybridization (aCGH), were reported. The diagnostic results revealed a rare interstitial deletion in the region 6p22.3-p24.3, measuring 7.5 Mb, which was subsequently confirmed using a conventional cytogenetics (GTG-banding) method. According to the cytogenetic analysis, the karyotypes of the parents were normal, indicating a *de novo* structural chromosomal rearrangement in the patients. Additionally, a comparative phenotypic analysis of these twins with each other and with other previously reported patients was performed; they were found to have overlapping deletions in the 6p22-p24 region. Furthermore, a literature review and an analysis of the gene content of the deleted region 6p22.3-p24.3 were conducted, and so was a discussion of the genotype-phenotype correlation. The results of the phenotypic analysis revealed both common and distinct dysmorphogenic features, including craniofacial dysmorphisms, deformities of the auricles, and abnormalities in the development of the upper and lower limbs, which are often mentioned in the literature. However, the analyzed data, both from the literature and our observations, showed that all patients lacked a common deleted region in the 6p22-p24 area, creating challenges in establishing an accurate diagnosis. The findings indicate the complexity of defining the minimally overlapping region responsible for the observed phenotypic and behavioral traits and highlight the importance of a systematic and multi-level approach to diagnosing severe psycho-speech developmental delays.

Key words: interstitial deletion 6p22.3-p24.3; intellectual disorders; psychomotor and speech delay; autism spectrum disorder; microarray comparative genomic hybridization

For citation: Moskvitin G.D., Kochkina D.B., Gurinova E.E., Fedotov D.A., Bekenieva L.V., Kashevarova A.A., Sukhomiasova A.L., Lebedev I.N., Maximova N.R. A familial case of interstitial deletion of the short arm of chromosome 6p22.3-p24.3 in twins with severe delay in psychomotor and speech development. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektzii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(5):644-651. doi 10.18699/vjgb-25-70

Введение

Частота интеллектуальных расстройств (ИР) в мире составляет 2–3 % (McKenzie et al., 2016); 1–3 % детей имеют задержку психомоторного развития в сочетании с дисморфиями и врожденными аномалиями (Shaffer, 2005). Известно, что доля детей-инвалидов вследствие психических расстройств и расстройств поведения в России достигает 31 % (Фрейзе и др., 2025). На долю генетических факторов причин интеллектуальных нарушений приходится 17–47 % (Moeschler, Shevell, 2006). Анеуплоидии, крупные делеции и дупликации, несбалансированные хромосомные транслокации встречаются у 30–35 % пациентов с интеллектуальными нарушениями и, как правило, лежат в основе синдромальных форм нарушения интеллекта (Willemsen, Kleefstra, 2014).

Делеции, затрагивающие дистальную часть короткого плеча хромосомы 6, встречаются относительно редко. По данным сайта MalaCards (<https://www.malacards.org/>), частота синдрома делеции хромосомы 6p24-pter в популяции составляет менее 1 на 1 000 000 человек. Дистальные делеции 6p24-pter связаны с задержкой развития, пороками развития головного мозга (включая порок Денди-Уокера, MIM 220200), аномалиями передней камеры глаза, потерей слуха, аномалиями уха, микрогнатией и пороками сердца (Mirza et al., 2004). Пациенты с более крупными делециями 6p23-pter также имеют микроцефалию, аномалии половых органов, нарушения речи и задержку моторного развития (Plaja et al., 1994; Celestino-Soper et al., 2012). Интерстициальные делеции 6p22-p24 регистрируются еще реже и обычно связаны с задержкой психомоторного

развития и роста, гипотонией, а также с рядом врожденных аномалий, включая гидроцефалию, микроцефалию, структурные аномалии глаз, гипертелоризм, низко посаженные и деформированные уши, аномалии носа, микрогнатию, аномалии неба, короткую шею со складками на коже, пороки сердца, почек и стоп, аномальные гениталии и аномальные пальцы с гипоплазией ногтей (Plaja et al., 1994; Mirza et al., 2004; Celestino-Soper et al., 2012).

В литературе имеются два сообщения об интерстициальной делеции на хромосоме 6p22.3-p.24.3. В одном из них показано, как с помощью микроматричной сравнительной геномной гибридизации (aCGH) выявлена делеция размером ~5.4 Мб на хромосоме 6p22.3-p23 у 15-летнего пациента с интеллектуальным нарушением и расстройством аутистического спектра (РАС) (Celestino-Soper et al., 2012). Авторы предполагают, что причина задержки развития и РАС связана с делецией генов *ATXN1*, *DTNBPI*, *JARID2* и *NHLRC1*. В этой же статье описано еще 17 пациентов, имеющих перекрывающиеся интерстициальные делеции в хромосоме 6p22-p24. У большинства пациентов наблюдались неврологические или поведенческие отклонения, включая задержку развития и речи, РАС, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), повторяющиеся движения и различные дисморфические черты лица.

Описан также редкий случай интерстициальной делеции на коротком плече 6-й хромосомы у плода со множественными пороками развития, выявленный пренатально стандартным цитогенетическим методом амниотической жидкости на 26-й неделе беременности. После прерыва-

ния беременности исследователи с помощью флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) с использованием полнохромосомного зонда для хромосомы 6 и субтеломерных зондов бр и бq исключили возможность инсерции материала хромосомы 6 в какую-либо другую хромосому. Далее было проведено молекулярное кариотипирование методом aCGH, в результате которого обнаружена редкая *de novo* интерстициальная делеция 6p22.3-p24.3 (Colmant et al., 2009).

В настоящей работе описаны два новых пациента – близнецы из одной якутской семьи, у которых выявлена редкая *de novo* интерстициальная делеция в регионе 6p22.3-p24.3 размером 7.5 Мб. На основании анализа наших собственных данных, а также опубликованных данных мы выполнили сравнительный фенотипический анализ этих близнецов между собой и с другими пациентами, имеющими перекрывающиеся делеции в регионе 6p22-p24. Проведены обзор литературы и анализ геномного состава с обсуждением корреляций генотип-фенотип.

Цель нашего исследования заключалась в поиске хромосомной патологии у близнецов из якутской семьи, у которых имеются грубая задержка психо-речевого развития и умственная отсталость.

Материалы и методы

Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (протокол № 15 от 28.02.2023). Получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании, подписанное родителями участников исследования.

Клинико-генеалогические и цитогенетические исследования данной семьи проводили на базе Медико-генетического центра ГАУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева» с использованием ресурсов биобанка «Банк ДНК врожденной и наследственной патологии и популяций Республики Саха (Якутия)».

Цитогенетическое исследование (кариотипирование) выполнено на лимфоцитах периферической крови пациентов с использованием GTG-дифференциального окрашивания хромосом на уровне 550 бэндов по общепринятым протоколам под световым микроскопом.

Микроматричная сравнительная геномная гибридизация (aCGH) осуществлена с применением микроматрицы SurePrint G3 Human CGH 8 × 60K (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, США) в соответствии с рекомендациями производителя на базе НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. Мечение и гибридизация ДНК пациента и референтной ДНК (Human Reference DNA, Agilent Technologies) выполнены с использованием протоколов ферментативной метки и гибридизации (v. 7.5, Agilent Technologies). Изображения матрицы получены с помощью сканера микроматриц Agilent SureScan (Agilent Technologies). Данные проанализированы с применением программного обеспечения CytoGenomics (v. 5.3.0.14) (Agilent Technologies) и общедоступных баз данных геномных вариантов: (DGV) (<http://projects.tcag.ca/variation>), MIM (<https://omim.org/>), DECIPHER (<https://www.deciphergenomics.org/>) ClinView Analytics (<https://clinical-intelligence.org/services/clinview-analytics/>). Анализ результатов aCGH проводился в соответствии с рекомендациями

Американской коллегии медицинской генетики и геномики (ACMG) (Riggs et al., 2020) и Российского общества медицинских генетиков (Лебедев и др., 2023).

Результаты

Пациенты – мальчики семи лет из якутской семьи – состоят на диспансерном учете в Медико-генетическом центре ГАУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева» с 2021 г. с 4-летнего возраста с диагнозом «резидуально-органическое поражение ЦНС с грубой задержкой психического развития. Общее недоразвитие речи 1-го уровня. Детский церебральный паралич, смешанный тетрапарез».

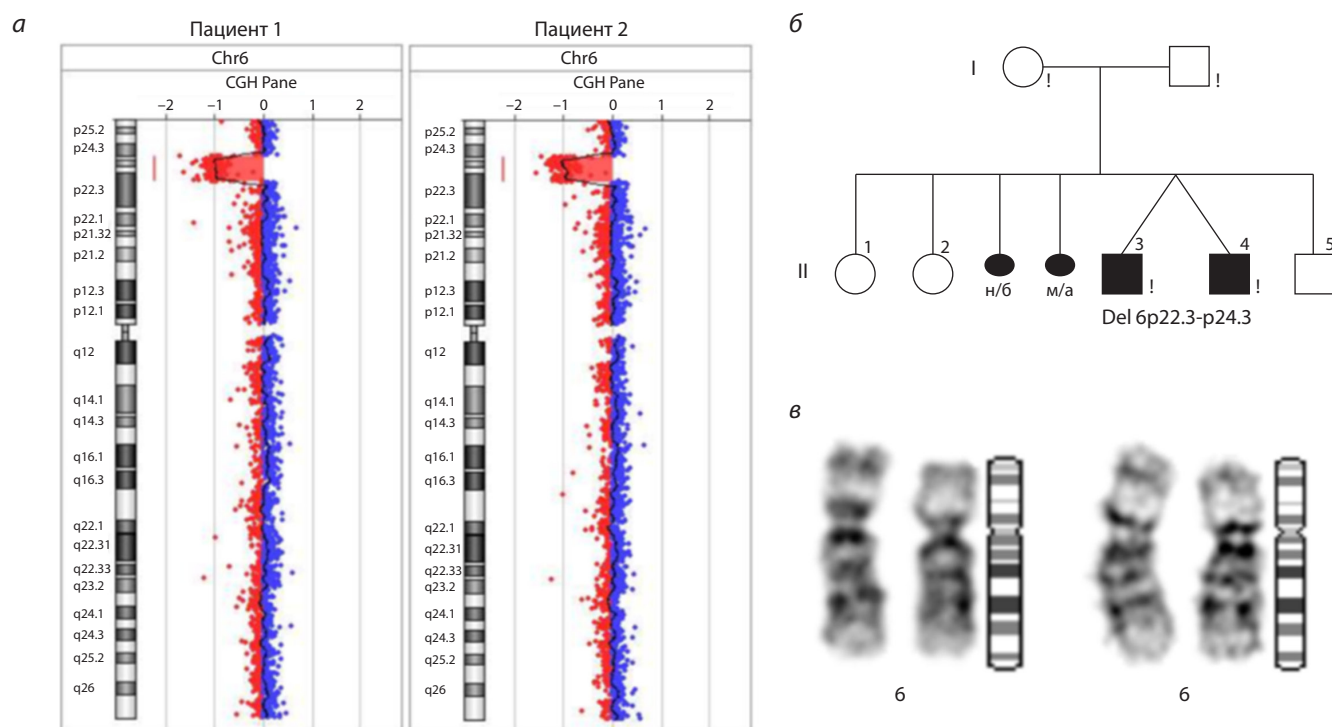
Из анамнеза известно, что ранее семья обратилась в Медико-генетический центр на 30-й неделе беременности в связи с вынашиванием монохориальной диамниотической двойни. На ультразвуковом исследовании плодов выявили ряд изменений: у плода № 1 наблюдался отек вартонова студня, а также имелось гидроцеле; у плода № 2 зафиксировали многоводие и врожденный порок сердца, включающий дефект межжелудочковой перегородки и, возможно, аортальный дефект, расширение легочной артерии на всем протяжении, узкий перешеек аорты с подозрением на коарктацию аорты. У обоих плодов отмечалась брадикардия.

Акушерско-гинекологический анамнез матери отягощен: первые две беременности завершились родами в срок, третья беременность закончилась самопроизвольным выкидышем на ранних сроках, четвертая была прервана по желанию матери, шестая завершилась родами в срок. Пациенты родились от пятой беременности, протекавшей с угрозой прерывания на ранних сроках (см. рисунок, б). Родоразрешение было проведено посредством кесарева сечения на 36-й неделе гестации. Оценка по шкале Апгар составила 5/7 для обоих детей. Масса тела при рождении у пациентов 1 и 2 была равна 3030 г (перцентиль 25.1; SDS 0.67) и 2845 г (перцентиль 14.0; SDS 1.08) соответственно, рост у обоих пациентов – 50 см (перцентиль 52.4; SDS 0.06).

В аспекте психомоторного развития оба ребенка начали держать голову в 2 месяца, переворачиваться – в 4 и 5 месяцев, первый ребенок начал сидеть в 7–8 месяцев, другой – в 9 месяцев. Дети начали ходить с поддержкой с 1 года, однако в какой-то момент оба начали утрачивать набранные навыки. Самостоятельная ходьба у братьев возобновилась к 2 годам. Помимо прочего, у обоих мальчиков наблюдалась задержка речевого развития, первые слова появились ближе к возрасту 2 лет. Однако после 3-летнего возраста был отмечен регресс в психо-речевом развитии. В настоящее время речь отсутствует. Общаются указательными жестами, мимикой и издают нечленораздельные звуки, при необходимости приводят родных за руку к интересующему предмету.

На основе результатов осмотра и анализа фенотипических данных обоих мальчиков можно выделить как общие характеристики, так и различия в их фенотипических признаках (табл. 1).

У обоих пациентов МРТ головного мозга с ангиографией выявила признаки резидуальной энцефалопатии. Врачом-психиатром на основании осмотра и оценки психического статуса пациентам установлен диагноз «другие



Стандартное и молекулярно-цитогенетическое исследование, родословная исследуемой семьи.

а – профиль aCGH хромосомы 6 у пациентов 1 и 2; б – родословная семьи; н/б – неразвивающаяся беременность; м/а – медицинский аборт; в – G-окрашенные хромосомы 6 у пациентов 1 (слева) и 2 (справа).

органические расстройства поведения и эмоций с интеллектуально-мнестическим снижением и аутистическим поведением».

В результате проведенного анализа методом aCGH обнаружена патогенная делеция в области p24.3-p22.3 хромосомы 6 (arr[GRCh37] 6p24.3p22.3(10514204_17972394) x1; ISCN, 2020) (см. рисунок, а). Данная хромосомная перестройка имеет протяженность 7.5 Мб (м. п. о.) и обнаружена у обоих пациентов (см. рисунок, а). В регионе делеции 6p22.3-p24.3 локализовано 55 генов, среди которых 11 – патогенетически значимы по данным базы MIM (табл. 2).

Стандартное цитогенетическое исследование хромосом осуществлено ретроспективно в Медико-генетическом центре ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ им. М.Е. Николаева». В результате подтверждена интерстициальная делеция 6p22-p24 у обоих пациентов (см. рисунок, в). По данным цитогенетического исследования кариотипы родителей были нормальными, что свидетельствует о *de novo* структурной хромосомной перестройке у пациентов.

Обсуждение

Интерстициальная делеция 6p22.3-p24.3, обнаруженная у якутских пациентов, в определенных регионах перекрывается с ранее описанными интерстициальными делециями в регионе 6p22-p24, представленными в научной литературе, однако имеет различные фенотипические и поведенческие особенности. Поиск в базах данных диагностических лабораторий Medical Genetics Laboratories (MGL, <https://med-gen.ru/en/>) и Signature Genomic Laboratories (SGL, <https://www.bionity.com/en/companies/18667/signature->

[genomic-laboratories-llc.html](https://www.bionity.com/en/companies/18667/signature-genomic-laboratories-llc.html)) и литературных источниках выявил еще 19 перекрывающихся интерстициальных делеций, совпадающих с делецией, обнаруженной у наших пациентов с диагнозом «задержка психо-речевого развития, умственная отсталость и аутоподобное поведение» (табл. 3).

Из 19 пациентов (пациенты 1, 2, 4–7, 9, 11–14, 16, 17) 13 также имели диагноз «РАС» и/или проявления, связанные с РАС, включая задержку развития речи, СДВГ, а также поведенческие отклонения (см. табл. 3) (Tuchman, Rapin, 2002; Goldstein, Schwebach, 2004). Некоторые исследователи предполагают (Celestino-Soper et al., 2012), что часть из следующих генов: *ATXN1*, *JARID2*, *DTNBP1* и *NHLRC1*, может быть ответственна за признаки РАС. В ряде исследований показано, что гомозиготные мыши с нокаутом гена *ATXN1* демонстрируют сходные aberrации с трансгенными мышами модели спинocerebellarной атаксии типа 1 (СЦА1), имеющими полиглутаминовые экспансии (Matilla et al., 1998; Crespo-Barreto et al., 2010). Несмотря на отсутствие атаксических симптомов, характерных для СЦА1, а также прогрессирующей мозжечковой дегенерации у нокаутных мышей, обе модели проявили аномалии в пространственном обучении и памяти, моторном обучении и координации.

Кроме того, были зарегистрированы изменения в экспрессии генов, ассоциированных с функциональной активностью мозжечка (Matilla et al., 1998; Crespo-Barreto et al., 2010). В статье (Colmant et al., 2009), показано, что у плода с делецией 6p22.3-p24.3 зафиксирована гипоплазия мозжечка. Метаанализ выявил, что однонуклеотидные полиморфные варианты в гене *ATXN1* ассоциированы с

Таблица 1. Фенотипические особенности у близнецов с делецией 6p22.3-p24.3

Фенотипические особенности	Пациент 1	Пациент 2
Выступающий затылок	+	+
Узкое лицо	+	+
Широкие брови	+	+
Густые ресницы	+	+
Расходящийся страбизм	+	+
Широкая уплощенная переносица	+	+
Широкий кончик носа	+	+
Глубокий фильтр	+	+
Вытянутые губы с широкой купидоновой дугой	+	+
Опущенные углы рта	+	+
Макротия	+	+
Бугорок Дарвина	Слева	–
Противозавиток	Выступающий с двух сторон	Выступающий справа, сглаженный слева
Деформация завитка, напоминающая по форме вопросительный знак	Левая ушная раковина	Правая ушная раковина
«Мясистые» мочки ушей	+	+
Слаборазвитая подкожно-жировая клетчатка	+	+
Широкое пупочное кольцо	+	+
Клинодактилия пяти пальцев кистей	+	+
Область коленных суставов	Подколенный тяж справа, неполное разгибание коленных суставов	Участок гиперкератоза грязно-серого цвета
Стопы	Отечные стопы, сандалевидная щель, плоско-вальгусная установка стоп	Сандалевидная щель, плоско-вальгусная установка стоп, выступающий плюснефаланговый сустав 5-го пальца правой стопы
Походка	Шаткая, с широкой базой, периодически ходит на носочках	Шаткая, с широкой базой, периодически ходит по наружной поверхности стоп
Туловищная атаксия	+	–
Особенности поведения во время осмотра	Гиперактивный, подвижный, инструкции не выполняет, за предметами не следит, на имя не отвечает	Сонливый, вялый, отворачивается во время осмотра, инструкции не выполняет, за предметами не следит

коэффициентом интеллекта у пациентов со СДВГ (Rizzi et al., 2011). А. Bremer с коллегами (2009) выдвинули гипотезу о том, что гаплонедостаточность *ATXN1* может способствовать трудностям в обучении, наблюдаемым у пациентов с делецией 6p22, что можно отметить у наших пациентов, у которых совпадает делетированный регион 6p22 (см. табл. 1).

Учитывая важность гаплонедостаточности для когнитивных функций и ассоциаций с аномалиями поведения в мышиных моделях, Р.В. Celestino-Soper с коллегами (2012) предположили, что гетерозиготные делеции, оказывающие влияние на функциональность *ATXN1*, могут быть связаны с негативными последствиями задержки развития и РАС как в изоляции, так и в сочетании с другими генными делециями.

Делеции в области 6p24 также связаны с пороками сердца. Ген *EDN1*, расположенный на 6p24.1, кодирует белок, называемый эндотелином-1. Исследование распределения матричной РНК в различных тканях выявило, что в тканях мозга и сердца она распределяется по-разному.

Эндотелин оказывает влияние на центральную нервную систему и возбудимость нейронов. Более того, ген *EDN1* участвует как в краниофациальном развитии, так и в развитии сердца (Bogani et al., 2005). У наших пациентов совпадает регион делеции 6p24.1 с другими 10 пациентами (2, 6–8, 10, 11, 14, 16, 17, 19), которые тоже имели врожденные пороки сердца (см. табл. 3), а также делетированный ген *EDN1*. В научной литературе описана мутация в гене эндотелина-1, вызывающая урикулокондилярный синдром (MIM 615706), а также изолированный синдром «уши-вопросительный знак» (MIM 612798) (см. табл. 2). По проведенному фенотипическому сравнению у описанных нами пациентов имелись аналогичные деформации ушных раковин: макротия, деформированная выемка наружного завитка, напоминающая по форме вопросительный знак (см. табл. 1).

Ген *JARID2* экспрессируется как в эмбриональных, так и во взрослых нейронах человека (Berge-LeFranc et al., 1996) и может функционировать как транскрипционный репрессор (Toyoda et al., 2003); его мышечный гомолог, *Jmj*, не-

Таблица 2. Характеристика генов, расположенных в регионе 6p22.3-p24.3
(координаты: 6:10514204-17972394 на сборке GRCh37)

Ген	Координаты	Функция генов	Ассоциированные заболевания	MIM
<i>ATXN1</i>	6:16299112-16761491	Связывание с РНК и белками; участвует в транскрипции и процессах развития	Спинаocerebellарная атаксия 1-го типа, АД (MIM 164400)	601556
<i>DTNBP1</i>	6:15522807-15663058	Биогенез органелл; играет роль в функции нейронов	Синдром Германски–Пудлака (MIM 203300); шизофрения, АР (MIM 181500)	607145
<i>JARID2</i>	6:15246069-15522042	Связывание с ДНК, хроматином и белками; транскрипционный репрессор; роль в развитии ЦНС	Задержка развития с различной степенью умственной отсталости и дисморфическими чертами лица, АД (MIM 620098)	601594
<i>CAP2</i>	6:17393595-17557780	Связывание с актином	Кардиомиопатия дилатационная, 2I, АР (MIM 620462)	618385
<i>EDN1</i>	6:12290361-12297194	Связывание с сигнальными рецепторами; участие в гормональной активности	Аурикулокондилярный синдром 3, АР (MIM 615706); уши в виде вопросительного знака, изолированные, АД (MIM 612798)	131240
<i>GCM2</i>	6:10873223-10882041	ДНК-связывающая активность	Гиперпаратиреоз 4, АД (MIM 617343); изолированный семейный гипопаратиреоз 2, АД и АР (MIM 618883)	603716
<i>MAK</i>	6:10762723-10838553	Активность трансферазы, переносящей фосфорсодержащие группы, и активность протеинтирозинкиназы	Пигментный ретинит 62, АР (MIM 614181)	154235
<i>PHACTR1</i>	6:12716312-13290446	Связывание с актином и протеинфосфатазой 1	Развивающаяся и эпилептическая энцефалопатия тип 70, АД (MIM 618298)	608723
<i>SYCP2L</i>	6:10886831-10979320	Продукт генов, специфичный для ооцитов, локализуется в центромерах на стадии диктотены и регулирует выживание первичных ооцитов	Преждевременная недостаточность яичников 24, АР (MIM 620840)	616799
<i>GCNT2</i>	6:10492223-10629368	Активатор ацетилглюкозаминилтрансферазы и активатор бета-1,6-N-ацетилглюкозаминил-трансферазы N-ацетиллактозаминида	[Группа крови Ii], АД (MIM 110800); взрослый фенотип i без катаракты, АД (MIM 110800); катаракта 13 с фенотипом i у взрослых, АР (MIM 116700)	600429
<i>TBC1D7</i>	6:13266542-13328583	Активатор ГТФазы и связывание с малой ГТФазой; роль в регуляции клеточного роста и дифференциации	Синдром макроцефалии/мегалэнцефалии, АР (MIM 612655)	612655

Примечание. АД – аутосомно-доминантный тип наследования; АР – аутосомно-рецессивный тип наследования.

* Функции генов приведены на основании Gene Ontology Annotation (<http://www.ebi.ac.uk/GOA/>).

обходим для нормального формирования нервной трубки и развития сердца (Takahashi et al., 2004). У пациентов с гетерозиготной делецией в гене *JARID2*, как предполагается, приводящей к гаплонедостаточности гена *JARID2*, были клинические проявления нарушения развития нервной системы (Barøy et al., 2013; Verberne et al., 2021) (см. табл. 2). Описываемые особенности у этих пациентов, как и у наших близнецов, имели характерные черты: задержка развития, РАС, поведенческие расстройства и незначительные особенности фенотипа лица (см. табл. 1).

В данном исследовании у 11 из 21 пациентов, включая наших, были выявлены различные стигмы дизморфогенеза, в том числе краниофациальные дисморфии, деформации ушных раковин и отклонения в развитии верхних и нижних конечностей, часто упоминаемые в литературе. Кроме того, большинство пациентов имели психо-речевые нарушения и поведенческие расстройства. Однако в проанализированных данных как в литературе, так и в наших наблюдениях у всех пациентов отсутствовал общий делетированный регион в области 6p22-p24, что создает трудности в установлении точного диагноза.

Закключение

В настоящем исследовании представлено два новых случая из *de novo* интерстициальной делеции 6p22.3-p24.3 у монозиготных близнецов из одной якутской семьи. Изучив литературу, мы убедились в редкой встречаемости такой делеции в мире. Проведено сравнение фенотипических и поведенческих особенностей между нашими пациентами и ранее описанными в литературе пациентами, у которых обнаружены перекрывающиеся делеции в регионе 6p22-p24. Помимо ряда общих фенотипических признаков, найдены различия между всеми пациентами с делецией в регионе 6p22-p24, включая наших близнецов. Фенотипические проявления, обусловленные вариантами в определенных участках этого региона, вероятно, происходят с неполной пенетрантностью. Этот факт может свидетельствовать в пользу вариации выраженности признаков в зависимости от наличия модифицирующих факторов, которые могут находиться в других аллелях, регуляторных элементах или генах, расположенных в различных частях генома. Это затрудняет возможность однозначного определения минимально перекрывающегося региона, от-

Таблица 3. Клинические особенности пациентов с интерстициальными делециями в регионе 6p22-p24

Пациент	Пол	Chr6 регион	Координаты (hg19)	Размер (Мб)	Наследование	Возраст (лет/мес.)	ЗР/УО	РАС	СДВГ	СП	СУ	ГТ	ВПС	ВПГМ	ДП
1	м	p22.3-p23	13662096-19042218	5.4	not mat	15 лет	+	+	+	н/д	-	+	-	н/д	+
2	м	p22.3	16572367-17543199	1.0	mat	4 года	+	+	+	+	-	-	+	н/д	-
3	ж	p22.3-p24.3	9621501-24218259	14.6	нз	1 мес.	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	+	-	+
4	м	p23-p24.3	10269968-13915223	3.6	нз	17 лет	+	-	+	+	+	-	-	-	+
5	ж	p22.3	16186391-21421705	5.2	dn	7 лет	+	-	н/д	н/д	+	-	н/д	н/д	-
6	м	p22.3-p24.1	12058814-20896726	8.8	нз	3 года	+	+	н/д	н/д	+	+	+	+	+
7	м	p22.2-p25.2 или p21.33-p23	(23-4.2)-(25.2-27.0) или (13.4-15.2)-(30.4-32.1)	н/д	dn	3 года	+	+	н/д	н/д	н/д	+	+	н/д	+
8	м	p22.3-p24	(7.1-13.4)-(15.2-25.2)	н/д	dn	9 мес.	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	+	+	+
9	м	p22.1/p22.2-p23	14.4-21.6	н/д	нз	15 лет	+	+	н/д	н/д	н/д	+	н/д	н/д	+
10	ж	p22.3-p23/p24.1	11.9-18.7	н/д	нз	13 мес.	+	н/д	н/д	н/д	н/д	+	+	+	+
11	ж	p22.3-p24.1	(13.0-14.0)-21.7	н/д	нз	34 мес.	+	+	н/д	н/д	+	+	+	+	+
12	м	p22.3-p24.1	10.0-15.8	н/д	not mat	20 лет	+	н/д	н/д	н/д	+	+	-	-	+
13	м	p22.3-p24.2	10.0-18.7	н/д	dn	4 года	+	+	н/д	н/д	н/д	н/д	-	+	+
14	м	p24.2-p25.1	(4.2-6.1)-10.4-11.9)	н/д	dn	23 мес.	н/д	+	н/д	н/д	н/д	н/д	+	-	+
15	м	p23	13889301-15153952	1.3	dn	н/д	н/д	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
16	ж	p22.1-p23	14446670-27741682	13.3	dn	16 лет	+	нз	+	н/д	н/д	н/д	+	-	+
17	ж	p22.3	16132021-23152021	7.0	dn	4 года	+	+	-	н/д	н/д	-	+	-	+
18	н/д	p22.3	18829825-23576125	4.7	нз	н/д	+	н/д	н/д	н/д	н/д	+	н/д	н/д	+
19 (плод)	м	p22.3-p24.4	н/д	15.2	dn	26 нед	н/д	-	н/д	н/д	н/д	н/д	+	+	+
20 (пациент 1 из двойни (наст. исслед.))	м	p22.3-p24.3	10514204-17972394	7.5	dn	7 лет	+	+	Аутистическое подобное поведение	+	+	-	+	-	+
21 (пациент 2 из двойни (наст. исслед.))	м	p22.3-p24.3	10514204-17972394	7.5	dn	7 лет	+	+	Аутистическое подобное поведение	+	+	-	+	-	+

Примечание. ЗР/УО – задержка развития, умственная отсталость; ЗРР – расстройство аутистического спектра; СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности; СП – стереотипное поведение; СУ – судороги; ГТ – гипотония; ВПС – врожденные пороки сердца; ВПГМ – врожденный порок головного мозга; ДП – дисморфические признаки; нз – неизвестно; н/д – нет данных; mat – материнский тип наследования; not mat – нематеринский тип наследования; dn – de novo. Фенотипические данные пациентов (1–18) взяты из статьи (Celestino-Soper et al., 2012), пациент «плод» – из статьи (Colmant et al., 2009); Выделенные более темным оттенком строки – пациенты из обследуемой нами семьи.

ответственного за наблюдаемые фенотипы, и указывает на важность последовательного и многоуровневого подхода к диагностике грубой задержки психо-речевого развития.

Список литературы / References

- Лебедев И.Н., Шилова Н.В., Юров И.Ю., Малышева О.В., Твеленева А.А., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Толмачева Е.Н., Кашеварова А.А. Рекомендации Российского общества медицинских генетиков по хромосомному микроматричному анализу. *Медицинская генетика*. 2023;22(10):3-47. doi 10.25557/2073-7998.2023.10.3-47
- [Lebedev I.N., Shilova N.V., Yurov I.Yu., Malysheva O.V., Tveleneva A.A., Minzhenkova M.E., Markova Zh.G., Tolmacheva E.N., Kashevarova A.A. Guidelines of the Russian society of medical geneticists for chromosomal microarray analysis. *Meditsinskaya Genetika = Medical Genetics*. 2023;22(10):3-47. doi 10.25557/2073-7998.2023.10.3-47 (in Russian)]
- Фрейзе В.В., Анохина М.В., Малышко Л.В., Гончаренко А.Ю., Семенова Н.В. Заболеваемость детского населения психическими расстройствами и расстройствами поведения в Российской Федерации в 2018 и 2022 годах. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2025;59(2):100-113. doi 10.31363/2313-7053-2025-2-986
- [Freize V.V., Anokhina M.V., Malysko L.V., Goncharenko A.Yu., Semenova N.V. Morbidity of the child population with mental disorders and behavioral disorders in the Russian Federation in 2018 and 2022. *Obozreniye Psikiatrii i Meditsinskoj Psikhologii imeni V.M. Bekhtereva = V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2025;59(2):100-113. doi 10.31363/2313-7053-2025-2-986 (in Russian)]
- Barøy T., Misceo D., Strømme P., Stray-Pedersen A., Holmgren A., Rødningen O.K., Blomhoff A., Helle J.R., Stormyr A., Tvedt B., Fannemel M., Frengen E. Haploinsufficiency of two histone modifier genes on 6p22.3, *ATXN1* and *JARID2*, is associated with intellectual disability. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):3. doi 10.1186/1750-1172-8-3
- Berge-LeFranc J.L., Jay P., Massacrier A., Cau P., Mattei M.G., Bauer S., Marsollier C., Berta P., Fontes M. Characterization of the human *jumonji* gene. *Hum Mol Genet*. 1996;5(10):1637-1641. doi 10.1093/hmg/5.10.1637
- Bogani D., Willoughby C., Davies J., Kaur K., Mirza G., Paudyal A., Haines H., ... Greenfield A., Denny P., Brown S.D., Ragoussis J., Arkell R.M. Dissecting the genetic complexity of human 6p deletion syndromes by using a region-specific, phenotype-driven mouse screen. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2005;102(35):12477-12482. doi 10.1073/pnas.0500584102
- Bremer A., Schoumans J., Nordenskjöld M., Anderlid B.M., Giacobi-ni M. An interstitial deletion of 7.1 Mb in chromosome band 6p22.3 associated with developmental delay and dysmorphic features including heart defects, short neck, and eye abnormalities. *Eur J Med Genet*. 2009;52(5):358-362. doi 10.1016/j.ejmg.2009.06.002
- Celestino-Soper P.B., Skinner C., Schroer R., Eng P., Shenai J., Nowaczky M.M., Terespolsky D., ... Stevenson R.E., Kang S.H., Cheung S.W., Beaudet A.L., Stankiewicz P. Deletions in chromosome 6p22.3-p24.3, including *ATXN1*, are associated with developmental delay and autism spectrum disorders. *Mol Cytogenet*. 2012; 5:17. doi 10.1186/1755-8166-5-17
- Colmant C., Brisset S., Tachdjian G., Gautier V., Ftouki M., Laroudie M., Druart L., Frydman R., Picone O. Interstitial deletion 6p22.3-p24.3 characterized by CGH array in a foetus with multiple malformations. *Prenat Diagn*. 2009;29(9):908-910. doi 10.1002/pd.2306
- Crespo-Barreto J., Fryer J.D., Shaw C.A., Orr H.T., Zoghbi H.Y. Partial loss of ataxin-1 function contributes to transcriptional dysregulation in spinocerebellar ataxia type 1 pathogenesis. *PLoS Genet*. 2010; 6(7):e1001021. doi 10.1371/journal.pgen.1001021
- Goldstein S., Schwebach A.J. The comorbidity of pervasive developmental disorder and attention deficit hyperactivity disorder: results of a retrospective chart review. *J Autism Dev Disord*. 2004;34(3): 329-339. doi 10.1023/b:jadd.0000029554.46570.68
- Lin R.J., Cherry A.M., Chen K.C., Lyons M., Hoyme H.E., Hudgins L. Terminal deletion of 6p results in a recognizable phenotype. *Am J Med Genet*. 2005;136(2):162-168. doi 10.1002/ajmg.a.30784
- Matilla A., Roberson E.D., Banfi S., Morales J., Armstrong D.L., Bur-right E.N., Orr H.T., Sweatt J.D., Zoghbi H.Y., Matzuk M.M. Mice lacking ataxin-1 display learning deficits and decreased hippocampal paired-pulse facilitation. *J Neurosci*. 1998;18(14):5508-5516. doi 10.1523/JNEUROSCI.18-14-05508.1998
- McKenzie K., Milton M., Smith G., Ouellette-Kuntz H. Systematic review of the prevalence and incidence of intellectual disabilities: current trends and issues. *Curr Dev Disord Rep*. 2016;3(2):104-115. doi 10.1007/s40474-016-0085-7
- Mirza G., Williams R.R., Mohammed S., Clark R., Newbury-Ecob R., Baldinger S., Flinter F., Ragoussis J. Refined genotype-phenotype correlations in cases of chromosome 6p deletion syndromes. *Eur J Hum Genet*. 2004;12(9):718-728. doi 10.1038/sj.ejhg.5201194
- Moeschler J.B., Shevell M.; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics*. 2006;117(6):2304-2316. doi 10.1542/peds.2006-1006
- Plaja A., Vidal R., Soriano D., Bou X., Vendrell T., Mediano C., Pueyo J.M., Labraña X., Sarret E. Terminal deletion of 6p: report of a new case. *Ann Genet*. 1994;37(4):196-199
- Riggs E.R., Andersen E.F., Cherry A.M., Kantarci S., Kearney H., Patel A., Raca G., Ritter D.I., South S.T., Thorland E.C., Pineda-Alvarez D., Aradhya S., Martin C.L. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med*. 2020;22(2):245-257. doi 10.1038/s41436-019-0686-8
- Rizzi T.S., Arias-Vasquez A., Rommelse N., Kuntsi J., Anney R., Asherson P., Buitelaar J., ... Steinhausen H.C., Taylor E., Fara-one S.V., Franke B., Posthuma D. The *ATXN* and *TRIM3* genes are related to intelligence in an ADHD background: evidence from a large collaborative study totaling 4,963 subjects. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2011;156(2):145-157. doi 10.1002/ajmg.b.31149
- Shaffer L.G. American College of Medical Genetics guideline on the cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation. *Genet Med*. 2005;7(9):650-654. doi 10.1097/01.gim.0000186545.83160.1e
- Takahashi M., Kojima M., Nakajima K., Suzuki-Migishima R., Mote-gi Y., Yokoyama M., Takeuchi T. Cardiac abnormalities cause early lethality of *jumonji* mutant mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;324(4):1319-1323. doi 10.1016/j.bbrc.2004.09.203
- Toyoda M., Shirato H., Nakajima K., Kojima M., Takahashi M., Ku-bota M., Suzuki-Migishima R., Mote-gi Y., Yokoyama M., Takeu-chi T. *jumonji* downregulates cardiac cell proliferation by repress-ing *cyclin D1* expression. *Dev Cell*. 2003;5(1):85-97. doi 10.1016/s1534-5807(03)00189-8
- Tuchman R., Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurol*. 2002;1(6): 352-358. doi 10.1016/s1474-4422(02)00160-6
- Verberne E.A., Goh S., England J., van Ginkel M., Rafael-Croes L., Maas S., Polstra A., ... Mannens M.M.A.M., Bakshi M., Mallet-te F.A., van Haelst M.M., Campeau P.M. *JARID2* haploinsufficiency is associated with a clinically distinct neurodevelopmental syn-drome. *Genet Med*. 2021;23(2):374-383. doi 10.1038/s41436-020-00992-z
- Willemsen M.H., Kleefstra T. Making headway with genetic diagnos-tics of intellectual disabilities. *Clin Genet*. 2014;85(2):101-110. doi 10.1111/cge.12244

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 18.02.2025. После доработки 14.05.2025. Принята к публикации 16.05.2025.

doi 10.18699/vjgb-25-71

Исследование мейотической сегрегации хромосомы 7 с парацентрической инверсией в сперматозоидах гетерозиготного носителя

М.М. Антонова , Д.А. Юрченко , Ж.Г. Маркова , Н.В. Шилова 

Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

 masha-antonova-1999@yandex.ru

Аннотация. Парацентрическая инверсия (ПаИ) – это редкая сбалансированная внутрихромосомная структурная перестройка. Хотя гетерозиготные носители ПаИ обычно не имеют клинически значимых аномалий фенотипа, факт присутствия в кариотипе хромосомы с инвертированным сегментом предопределяет проблемы синapsиса и рекомбинации в мейозе у таких индивидов и приводит к формированию рекомбинантных хромосом с хромосомным дисбалансом. Риск рождения больного ребенка для носителей ПаИ из-за производства несбалансированных гамет в результате мейотической рекомбинации считается низким. Однако были описаны случаи рождения ребенка с нарушением интеллектуального развития и/или пороками развития, случаи спонтанных аборт, бесплодия у носителей из-за классической рекомбинации в инвертированном хромосомном сегменте. ПаИ могут быть сформированы на различных хромосомах. Показано, что у человека одной из частых среди парацентрических инверсий является ПаИ с локализацией точек разрыва в длинном плече хромосомы 7. С целью оценки мейотического поведения хромосомы 7 с парацентрической инверсией в длинном плече и эмпирического риска формирования гамет с рекомбинантными хромосомами проведено молекулярно-цитогенетическое исследование клеток эякулята у мужчины – гетерозиготного носителя ПаИ хромосомы 7 – $inv(7)(q11.23q22)$. Рекомбинантные хромосомы 7 обнаружены с частотой 0.7 % и в гаметах представлены суммарно реципрокными продуктами разрыва дицентрической хромосомы 7. Сперматозоиды с дицентрической хромосомой 7 не обнаружены, что подтверждает факт нестабильности этой хромосомы в мейозе I у носителя данной парацентрической инверсии. Показано, что мейотическая сегрегация у гетерозиготного носителя $inv(7)(q11.23q22)$ проходит с преимущественным формированием гамет с инвертированной и интактной хромосомой 7 с частотой 52.2 и 47.8 % соответственно. Впервые получены сведения о частоте формирования гамет с рекомбинантными хромосомами при мейотической сегрегации $inv(7)(q11.23q22)$, что подтверждает факт наличия кроссинговера в инверсионной петле. Персонализированный риск формирования гамет (зигот) с дисбалансом материала хромосомы 7 у гетерозиготного носителя данной инверсии является низким.

Ключевые слова: парацентрическая инверсия; хромосома 7; FISH сперматозоидов; мейотическая сегрегация; рекомбинантные хромосомы

Для цитирования: Антонова М.М., Юрченко Д.А., Маркова Ж.Г., Шилова Н.В. Исследование мейотической сегрегации хромосомы 7 с парацентрической инверсией в сперматозоидах гетерозиготного носителя. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(5):652-657. doi 10.18699/vjgb-25-71

Study of the meiotic segregation of chromosome 7 with a paracentric inversion in spermatozoa of a heterozygous carrier

M.M. Antonova , D.A. Yurchenko , Zh.G. Markova , N.V. Shilova 

Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

 masha-antonova-1999@yandex.ru

Abstract. A paracentric inversion (PAI) is a rare type of balanced intrachromosomal structural rearrangement. Heterozygotes for PAI are usually phenotypically normal, but the presence of the inversion may occasionally lead to synapsis and recombination disruptions during meiosis. PAI can be responsible for the production of recombinant chromosomes and unbalanced gametes. The risks associated with the birth of a child with chromosomal imbalances due to the generation of unbalanced crossover gametes is considered to be low. Nonetheless, viable offspring with intellectual disabilities and/or congenital abnormalities, as well as early miscarriages, stillbirth and infertility in heterozygous carriers of PAI have been described. Paracentric inversions may arise on various chromosomes. PAI with breakpoints on the long arm of chromosome 7 is among the most prevalent ones in humans. To assess the meiotic behavior of abnormal chromosome 7, as well as the empirical risk of producing gametes with recombinant chromosomes, the sperm FISH analysis of a male heterozygous carrier of $inv(7)(q11.23q22)$ was performed. The percentage of recombinant sperms was 0.7 % and chromosomal imbalance was represented as reciprocal breakage products of a dicentric chromosome 7. Notably,

spermatozoa with a dicentric chromosome 7 were not observed, which confirms its instability during meiosis I. Meiotic segregation analysis in the heterozygous carrier of *inv(7)(q11.23q22)* revealed a predominant formation of gametes containing either the inverted or the intact chromosome 7, occurring at frequencies of 52.2 and 47.8 %, respectively. This report is the first study providing a detailed description of meiotic segregation patterns of *inv(7)(q11.23q22)* by using a sperm FISH approach. Recombinant gamete formation confirms the occurrence of crossing-over within the inversion loop. Consequently, the individual risk of generating gametes (and subsequent zygotes) with chromosome 7 imbalance for this heterozygous carrier remains low.

Key words: paracentric inversion; chromosome 7; sperm FISH; meiotic segregation; sperm recombinant chromosomes

For citation: Antonova M.M., Yurchenko D.A., Markova Zh.G., Shilova N.V. Study of the meiotic segregation of chromosome 7 with paracentric inversion in spermatozoa of heterozygous carrier. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(5):652-657. doi 10.18699/vjgb-25-71

Введение

Инверсия – внутрихромосомная структурная перестройка, при которой возникают два разрыва и сегмент, лежащий между точками разрыва, поворачивается на 180°. При парацентрических инверсиях (ПаИ) хромосом обе точки разрыва расположены на одном плече одной и той же хромосомы. Таким образом, центромера не участвует в перестройке и перестроенная хромосома состоит из инвертированного сегмента и двух фланкирующих, дистальных, неинвертированных областей. ПаИ встречаются с частотой 0.1–0.5 % (Gardner, Amor, 2018). Чаще всего они обнаруживаются в хромосомах 1, 3, 5, 6, 7, 11 с локализацией точек разрыва в 3(p13p25), 6(p12p23), 6(p12p25), 7(q11q22) и 11(q21q23) (Pettenati et al., 1995). Гетерозиготные носители ПаИ не имеют клинически значимых аномалий фенотипа (Madan, 1995; Yang et al., 1997; Muss, Schwanitz, 2007). Однако присутствие в кариотипе хромосомы с инвертированным сегментом предопределяет проблемы ее мейотической сегрегации и приводит к формированию гамет с рекомбинантными хромосомами, а впоследствии – зигот с хромосомным дисбалансом и рождению ребенка с хромосомной патологией. Особенностью синапсиса и рекомбинации парацентрической инверсии в пахитене профазы мейоза I является формирование инверсионной петли (рис. 1, а).

В зависимости от количества кроссинговеров между нормальной хромосомой и ее гомологом с ПаИ возможны различные варианты мейотической сегрегации хромосом. Если кроссинговер происходит вне инверсионной петли, то рекомбинантные хромосомы не образуются. Возникновение единичного кроссинговера в инверсионной петле может приводить к формированию рекомбинантной дицентрической хромосомы и ацентрического фрагмента (см. рис. 1, б, фрагмент 1) (Phelan et al., 1993; Anton et al., 2005). Клетка, содержащая ацентрический фрагмент, подвергается апоптозу. Дицентрическая хромосома нестабильна и во время анафазы мейоза I может подвергаться разрыву с возникновением гамет с аномальными хромосомами: одна – с инвертированной дупликацией со смежной делецией терминального района (*inv dup del*), вторая – с терминальной делецией плеча хромосомы (Feldman et al., 1993; Mitchell et al., 1994) (см. рис. 1, б, фрагмент 2). Эмпирический риск формирования гамет с рекомбинантными хромосомами может быть оценен при FISH-анализе клеток эякулята (Bhatt et al., 2009; Balasar, Asar, 2020). В случаях классического варианта сегрегации, с образованием нестабильной дицентрической хромосомы, достаточно использовать коммерческие ДНК-зонды на центромерный и соответствующий субтеломерный район хромосомы с парацентрической инверсией.

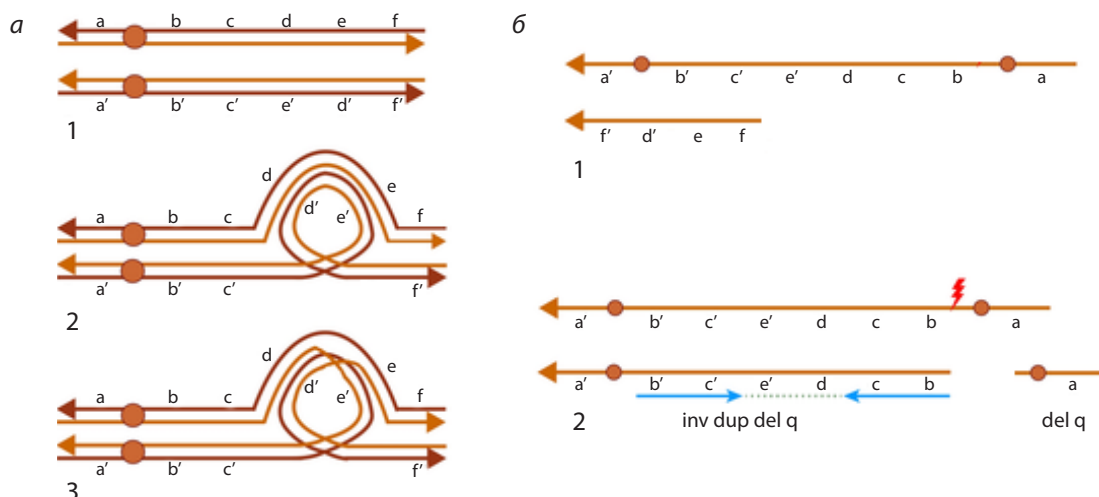


Рис. 1. Мейотическая сегрегация хромосомы с ПаИ.

а – формирование инверсионной петли в мейозе I: гомологичные хромосомы, нижняя имеет инверсию (1); образование инверсионной петли (2); кроссинговер в пределах инверсионной петли (3). б – теоретически возможные варианты гамет при мейотической сегрегации ПаИ: дицентрическая хромосома и ацентрический фрагмент (1); разрыв дицентрической хромосомы, образование *inv dup del* и хромосомы с терминальной делецией плеча (2). Адаптировано из (Bursled et al., 2022).

В немногочисленных сообщениях по исследованию мейотической сегрегации у носителей инверсий отмечается широкая вариабельность данных по частоте гамет с рекомбинантными хромосомами: от полного их отсутствия до 38 % (Morel et al., 2007; Anton et al., 2005; Bhatt et al., 2009). Такая вариабельность предопределяет различный эффект, который инверсии могут оказывать на репродуктивный анамнез супружеских пар. У мужчин – гетерозиготных носителей ПаИ определение уровня аномальных гамет позволяет не только оценить частоту рекомбинационных событий, но и персонализировать риск рождения ребенка с хромосомным дисбалансом и обеспечить более эффективное медико-генетическое консультирование семьи.

Цель нашего исследования – оценить мейотическую сегрегацию хромосомы 7 с парацентрической инверсией в препаратах из клеток эякулята и определить частоту формирования гамет с рекомбинантными хромосомами.

Материал и методы

Пациент – здоровый мужчина без клинических аномалий фенотипа, возраст 41 год, состоит в программе ВРТ для проведения ПГТ-М. Материалом для исследования являлись образцы периферической венозной крови и эякулята пациента.

Цитогенетическое исследование выполнено на культивированных лимфоцитах периферической крови по стандартному протоколу (Цитогенетические методы..., 2009). При анализе GTG-окрашенных хромосом (550 бэндов) выявлен кариотип – 46,XY,inv(7)(q11.23q22).

Были рассчитаны размеры инвертированного сегмента относительно q-плеча и всего размера хромосомы 7, которые составили 27.4 и 16.8 % соответственно.

Препараты из сперматозоидов получали в соответствии с ранее разработанным протоколом (Тарлычева и др., 2021).

FISH-анализ сперматозоидов проводили с использованием ДНК-зондов на центромерный район хромосомы 7 (SE 7 (D7Z1), SpBlue), субтеломерный район длинного плеча хромосомы 7 (Subtel 7q, SpRed), субтеломерный район длинного плеча хромосомы 2 (Subtel 2q, SpGreen) в качестве контроля плоидности и эффективности гибридизации (Leica, Kretech, Германия) по протоколу фирмы-производителя. FISH-анализ лимфоцитов периферической крови проводили с помощью локус-специфичных ДНК-зондов на хромосому 7, меченных различными флуорохромами: ELN (7q11) (SpO)/7q22 (SpG) (Leica, Kretech, Германия).

Анализ гибридизационных сигналов осуществляли на эпифлуоресцентном микроскопе Axio Imager M.1 (Carl Zeiss, Германия) с соответствующим набором светофильтров и использованием компьютерной программы обработки цифровых изображений Isis (MetaSystems, Германия).

Результаты

При FISH-анализе лимфоцитов периферической крови у пациента была подтверждена ПаИ (рис. 2).

Для того чтобы оценить частоту гамет с рекомбинантными и нерекомбинантными (нормальными и инвертированными) хромосомами 7, было проведено FISH-исследование клеток эякулята пациента с комбинацией ДНК-зондов на субтеломерную область длинного плеча и центромерный район хромосомы 7, а также на субтеломерный район короткого плеча хромосомы 2. В гаметах с нерекомбинантными хромосомами должны наблюдаться один голубой, один красный и один зеленый гибридизационные сигналы. При наличии в гаметах рекомбинантных хромосом – inv dup del(7q) или del(7q) – будут только один голубой (от центромерного района хромосомы 7) и зеленый (контрольный) гибридизационные сигналы. Красный гибридизационный сигнал не будет визуализироваться, поскольку на всех таких хромосомах имеет место терми-

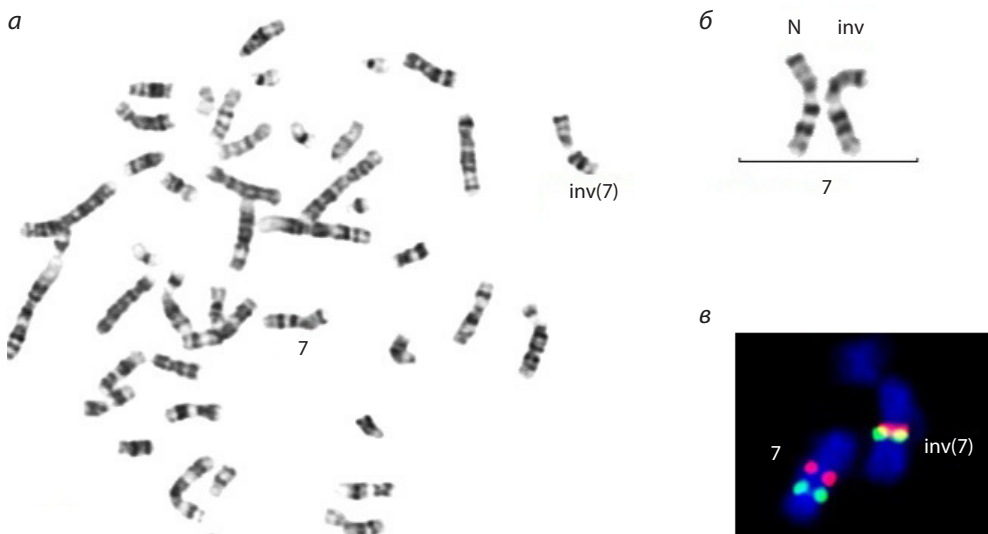


Рис. 2. Метафазная пластинка (а), фрагмент кариогаммы пациента с inv(7)(q11.23q22) (б) и результат гибридизации с локус-специфичными ДНК-зондами на хромосому 7 (в). Сближение гибридизационных сигналов от локус-специфичных ДНК-зондов на регионы 7q11 (красный) и 7q22 (зеленый) в одном из гомологов хромосомы 7 свидетельствует о наличии ПаИ.

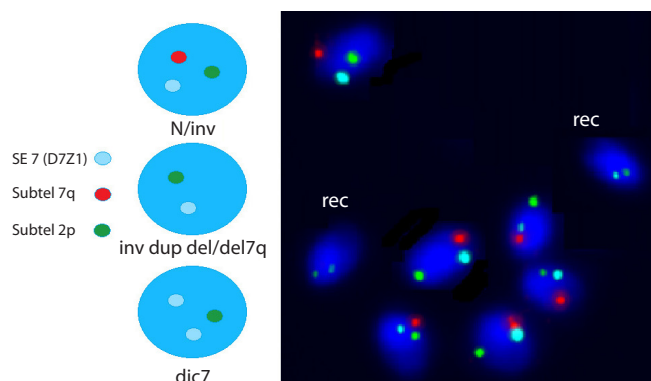


Рис. 3. Паттерны гибридизации, ожидаемые в гаметах вследствие кроссинговера в инверсионной петле у мужчины-носителя *inv(7)(q11.23q22)*, и результат FISH-анализа на препаратах из эякулята гетерозиготного носителя *inv(7)(q11.23q22)* для оценки частоты гамет с рекомбинантными хромосомами 7.

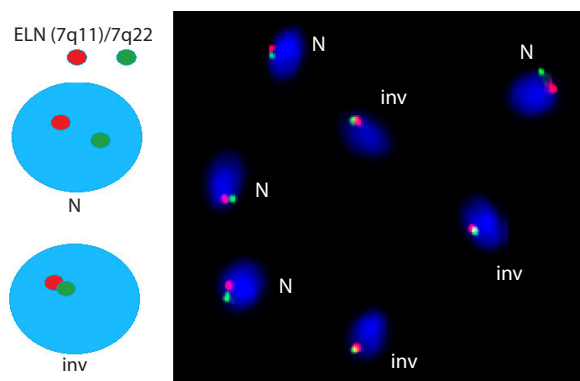


Рис. 4. Паттерны гибридизации, позволяющие провести оценку типов гамет при отсутствии рекомбинации в инверсионной петле у мужчины-носителя *inv(7)(q11.23q22)*, и результат FISH исследования на препаратах из эякулята гетерозиготного носителя *inv(7)(q11.23q22)* при оценке частоты гамет с интактной и инвертированной хромосомами 7.

Таблица 1. Частота гамет с нерекомбинантными и рекомбинантными хромосомами 7

ДНК-зонды	N/inv		Inv dup del/del7q		Дицентрические		Всего клеток
	Число клеток	%	Число клеток	%	Число клеток	%	
SE 7/Subtel 7q	6074	99.3	42	0.7	0	0	6116

Таблица 2. Частота гамет с интактными и инвертированными хромосомами 7

ДНК-зонды	Inv		N		Всего клеток	Критическое значение p - t -критерия	
	Число клеток	%	Число клеток	%			
ELN (7q11)/7q22	1697	52.2	1553	47.8	3250	1.972	<0.05

нальная делеция длинного плеча хромосомы 7. При этом гаметы с рекомбинантной дицентрической хромосомой можно определить по наличию двух голубых гибридизационных сигналов, соответствующих центромерному району хромосомы 7, и одного зеленого контрольного сигнала (рис. 3).

Результаты анализа частоты гамет с нерекомбинантными (нормальными и сбалансированными) и рекомбинантными хромосомами 7 приведены в табл. 1. При анализе 6116 клеток эякулята рекомбинантные хромосомы 7 обнаружены с частотой 0.7 % и в зрелых половых клетках (гаметах) представлены суммарно реципрокными продуктами разрыва дицентрической хромосомы 7. Сперматозоиды с рекомбинантной дицентрической хромосомой 7 не выявлены, что подтверждает факт нестабильности этой хромосомы в мейозе I у носителя данной парацентрической инверсии.

Чтобы оценить частоту гамет с интактными и инвертированными хромосомами 7, мы провели FISH-исследование с комбинацией ДНК-зондов на участки q11 (красный гибридизационный сигнал) и q22 (зеленый гибридизационный сигнал) хромосомы 7. По степени удаленности полученных сигналов можно было судить, является ли хромосома 7 интактной или присутствует инверсия. При наличии инверсии наблюдается сближение красного и зеленого гибридизационных сигналов (рис. 4).

Результаты анализа частоты гамет с интактными и инвертированными хромосомами 7 представлены в табл. 2. Было проанализировано 3250 клеток, частота клеток с инвертированной и интактной хромосомой 7 составила 52.2 и 47.8 % соответственно.

Обсуждение

Конституциональные хромосомные аномалии являются одним из известных генетических факторов мужского бесплодия, повышенного риска невынашивания беременности и рождения детей с пороками развития. Парацентрические инверсии могут не только быть причинами нарушений мейоза и сперматогенеза, но также приводить к формированию в ходе гаметогенеза у мужчин зрелых половых клеток с хромосомным дисбалансом вследствие образования в мейозе I рекомбинантных хромосом. По классическому сценарию мейотической сегрегации ПаИ кроссинговер в инверсионной петле приводит к формированию дицентрической хромосомы, последующему ее разрыву и образованию гамет с *inv dup del* и делетированной хромосомами.

Многие факторы влияют на образование инверсионной петли, в том числе размер инвертированного сегмента. Риск формирования гамет с рекомбинантными хромосомами зависит от вероятности мейотического кроссинговера, происходящего в инверсионной петле. Если инверсия

небольшая по размеру, вероятность кроссинговера мала, поскольку их количество, по-видимому, пропорционально длине хромосомы. При исследовании мейотической сегрегации перичентрических инверсий было показано, что при инвертированном сегменте с относительным размером <30 % от длины хромосомы гаметы с рекомбинантными хромосомами не формируются. Если размер инвертированного сегмента составляет 30–50 % от длины хромосомы, то рекомбинантные гаметы образуются с частотой <5 %, которая возрастает до 20.5 %, когда длина инвертированного сегмента более 50 % (Morel et al., 2007). Положительная корреляция размера инвертированного сегмента и частоты формирования гамет с рекомбинантными хромосомами отмечается и в немногочисленных исследованиях мейотического поведения ПаИ. Так, при анализе паттерна мейотической сегрегации в бластоцистах при преимплантационном генетическом тестировании супружеских пар с носительством ПаИ показано, что частота бластоцист с рекомбинантными хромосомами возрастала с увеличением размера инвертированного сегмента и варьировала от полного их отсутствия при относительном размере инверсии менее 37.5 % до 12 % при большем размере (Xie et al., 2019). Ранее нами также было установлено, что частота формирования гамет с рекомбинантными хромосомами у гетерозиготного носителя полиморфной ПаИ в коротком плече хромосомы 8 при относительном размере инвертированного сегмента 3.2 % составляет 0.03 % (Юрченко и др., 2022).

Поскольку только одно плечо хромосомы вовлечено в ПаИ, а также в соответствии с выводами о том, что синапсис начинается дистально на обоих плечах хромосом (в метацентрических и субметацентрических хромосомах) и затрагивает только одно плечо в акроцентрических хромосомах (Brown et al., 1998), было предложено изменить критерий оценки для ПаИ и рассчитывать размер инвертированного сегмента по отношению не к целой хромосоме, а к размеру плеча, в котором локализована инверсия. Установлено, что при относительном размере ПаИ менее 50 % длины соответствующего плеча хромосомы частота рекомбинантных сперматозоидов варьирует от 0 до 3.72 %, а при относительном размере ПаИ больше 50 % составляет 10 % и более (Bhatt et al., 2014). В рассматриваемом нами случае у гетерозиготного носителя *inv(7)(q11.23q22)* при размере инвертированного сегмента 16.8 % от длины хромосомы 7 и 27.4 % от ее q-плеча частота рекомбинантных гамет составила 0.7 %. Полученные данные подтверждают установленную для ПаИ корреляцию между размером инвертированного сегмента и частотой рекомбинации.

В ряде исследований мужского гаметогенеза носителей ПаИ отмечается факт отсутствия рекомбинантных хромосом при мейотической сегрегации *inv(7)(q11q22)* (Bhatt et al., 2009, 2014). Авторы ссылаются на оригинальную работу (Martin, 1986), в которой анализ мейотической сегрегации проводился на пронуклеарных хромосомах, полученных при *in vitro* пенетрации сперматозоидов носителя *inv(7)(q11q22)* в яйцеклетки золотистого хомячка (*Mesocricetus auratus*). При анализе 94 метафазных пластинок был сделан вывод об отсутствии рекомбинантных хромосом 7 (Martin, 1986).

В проведенном нами анализе по оценке частоты рекомбинантных хромосом 7 был исследован паттерн гибридизации в более чем 6000 клеток эякулята. Это позволило получить достоверные данные о наличии рекомбинантных хромосом у гетерозиготного носителя *inv(7)(q11.23q22)* и опровергнуть полученные ранее сведения.

Частота гамет с инвертированной хромосомой 7 статистически значимо отличалась от частоты гамет с интактной хромосомой 7 ($p < 0.05$). Таким образом, мы предполагаем, что у гетерозиготного носителя *inv(7)(q11.23q22)* при мейотической сегрегации имеет место преимущественная тенденция к формированию гамет с инвертированной хромосомой 7. Точное заключение о такой тенденции сделать сложно, поскольку есть вероятность случайного сближения сигналов и, как следствие, формирование систематической ошибки может привести к завышению частоты гамет с инвертированной хромосомой 7.

Заключение

Одним из ключевых моментов медико-генетического консультирования семей с носительством хромосомных перестроек является установление риска рождения детей с хромосомными аномалиями, обусловленными патологическими типами сегрегации хромосом в гаметогенезе у родителя – носителя хромосомной перестройки. Определение степени генетического риска, тяжести медицинских и социальных последствий предполагаемой хромосомной патологии дает возможность составить персонализированную тактику профилактических мероприятий по предупреждению рождения больного ребенка. FISH-анализ клеток эякулята – специфичный метод изучения мейотического поведения хромосомных аномалий, в том числе парацентрических инверсий. Определение эффективной комбинации ДНК-зондов для молекулярно-цитогенетического анализа мужского гаметогенеза позволяет провести анализ паттерна сегрегации и оценить частоту рекомбинационных событий, происходящих в мейозе у носителя хромосомной аномалии. Риск рождения ребенка с хромосомным дисбалансом напрямую зависит от частоты формирования рекомбинантных гамет.

В результате проведенного исследования показано, что мейотическая сегрегация парацентрической инверсии в длинном плече хромосомы 7, *inv(7)(q11.23q22)*, происходит с преимущественным формированием гамет, несущих интактную или инвертированную хромосому 7. Впервые получены сведения о частоте формирования гамет с рекомбинантными хромосомами при мейотической сегрегации *inv(7)(q11q22)*, что подтверждает факт наличия кроссинговера в инверсионной петле. Персональный риск формирования гамет (зигот) с хромосомным дисбалансом у гетерозиготного носителя *inv(7)(q11q22)* составляет 0.7 % и является низким.

Список литературы / References

Тарлычева А.А., Маркова Ж.Г., Юрченко Д.А., Шилова Н.В. Оптимизация протокола обработки препаратов эякулята для последующего молекулярно-цитогенетического исследования. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021;66(10):603-609. doi 10.51620/0869-2084-2021-66-10-603-609

- [Tarlycheva A.A., Markova Zh.G., Yurchenko D.A., Shilova N.V. Optimization of the sperm processing protocol for subsequent molecular cytogenetic studies. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* = *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2021;66(10):603-609. doi 10.51620/0869-2084-2021-66-10-603-609 (in Russian)]
- Цитогенетические методы диагностики хромосомных болезней. Методическое пособие для врачей. М., 2009
- [Cytogenetic Methods of Diagnosis of Chromosomal Diseases. Methodical manual for doctors. Moscow, 2009 (in Russian)]
- Юрченко Д.А., Тарлычева А.А., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Шилова Н.В. Оценка частоты рекомбинации в инверсионной петле у носителя полиморфной парацентрической инверсии 8p23.1. *Медицинская генетика*. 2022;21(12):60-63. doi 10.25557/2073-7998.2022.12.60-63
- [Yurchenko D.A., Tarlycheva A.A., Minzhenkova M.E., Markova Zh.G., Shilova N.V. Estimation of the frequency of recombination in the inversion loop in a carrier of polymorphic paracentric inversion 8p23.1. *Medicinskaya Genetika* = *Medical Genetics*. 2022; 21(12):60-63. doi 10.25557/2073-7998.2022.12.60-63 (in Russian)]
- Anton E., Blanco J., Egozcue J., Vidal F. Sperm studies in heterozygote inversion carriers: a review. *Cytogenet Genome Res*. 2005;111(3-4): 297-304. doi 10.1159/000086903
- Balasar Ö., Acar H. Investigation of the interchromosomal effects in male carriers with structural chromosomal abnormalities using FISH. *Turk J Urol*. 2020;46(3):178-185. doi 10.5152/tud.2020.19255
- Bhatt S., Moradkhani K., Mrasek K., Puechberty J., Manvelyan M., Hunstig F., Lefort G., Weise A., Lespinasse J., Sarda P., Liehr T., Hamamah S., Pellestor F. Breakpoint mapping and complete analysis of meiotic segregation patterns in three men heterozygous for paracentric inversions. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(1):44-50. doi 10.1038/ejhg.2008.144
- Bhatt S.S., Manvelyan M., Moradkhani K., Hunstig F., Mrasek K., Puechberty J., Lefort G., Sarda P., Weise A., Liehr T., Pellestor F. Inverted segment size and the presence of recombination hot spot clusters matter in sperm segregation analysis. *Cytogenet Genome Res*. 2014;142(2):145-149. doi 10.1159/000356142
- Brown G.M., Leversha M., Hulten M., Ferguson-Smith M.A., Afara N.A., Furlong R.A. Genetic analysis of meiotic recombination in humans by use of sperm typing: reduced recombination within a heterozygous paracentric inversion of chromosome 9q32-q34.3. *Am J Hum Genet*. 1998;62(6):1484-92. doi 10.1086/301863
- Burssed B., Zamariolli M., Bellucco F.T., Melaragno M.I. Mechanisms of structural chromosomal rearrangement formation. *Mol Cytogenet*. 2022;15(1):23. doi 10.1186/s13039-022-00600-6
- Feldman G.L., Weiss L., Phelan M.C., Schroer R.J., Van Dyke D.L. Inverted duplication of 8p: ten new patients and review of the literature. *Am J Med Genet*. 1993;47(4):482-486. doi 10.1002/ajmg.1320470410
- Gardner R.J. McKinlay, Amor D.J. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counselling. Oxford Univ. Press, 2018. doi 10.1093/med/9780199329007.001.0001
- Madan K. Paracentric inversions: a review. *Hum Genet*. 1995;96(5): 503-515. doi 10.1007/BF00197403
- Martin R.H. Sperm chromosome analysis in a man heterozygous for a paracentric inversion of chromosome 7 (q11q22). *Hum Genet*. 1986; 73(2):97-100. doi 10.1007/BF00291594
- Mitchell J.J., Vekemans M., Luscombe S., Hayden M., Weber B., Richter A., Sparkes R., Kojis T., Watters G., Der Kaloustian V.M. U-type exchange in a paracentric inversion as a possible mechanism of origin of an inverted tandem duplication of chromosome 8. *Am J Med Genet*. 1994;49(4):384-387. doi 10.1002/ajmg.1320490406
- Morel F., Laudier B., Guérif F., Couet M.L., Royère D., Roux C., Bresson J.L., Amice V., De Braekeleer M., Douet-Guilbert N. Meiotic segregation analysis in spermatozoa of pericentric inversion carriers using fluorescence in-situ hybridization. *Hum Reprod*. 2007;22(1): 136-141. doi 10.1093/humrep/del317
- Muss B., Schwanitz G. Characterization of inversions as a type of structural chromosome aberration. *Int J Hum Genet*. 2007;7(2):141-161. doi 10.31901/24566330.2007/07.02.04
- Pettenati M.J., Rao P.N., Phelan M.C., Grass F., Rao K.W., Cosper P., Carroll A.J., ... Jackson-Cook C., Brown J., Schwartz S., Van Dyke D.L., Palmer C.G. Paracentric inversions in humans: a review of 446 paracentric inversions with presentation of 120 new cases. *Am J Med Genet*. 1995;55(2):171-187. doi 10.1002/ajmg.1320550207
- Phelan M.C., Stevenson R.E., Anderson E.V., Jr. Recombinant chromosome 9 possibly derived from breakage and reunion of sister chromatids within a paracentric inversion loop. *Am J Med Genet*. 1993;46(3):304-308. doi 10.1002/ajmg.1320460313
- Xie P., Hu L., Tan Y., Gong F., Zhang S., Xiong B., Peng Y., Lu G.X., Lin G. Retrospective analysis of meiotic segregation pattern and interchromosomal effects in blastocysts from inversion preimplantation genetic testing cycles. *Fertil Steril*. 2019;112(2):336-342.e3. doi 10.1016/j.fertnstert.2019.03.041
- Yang S.P., Bidichandani S.I., Figueroa L.E., Juyal R.C., Saxon P.J., Baldini A., Patel P.I. Molecular analysis of deletion (17)(p11.2p11.2) in a family segregating a 17p paracentric inversion: implications for carriers of paracentric inversions. *Am J Hum Genet*. 1997;60(5): 1184-1193

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 14.02.2025. После доработки 03.06.2025. Принята к публикации 04.06.2025.

doi 10.18699/vjgb-25-72

Семейная транслокация между хромосомами 3 и 10: мейотическая сегрегация, диагностика и клинические проявления хромосомного дисбаланса

А.В. Возилова , А.С. Тарасова , Е.А. Иванов , В.П. Пушкарев , Н.И. Налетова¹, А.И. Побединская ,
А.С. Сабитова , Н.В. Шилова 

¹ Челябинская областная детская клиническая больница, Челябинск, Россия

² Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

 vozilova_a@mail.ru

Аннотация. Реципрокные транслокации являются наиболее частой структурной хромосомной перестройкой и встречаются в популяции с частотой 0.08–0.3 %. Большинство носителей реципрокных транслокаций фенотипически нормальны, но имеют повышенный риск привычного невынашивания беременности или рождения детей с нарушением интеллектуального развития и множественными врожденными аномалиями и/или пороками развития вследствие патологической мейотической сегрегации хромосом, вовлеченных в транслокацию. В данной работе представлен семейный случай транслокации между дистальными участками короткого плеча хромосомы 3 и короткого плеча хромосомы 10, когда перестройка между хромосомами 3 и 10 была обнаружена у семи членов семьи в трех поколениях. Поводом для обследования семьи стало выявление при клиническом секвенировании экзона делеции сегмента p15 хромосомы 10 и дупликации сегмента p25 хромосомы 3 у пробанда с аномалиями фенотипа, что может соответствовать $der(10)t(3;10)(p25;p15)$. Цитогенетическое исследование (GTG-окрашивание хромосом) членов семьи показало, что мать, а также бабушка, тетя и сибс пробанда без клинических и фенотипических аномалий являются носителями сбалансированной хромосомной перестройки – $t(3;10)(p25;p15)$. У сибса пробанда, девочки с тяжелыми когнитивными, неврологическими нарушениями и аномалиями развития, определен кариотип $46,XX,der(3)t(3;10)(p25;p15)dmf$. Молекулярное кариотипирование позволило уточнить размер хромосомного дисбаланса и точки разрыва на обеих хромосомах, вовлеченных в транслокацию. В статье представлено описание клинко-фенотипических особенностей при наличии в кариотипе дериватных хромосом 3 и 10. Обсуждаются механизм формирования хромосомного дисбаланса у членов семьи с аномалиями фенотипа, зависимость тяжести клинических проявлений от размера и генного состава обнаруженных хромосомных перестроек, а также необходимые мероприятия, направленные на предупреждение рождения ребенка с хромосомной патологией в семьях носителей аутосомных реципрокных транслокаций.

Ключевые слова: реципрокная транслокация; мейотическая сегрегация; хромосомный дисбаланс; дериватная хромосома 3; дериватная хромосома 10; GTG-окрашивание хромосом; клиническое секвенирование экзона; хромосомный микроматричный анализ; 3p делеционный синдром

Для цитирования: Возилова А.В., Тарасова А.С., Иванов Е.А., Пушкарев В.П., Налетова Н.И., Побединская А.И., Сабитова А.С., Шилова Н.В. Семейная транслокация между хромосомами 3 и 10: мейотическая сегрегация, диагностика и клинические проявления хромосомного дисбаланса. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(5):658-665. doi 10.18699/vjgb-25-72

Familial translocation between chromosomes 3 and 10: meiotic segregation, diagnostics and clinical features of chromosomal imbalance

A.V. Vozilova , A.S. Tarasova , E.A. Ivanov , V.P. Pushkarev , N.I. Nalyotova¹, A.I. Pobedinskaya ,
A.S. Sabitova , N.V. Shilova 

¹ Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

² Bockhov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

 vozilova_a@mail.ru

Abstract. Reciprocal translocations are the most common structural chromosomal rearrangements, occurring at a frequency of 0.08–0.3 % in the human population. The vast majority of carriers of reciprocal translocations are phenotypically normal, but have an increased risk of miscarriage or the birth of children with intellectual disabilities and multiple congenital abnormalities due to meiotic malsegregation of chromosomes involved in the translocation. This

study presents a familial case of translocation involving the distal regions of the short arms of chromosomes 3 and 10, detected in seven family members across three generations. The investigation was prompted by the detection of a deletion 10p15 and a duplication 3p25 revealed through clinical exome sequencing in a proband exhibiting phenotypic abnormalities, which may correspond to $\text{der}(10)t(3;10)(p25;p15)$. GTG cytogenetic study of the proband's family revealed that the mother, grandmother, aunt and brother – none of whom displayed any clinical or phenotypic manifestations – were carriers of a balanced chromosomal rearrangement, $t(3;10)(p25;p15)$. By contrast, the karyotype of the proband's sibling – a girl with severe cognitive, neurological, and developmental abnormalities – was found to be $46,XX,\text{der}(3)t(3;10)(p25;p15)\text{dmat}$. Molecular karyotyping facilitated further clarification of the chromosomal imbalance and the precise breakpoints on both chromosomes involved in the translocation. This study provides a detailed description of the clinical and phenotypic manifestations resulting from the presence of derivative chromosomes 3 and 10 in the karyotype. Additionally, it discusses the mechanisms underlying the formation of chromosomal imbalances in the family members with the abnormal phenotype, the relationship between the severity of clinical manifestations and changes in gene dosage due to chromosomal rearrangements, as well as potential preventive and rehabilitative measures aimed at reducing the risk of chromosomal pathology in the families with carriers of autosomal reciprocal translocations.

Key words: reciprocal translocations; meiotic segregation; genome imbalance; $\text{der}(3)$; $\text{der}(10)$; GTG-banded chromosomes; clinical exome sequencing; chromosomal microarray; 3p deletion syndrome

For citation: Vozilova A.V., Tarasova A.S., Ivanov E.A., Pushkarev V.P., Nalyotova N.I., Pobedinskaya A.I., Sabitova A.S., Shilova N.V. Familial translocation between chromosomes 3 and 10: meiotic segregation, diagnostics and clinical features of chromosomal imbalance. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov J Genet Breed*. 2025;29(5):658-665. doi 10.18699/vjgb-25-72

Введение

Реципрокные транслокации (РТ) – это взаимный обмен генетическим материалом между двумя хромосомами с одной точкой разрыва в каждой из них. Такой обмен может быть сбалансированным, если хромосомный материал сохраняется, или несбалансированным, если имело место приобретение и/или потеря хромосомного материала в одной или обеих вовлеченных хромосомах. РТ являются одними из наиболее распространенных структурных хромосомных аномалий с частотой от 1/500 до 1/625 новорожденных (Ogilvie, Scriven, 2002). Популяционная частота носительства сбалансированных транслокаций варьирует от 0.08 до 0.3 % (Kochhar, Ghosh, 2013).

Как правило, носители РТ имеют нормальный фенотип, но реализация их репродуктивного потенциала часто осложняется повышенным риском бесплодия и привычного невынашивания беременности, а также рождением детей с нарушением интеллекта и аномалиями развития. Этот риск связан с высокой вероятностью хромосомного дисбаланса у потомства, который возникает в результате особенностей мейотической сегрегации хромосом у одного из родителей, имеющего РТ (Hu et al., 2016).

Паттерны сегрегации хромосом определяются в мейозе I и в редких случаях – в результате ошибок во II мейотическом делении. У носителей РТ образование бивалентов между негомологичными хромосомами, вовлеченными в транслокацию, в профазе мейоза I становится невозможным, и формируется квадριвалент – структура, обеспечивающая полный гомосинапс между перестроенными хромосомами. Далее в процессе гаметогенеза возможна сегрегация хромосом по нескольким вариантам – 2:2, 3:1 и 4:0, что отражает количество хромосом из квадριвалента, распределенных в дочерние гаметоциты. Выбор преимущественного паттерна сегрегации в значительной степени контролируется конфигурацией квадριвалента, обусловленной, в свою очередь, расположением точек разрывов-воссоединений в перестроенных хромосомах (Gardner, Amor, 2018).

Из 32 теоретически возможных вариантов гамет, образующихся в ходе мейотической сегрегации РТ, только два являются генетически сбалансированными, т.е. гаметы содержат либо обе неперестроенные хромосомы, либо обе дериватные хромосомы (альтернативный тип сегрегации 2:2). Все остальные типы сегрегации при расхождении квадριвалента приводят к формированию гамет с хромосомным дисбалансом. К такой патологической 2:2 мейотической сегрегации относятся совместный 1 и совместный 2 типы, при которых хромосомный дисбаланс в гаметах и впоследствии в зиготах реализуется как частичные трисомии/моносомии по транслоцированному сегменту и частичные трисомии/моносомии по центрическому сегменту соответственно. При сегрегации 3:1 образуются гаметы с 24 хромосомами и 22 хромосомами, и, соответственно, зиготы будут с 47 или 45 хромосомами. Из них наиболее жизнеспособными будут зиготы, содержащие 47 хромосом. При сегрегации 4:0 одни из гамет получают все 4 хромосомы квадριвалента, а другие – ни одной. Образующиеся при участии таких гамет зиготы нежизнеспособны вследствие двойных трисомий или двойных моносомий (Шилова, 2016).

Жизнеспособность носителей, выраженность и характер клинических проявлений при хромосомных дисбалансах зависят от их размера и расположения на хромосомах, а также от конкретных затронутых генов. Отмечено, что транслокации с терминально расположенными точками разрывов ассоциированы со значительным увеличением частоты эмбрионов с хромосомным дисбалансом. Фактор терминального расположения точек разрывов независимо связан с риском рождения жизнеспособного ребенка с МВПР и/или хромосомным дисбалансом. Шансы рождения такого ребенка в шесть раз выше при носительстве РТ, в которых хотя бы один из дериватов имеет терминально расположенную точку разрыва (0.2 размера соответствующего плеча хромосомы и менее), по сравнению с РТ, в которых точки разрывов не являются терминальными (Шилова и др., 2019). При дисбалансе по генам, критически

важным для развития эмбриона, происходит остановка развития либо на самых ранних стадиях, либо в процессе пренатального развития эмбриона или плода (Beyer et al., 2019). При совместимости хромосомного дисбаланса с внутриутробным развитием беременность завершается рождением ребенка с врожденными пороками и/или аномалиями развития (Шилова, 2016).

В данной работе описаны фенотипические и генетические последствия различных вариантов мейотической сегрегации транслокации между хромосомами 3 и 10, затрагивающей концевые участки хромосом, в трех поколениях одной семьи. Как результат геномного дисбаланса описан клинический случай 3p делеционного синдрома у девочки, а также представлен вариант 10p15 делеционного синдрома у двоюродных брата и сестры.

Материалы и методы

Пробанд III1, мальчик 2006 года рождения, впервые был обследован врачом-генетиком в Челябинской областной детской клинической больнице в 2009 г. Его новорожденной сестре III5 и родителям II1, II2 было выполнено цитогенетическое исследование в 2018 г. Остальные шесть членов семьи, включая родного брата III3 пробанда, его тетю II4, ее двух дочерей III7, III10, а также бабушку II1 и дедушку II2 по линии матери, были обследованы в 2024 г. (рис. 1).

Цитогенетическое исследование было выполнено на GTG-окрашенных препаратах метафазных хромосом (550 бэндов), культивированных с ФГА Т-лимфоцитов периферической крови, полученных по общепринятому цитогенетическому протоколу (Медицинская генетика..., 2022).

Молекулярно-(цито)генетические исследования проводили на аутсорсинге. Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) высокого разрешения осуществляли на платформе Affymetrix с использованием олигонуклеотидных микроматриц Cytoscan HD по протоколу производителя (Affymetrix, США). Данные проанализировали с помощью программного обеспечения Chromosome Analysis

Suite (ChAS) (версия 4.0). Клиническое секвенирование экзона (КСЭ) проводили по технологии секвенирования нового поколения методом парно-концевого чтения. При обработке данных секвенирования прочтения выравнивались на референсную последовательность генома человека (hg38). Для описания генов, входивших в область хромосомного дисбаланса, по эффекту триплочувствительности или гаплонедостаточности использовали базу данных DECIPHER.

Результаты цитогенетического исследования и ХМА записаны в соответствии с версией Международной цитогеномной номенклатуры человека (ISCN 2024).

Все исследования, выполненные с участием людей, соответствуют этическим требованиям национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. От каждого участника или от родителей пациентов было получено информированное добровольное согласие.

Результаты

Пробанд III1 – мальчик 2006 года рождения. Ребенок от первой беременности, первых родов. Вес при рождении 2600 г (центиль 1–2 (3 %)), рост 51 см (центиль 4–5 (50 %)), оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. У ребенка наблюдалась задержка раннего психомоторного развития (голову удерживал с 3 месяцев, сидеть начал с 10–11 месяцев). Пошел в 2,5 года, походка с возрастом становилась скованной. Мальчик впервые был осмотрен врачом-генетиком Челябинской областной детской клинической больницы (ЧОДКБ) и направлен на цитогенетическое обследование в 2009 г. При цитогенетическом исследовании был выявлен нормальный мужской кариотип 46,XY. Несмотря на рекомендации врачей-генетиков подойти через год на плановый осмотр, семья уходит из-под наблюдения генетиков на 9 лет.

В 2023 г. пробанд III1 поступил в неврологическое отделение ГАУЗ ЧОДКБ. В анамнезе отмечали следующее: в 7 лет мальчик перестал ходить, может только ползать, в активе ребенка 5 слов, ранее были эпизоды потери со-

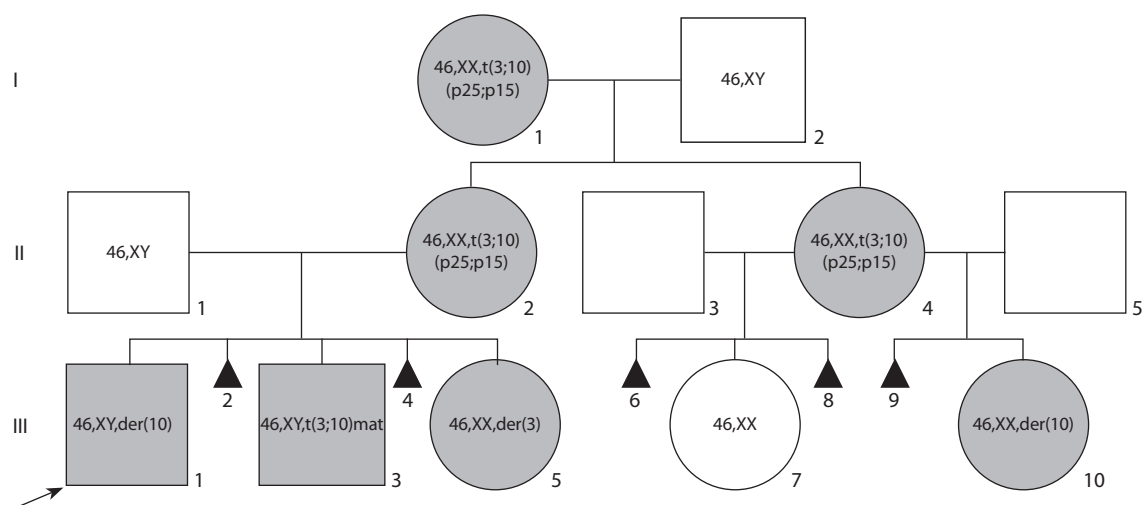


Рис. 1. Схема обследованных в трех поколениях членов одной семьи с носительством транслокации t(3;10)(p25;p15) (стрелкой указан пробанд).

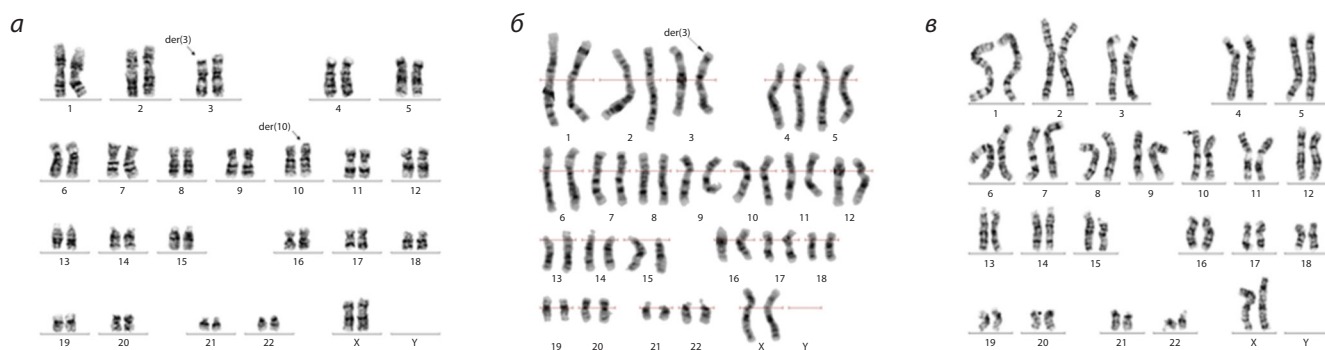


Рис. 2. Несбалансированный и сбалансированный варианты семейной транслокации между хромосомами 3 и 10.

а – кариотип матери II2, реципрокная транслокация $t(3;10)(p25;p15)$; *б* – кариотип родной сестры пробанда III5 46,XX,der(3)t(3;10)(p25;p15)dmata; *в* – кариотип двоюродной сестры пробанда III10 46,XX,der(10)t(3;10)(p25;p15)dmata. GTG-окрашивание хромосом.

знания, которые проявлялись в зажмуривании глаз, вытягивании губ в улыбку, цианозом губ, затрудненным дыханием, подергиванием в конечностях. В 2024 г. пробанду было выполнено КСЭ по поводу прогрессирующего ухудшения состояния пациента.

По результатам КСЭ у пробанда III1 была обнаружена делеция сегмента, расположенного на коротком плече хромосомы 10, с границами 179763–3173029 размером 2993266 п. н., включающая 27 генов (из них 10 белок-кодирующих), в том числе три OMIM-аннотированных: *ZMYND11* (Intellectual developmental disorder, autosomal dominant 30 [AD]), *WDR37* (Neurooculo-cardiogenitourinary syndrome [AD]), *PITRM1* (Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 30 [AR]). Также выявлена дупликация сегмента короткого плеча хромосомы 3 с границами 2735965–12545714 размером 9809749 п. н., включающая 115 генов (58 белок-кодирующих). Таким образом, результаты клинического секвенирования экзона указывали на наличие у пробанда дериватной хромосомы 10 вследствие транслокации между хромосомами 3 и 10.

Ранее в 2018 г. родители пробанда обратились к врачу-генетику для медико-генетического консультирования его трехмесячной сестры III5. Девочка родилась от пятой беременности на фоне осложненного акушерско-гинекологического анамнеза у матери II2, роды третьи, своевременные оперативные. Предыдущие две беременности закончились рождением пробанда III1 в 2006 г. и сибса (мальчика) III3 2012 года рождения, а две беременности завершились спонтанными абортми на ранних сроках, причины неизвестны, поскольку генетического и цитогенетического исследования эмбрионов не проводили. В пренатальный период у плода отмечали: краевое предлежание хориона, задержку внутриутробного развития, врожденный порок сердца (ВПС), врожденный порок развития опорно-двигательной системы – полидактилию верхних конечностей. Беременность проходила на фоне хронической декомпенсированной плацентарной недостаточности и многоводия. Девочка III5 родилась с массой тела 1970 г (<1 центиля (3 %)), длина тела 45 см (центиль 1 (3 %)), окружность головы 35 см (центиль 5 (75 %)), окружность грудной клетки 30 см (центиль 1 (3 %)). Приведенные показатели в центилях указывают на задержку в развитии. Оценка по шкале Апгар 7 баллов. Клинико-фе-

нотипические проявления: множественные пороки развития, субклинический гипертиреоз, подвздошная дистопия левой почки, сгибательная контрактура первых пальцев обеих кистей, дисплазия тазобедренных суставов, церебральная ишемия 2-й степени, синдром угнетения двигательных нарушений, аномалия развития глазного яблока: микрофтальм, микрокорнея. ВПС включал: первичный дефект межпредсердной перегородки, добавочную левую верхнюю полую вену, открытое овальное окно, удлинённый евстахиев клапан, недостаточность митрального клапана 1-й степени, легочную гипертензию 1-й группы, недостаточность кровообращения 2А степени.

При цитогенетическом исследовании у девочки III5 обнаружили дериватную хромосому 3: кариотип – 46,XX,der(3). Для уточнения происхождения хромосомной аномалии было проведено кариотипирование родителей. В результате у матери II2 выявили реципрокную транслокацию – 46,XX,t(3;10)(p25;p15). У отца II1 ребенка был нормальный мужской кариотип – 46,XY. Таким образом, после обследования родителей кариотип сестры III5 пробанда определен как 46,XX,der(3)t(3;10)(p25;p15)dmata (рис. 2).

Молекулярное кариотипирование родной сестры III5 пробанда позволило уточнить размер геномного дисбаланса и точки разрыва на обеих хромосомах, вовлеченных в транслокацию: $arr[GRCh38]3p26.3p25.2(11007_12547742) \times 1,10p15.3p15.2(45908_3500569) \times 3$. Размер патогенной делеции короткого плеча хромосомы 3 составил 12536735 п. н. В области дисбаланса расположено 132 гена (60 белок-кодирующих), из них 37 генов аннотированы в базе OMIM. Микродупликация на коротком плече хромосомы 10 размером 3454661 п. н. включает 33 гена, в том числе 11 белок-кодирующих.

Таким образом, хромосомный дисбаланс, выявленный у пробанда III1, унаследовавшего дериватную хромосому 10 (предполагаемый кариотип 46,XY,der(10),t(3;10)(p25;p15)dmata), и у его сибса III5, унаследовавшего дериватную хромосому 3, является результатом патологической мейотической сегрегации 2:2 по совместному 1-му типу материнской реципрокной транслокации между хромосомами 3 и 10 (рис. 3).

В 2024 г. к врачу-генетику опять обратились родители пробанда с его родным братом III3 2012 года рождения

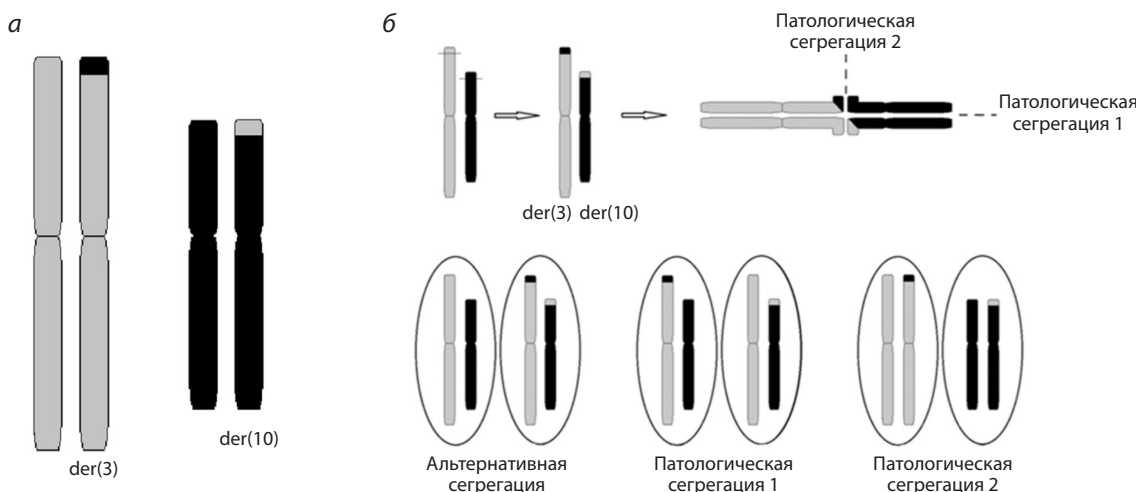


Рис. 3. Схема образования: а – реципрокной транслокации между хромосомами 3 и 10, $t(3;10)(p25;p15)$; б – вариантов расщепления хромосом с транслокацией в ходе мейотической сегрегации.

для исключения у мальчика хромосомной патологии. Клинических проявлений у ребенка не отмечали, на момент исследования в 12-летнем возрасте он учился в общеобразовательной школе. Цитогенетическое исследование выявило сбалансированную транслокацию материнского происхождения между хромосомами 3 и 10. Кариотип мальчика III3 – $46,XY,t(3;10)(p25;p15)mat$.

В этом же году в медико-генетическую консультацию обратилась родная сестра П4 матери пробанда с двумя дочками III7 (2006 года рождения) и III10 (2017 года рождения). При исследовании кариотипа матери П4 девочек выявили сбалансированную транслокацию $t(3;10)(p25;p15)$. Старшая дочь III7 не имела фенотипических особенностей, что и подтвердил кариотип – $46,XX$. У младшей девочки III10 (двоюродной сестры пробанда) с задержкой физического развития (ходит с поддержкой, речь невнятная) и аномалиями развития, схожими с фенотипом пробанда, обнаружили дериватную хромосому 10 – $46,XX,der(10)t(3;10)(p25;p15)dmat$. Анализ кариотипа родителей П1, П2 обеих женщин П2, П4 – носителей сбалансированной транслокации, позволил установить, что реципрокную транслокацию дочери унаследовали от матери П1 (бабушки обследованных нами детей) – $46,XX,t(3;10)(p25;p15)$ (см. рис. 1).

Таким образом, в представленной семье сбалансированную транслокацию $46,XX,t(3;10)(p25;p15)$ бабушка П1 передала своим двум дочерям П2, П4 и внуку III3. В результате патологической мейотической сегрегации по совместному 1-му типу у пробанда III1 и его двоюродной сестры III10 сформировался несбалансированный кариотип с дериватной хромосомой $der(10)$, а у родной сестры III5 пробанда, с наиболее тяжелой клиникой, кариотип содержит дериватную хромосому $der(3)$ (см. рис. 3).

Обсуждение

Дифференциальное окрашивание хромосом с разрешением 550 бэндов на гаплоидный набор позволяет идентифицировать хромосомные аномалии у пациентов с умственной отсталостью в 3–10 % случаев. Метод анализа

GTG-окрашенных хромосом до сих пор является «золотым стандартом» в диагностике хромосомного дисбаланса размером более 8–10 млн п. н. (Лебедев и др., 2023). Как и в любом методе, основанном на субъективной оценке результатов, квалификация и опыт цитогенетика, качество препарата хромосом и окраски крайне важны. К сожалению, дериватную хромосому 10 у пробанда не удалось выявить при цитогенетическом исследовании в 2009 г., что значительно усложнило «клиническую одиссею» рассматриваемой семьи.

Как видно из представленных данных (см. рис. 1 и 3), сбалансированный и нормальный кариотип у четырех членов семьи был результатом материнской альтернативной мейотической сегрегации семейной реципрокной транслокации между хромосомами 3 и 10. У трех индивидов (пробанд III1 и его двоюродная сестра III10 – оба с $der(10)$, родная сестра пробанда III5 с $der(3)$) имеется несбалансированный кариотип вследствие патологической мейотической сегрегации 2:2 по совместному 1-му типу. Таким образом, при мейотической сегрегации рассматриваемой реципрокной транслокации с практически равной вероятностью (4:3) формируются сбалансированные и несбалансированные по хромосомному набору гаметы (зиготы). Анализ литературы показывает, что патологическая мейотическая сегрегация отмечается в 30 % случаев и наиболее распространен совместный 1-й тип сегрегации (на него приходится около 80 %). Совместный 2-й тип патологической сегрегации наблюдается в 13 % случаев, и 7 % приходится на третичную или обменную сегрегацию (Шилова, 2016).

Учитывая, что в анамнезе обеих матерей П2 и П4 (нам неизвестен акушерский анамнез бабушки) есть факты спонтанных аборт, мы можем предположить, что это были эмбрионы либо с хромосомным дисбалансом, сформированным по совместному 2-му типу патологической мейотической сегрегации, либо с анеуплоидией по хромосомам 10 или 3, что несовместимо с живорождением.

Предположительно, при данной реципрокной транслокации среди продуктов концепта гамет с хромосомным

Клинические и фенотипические проявления у детей с несбалансированным геномом, образованным в ходе мейотической сегрегации t(3;10)(p25;15)

Признаки при делеции 3p25-pter (Malmgren et al., 2007; Fu et al., 2021)	III5 Сестра пробанда (родная) Кариотип, ХМА: делеция 3p25-pter, дупликация 10p15-pter	III1 Пробанд КСЭ: дупликация 3p25-pter, делеция 10p15-pter	III10 Сестра пробанда (двоюродная) Кариотип: дупликация 3p25-pter, делеция 10p15-pter
Малый вес	+	Нет	Нет
Задержка развития	+	+	+
	Отсутствие речи и ее понимания	В речи до 10 слов, самообслуживания нет	Речь невнятная
Нарушения роста	+	+	+
Двигательная активность	Нет	Самостоятельная походка с 2.5 до 7 лет, на данный момент только ползает	Самостоятельная походка, усиливается скованность
Проблемы с питанием	+	+	+
Гипотония	+	+	+
Микроцефалия	+	Нет (отмечена макроцефалия)	Нет (отмечена макроцефалия)
Блефарофимоз	+	Нет (отмечен экзофтальм)	Нет
Глазной гипертелоризм	Нет	+	+
Плоская переносица	+	Нет	+
Полидактилия	+	Нет	Нет
Синофриз	+	Нет	Нет
Микрогнатия	+	Нет	Нет
Низко посаженные ушные раковины	+	+	+
	Полные мочки ушей		

Примечание. Фоном отмечены дети с одинаковым хромосомным дисбалансом.

дисбалансом жизнеспособными являются только сформированные вследствие патологической мейотической сегрегации 2:2 по совместному 1-му типу. По данным литературы, расположение точек разрывов в терминальных участках хромосом, как в нашем случае, – фактор, который увеличивает шансы на живорождение ребенка с МВГР и/или хромосомным дисбалансом примерно в шесть раз (Шилова и др., 2019). В рассматриваемом нами случае в хромосомной перестройке были затронуты именно терминальные участки обеих хромосом, что, очевидно, повысило шансы детей с множественными пороками развития на рождение.

Немногочисленная родословная семьи не позволяет нам оценить эмпирический повторный риск рождения ребенка с хромосомным дисбалансом, тем не менее полученные данные свидетельствуют о высоком (3/7, или 47 %) генетическом риске. Эта информация будет очень важна в будущем для родного брата III3 пробанда – носителя сбалансированной транслокации t(3;10). Необходимо, чтобы родители и врачи сформировали у него во взрослом возрасте настороженность по отношению к планированию рождения потомства. Достаточно сказать, что из пяти внуков его бабушки только он (III3) и одна двоюродная сестра (III7) не имеют клинически значимых аномалий фенотипа, а у троих – пробанда III1 и двух сестер III5, III10 – отмечаются пороки развития и множественные врожденные

аномалии вследствие геномного дисбаланса. Беспокойство за будущих детей мальчика III3, носителя сбалансированной перестройки, небезосновательно, несмотря на готовность современных медицинских технологий помочь решить проблему. Например, опрос семей, в которых носителей хромосомных перестроек выявили от 15 до 34 лет назад, показал, что в четырех семьях родители забыли о том, что их детям был проведен цитогенетический анализ и обнаружена хромосомная патология, а в четырех семьях родители просто не поняли, в чем состояла важность полученных результатов кариотипирования (примерно 10 % обследованных семей) (Bache et al., 2007).

Молекулярно-генетический анализ, проведенный с применением ХМА и КСЭ пробанду III1 и его сестре III5, позволил установить, а также уточнить точки разрывов на хромосомах, вовлеченных в транслокацию, и определить генный состав хромосомного дисбаланса. Учитывая результаты кариотипирования, мы предположили, что у пробанда III1 и его двоюродной сестры III10 имеется геномный дисбаланс, включающий делецию 10p15-pter и дупликацию 3p25-pter, т.е. они являются носителями дериватной хромосомы 10 – der(10). При ХМА у родной сестры пробанда III5 обнаружена дериватная хромосома 3 с патогенной терминальной делецией 3p25-pter (12.5 млн п.н.) и дупликацией 10p15-pter (3.5 млн п.н.) (см. таблицу).

Несмотря на то, что все наши пациенты с геномным дисбалансом имеют тяжелые когнитивные и физические нарушения, при более детальном рассмотрении клинические проявления у обоих детей с дериватом хромосомы 10 сходны между собой и отличаются от сибса пробанда III5.

Первое упоминание о терминальной делеции участка p15-pter хромосомы 10 встречается в работе (Elliott et al., 1970). К настоящему времени в литературе имеются подробные описания около 50 случаев делеции 10p15-pter разной протяженности. Основные клинические особенности у пациентов с делецией 10p15-pter – когнитивные и поведенческие нарушения, задержка речи, нарушения двигательной активности, черепно-лицевые дисморфии, гипотония, аномалии развития головного мозга и судороги, ассоциированные с гаплонедостаточностью генов *ZMYND11* (OMIM 608668) и *DIP2C* (OMIM 611380) (DeScipio et al., 2012). Эти гены входят в область делеции, выявленной у пробанда III1 и его двоюродной сестры III10 с характерными клиническими аномалиями. Безусловно, в данных случаях в подобный фенотип, помимо делеции 10p, может вносить вклад и протяженная дупликация региона 3p25-pter, в состав которой входят 13 триплочувствительных белок-кодирующих генов. Совершенно очевидно, что эти пациенты нуждаются в особом внимании врачей-реабилитологов и неврологов, особенно двоюродная сестра пробанда III10, у которой наблюдается схожая с пробандом III1 динамика нарушения двигательной активности.

Тяжелые клинические симптомы у девочки III5 – родной сестры пробанда – сходны с таковыми при синдромальной форме терминальной делеции 3p (3p deletion syndrome) (Verjaal, De Nef, 1978; Malmgren et al., 2007; Fu et al., 2021) (см. таблицу). Согласно данным литературы, делеция терминального участка хромосомы 3 – довольно редкая хромосомная аномалия, которая ассоциирована с такими аномалиями фенотипа, как микроцефалия, птоз, гипертелоризм и микрогнатия. У пациентов отмечаются также низкий вес при рождении, гипотония, нарушение интеллектуального развития, задержка развития, замедленное созревание костей и дефекты почек. Врожденные пороки сердца, а именно дефект атриовентрикулярной перегородки, могут наблюдаться примерно у трети пациентов – носителей подобной делеции (Martins et al., 2021). В нашем случае у родной сестры пробанда (III5) с рождения наблюдаются тяжелые клинические проявления, характеризующиеся малым весом при рождении, полным отсутствием двигательной активности и речи. Также у ребенка отмечены микроцефалия, полидактилия, синофриз и микрогнатия, которые не определяются у пробанда и двоюродной сестры. Интересно отметить факт «зеркальности» клинических признаков, а именно наличие микроцефалии при делеции 3p25-pter и макроцефалии при дупликации данного региона как следствие эффекта дозы генов, входящих в этот регион.

Как говорилось выше, в область делеции 3p25-pter входят 132 гена, из которых 25 являются морбидными. Среди них гены *SETD5*, *BRPF1*, *CRBN*, *ATG7*, *SLC6*, *GRM7*, *ARPC4*, гаплонедостаточность по которым ассоциирована с нарушением развития нервной системы и нарушением интеллектуального развития. Также в область делеции

3p25-pter входит ген *CHL1*, рассматриваемый в качестве гена-кандидата неспецифической умственной отсталости из-за его высокой экспрессии в головном мозге (Martins et al., 2021; Tsuboyama, Iqbal, 2021). Одновременное присутствие хромосомного дисбаланса в виде дупликации терминального района хромосомы 10p15-pter может внести определенный вклад в формирование аномального фенотипа у пациента, поскольку область дупликации включает два гена с высокой триплочувствительностью – *LARP4B* и *DIP2C*, а для последнего показана ассоциация с нарушениями развития и задержкой речи.

Заключение

Клиническая одиссея семьи в трех поколениях, затянувшаяся на 14 лет, позволила выявить носителей реципрокной транслокации t(3;10) и носителей геномного дисбаланса, который сформировался в результате материнской мейотической патологической сегрегации 2:2 по совместному 1-му типу. Точки разрывов на вовлеченных в перестройку хромосомах были установлены в ходе применения высокотехнологичных методов генетического исследования – ХМА и КСЭ. Наличие различной копииности протяженных участков хромосомного дисбаланса позволяет объяснить разную степень фенотипических аномалий у наших пациентов в зависимости от их сочетания. В то же время сходство и прогрессирование клинических проявлений у членов семьи с одинаковым геномным дисбалансом определяют необходимость участия специалистов (неврологов, реабилитологов) в симптоматической терапии этих пациентов.

Хромосомный дисбаланс, обусловленный одновременным присутствием в геноме дупликации и делеции, затрагивающих терминальные районы двух негомологичных хромосом, является, как правило, следствием патологической мейотической сегрегации родительской реципрокной транслокации и требует обязательного исследования кариотипа родителей для определения носителя транслокации. Хотя наличие сбалансированной РТ у родного брата III3 пробанда не сопровождается клиническими особенностями, очень важно, чтобы он в будущем был осведомлен о носительстве генетической перестройки, поскольку высокотехнологичные методы преимплантационной и пренатальной диагностики позволят предотвратить рождение тяжело больных детей в его семье.

Список литературы / References

- Лебедев И.Н., Шилова Н.В., Юров И.Ю., Малышева О.В., Твеленева А.А., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Толмачева Е.Н., Кашеварова А.А. Рекомендации Российского общества медицинских генетиков по хромосомному микроматричному анализу. *Медицинская генетика*. 2023;22(10):3-47. doi 10.25557/2073-7998.2023.10.3-47
- [Lebedev I.N., Shilova N.V., Iourov I.Yu., Malysheva O.V., Tvele-neva A.A., Minzhenkova M.E., Markova Zh.G., Tolmacheva E.N., Kashevarova A.A. Guidelines of the Russian Society of Medical Geneticists for chromosomal microarray analysis. *Medicinskaya Genetika = Medical Genetics*. 2023;22(10):3-47. doi 10.25557/2073-7998.2023.10.3-47 (in Russian)]
- Медицинская генетика: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022
- [Medical Genetics: a national guide. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2022 (in Russian)]

- Шилова Н.В. Совершенствование подходов к диагностике хромосомных аномалий в рамках персонализированной медицины: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016. https://viewer.rusneb.ru/ru/000199_000009_006659654?page=1&rotate=0&theme=white [Shilova N.V. Improving Approaches to the Diagnosis of Chromosomal Aberrations in the Context of Personalized Medicine. Extended abstract of the Dr. med. sci. diss. Moscow, 2016. Available at: https://viewer.rusneb.ru/ru/000199_000009_006659654?page=1&rotate=0&theme=white (in Russian)]
- Шилова Н.В., Миньженкова М.Е., Антоненко В.Г. Оценка факторов риска рождения детей с хромосомным дисбалансом у носителей аутосомных реципрокных транслокаций. *Генетика*. 2019; 55(9):1054-1063. doi 10.1134/S0016675819090169 [Shilova N.V., Minzhenkova M.E., Antonenko V.G. Evaluation of risk factors for the birth of children with chromosomal imbalance in carriers of autosomal reciprocal translocations. *Russ J Genet*. 2019; 55(9):1103-1112. doi 10.1134/S1022795419090151]
- Bache I., Brondum-Nielsen K., Tommerup N. Genetic counseling in adult carriers of a balanced chromosomal rearrangement scertained in childhood: experiences from a nationwide reexamination of translocation carriers. *Genet Med*. 2007;9(3):185-187. doi 10.1097/gim.0b013e3180314671
- Beyer C.E., Lewis A., Willats E., Mullen J. Preimplantation genetic testing using Karyomapping for a paternally inherited reciprocal translocation: a case study. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(5):951-963. doi 10.1007/s10815-019-01413-0
- DeScipio C., Conlin L., Rosenfeld J., Tepperberg J., Pasion R., Patel A., McDonald M., ... Martinet D., Mason T., Clark D., Spinner N., Krantz I. Subtelomeric deletion of chromosome 10p15.3: clinical findings and molecular cytogenetic characterization. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(9):2152-2161. doi 10.1002/ajmg.a.35574
- Elliott D., Thomas G.H., Condron C.J., Khuri N., Richardson F. C-group chromosome abnormality (?10p-). Occurrence in a child with multiple malformations. *Am J Dis Child*. 1970;119(1):72-73. doi 10.1001/archpedi.1970.02100050074017
- Fu J., Wang T., Fu Z., Li T., Zhang X., Zhao J., Yang G. Case report: a case report and literature review of 3p deletion syndrome. *Front Pediatr*. 2021;9:618059. doi 10.3389/fped.2021.618059
- Gardner R.J.M., Amor D.J. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. Oxford Univ. Press, 2018
- Hu L., Cheng D., Gong F., Lu C., Tan Y., Luo K., Wu X., He W., Xie P., Feng T., Yang K., Lu G., Lin G. Reciprocal translocation carrier diagnosis in preimplantation human embryos. *EBioMedicine*. 2016;14:139-147. doi 10.1016/j.ebiom.2016.11.007
- ISCN 2024 – An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2024). *Cytogenet Genome Res*. 2024;164(Suppl.1):1-224. doi 10.1159/000538512
- Kochhar P.K., Ghosh P. Reproductive outcome of couples with recurrent miscarriage and balanced chromosomal abnormalities. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(1):113-120. doi 10.1111/j.1447-0756.2012.01905.x
- Malmgren H., Sahlén S., Wide K., Lundvall M., Blennow E. Distal 3p deletion syndrome: detailed molecular cytogenetic and clinical characterization of three small distal deletions and review. *Am J Med Genet Part A*. 2007;143A(18):2143-2149. doi 10.1002/ajmg.a.31902
- Martins M., Arantes R., Botelho P., Souto M., Moutinho O., Pinto Leite R. Familiar del 3p syndrome: the uncertainty of the prognosis. A case report. *Clin Case Rep*. 2021;9(4):2365-2368. doi 10.1002/ccr3.4036
- Ogilvie C.M., Scriven P.N. Meiotic outcomes in reciprocal translocation carriers ascertained in 3-day human embryos. *Eur J Hum Genet*. 2002;10(12):801-806. doi 10.1038/sj.ejhg.5200895
- Tsuboyama M., Iqbal M.A. *CHL1* deletion is associated with cognitive and language disabilities – case report and review of literature. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(7):e1725. doi 10.1002/mgg3.1725
- Verjaal M., De Nef M.B. A patient with a partial deletion of the short arm of chromosome 3. *Am J Dis Child*. 1978;132(1):43-45. doi 10.1001/archpedi.1978.02120260045012

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 15.02.2025. После доработки 23.05.2025. Принята к публикации 02.07.2025.

doi 10.18699/vjgb-25-73

Мобильные элементы как ключевые регуляторы развития плаценты

М.А. Жилкина , Е.Н. Толмачёва , С.А. Васильев 

Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра
Российской академии наук, Томск, Россия
 maria.amelkina@medgenetics.ru

Аннотация. Мобильные элементы (transposable elements, TE), составляющие свыше трети человеческого генома, играют ключевую роль в его эволюции, выступая важным источником регуляторных последовательностей. В норме их активность жестко контролируется механизмами метилирования ДНК, однако эффективность такого подавления существенно различается между тканями. Плацента, отличающаяся глобальным гипометилированием, представляет собой уникальную среду, где ретровирусы и ретротранспозоны, обычно молчащие в соматических клетках, получают возможность активации. Этот особый эпигенетический ландшафт плаценты позволяет транспозонам участвовать в регуляции геномной активности, оказывая влияние на процессы, протекающие от раннего эмбриогенеза до постнатального развития. Гипометилирование ДНК в плаценте не только способствует мобилизации ТЕ, но и открывает возможность использования их компонентов в качестве самостоятельных генов и регуляторных элементов – промоторов, энхансеров и других функциональных модулей. Эти элементы вовлечены в ключевые аспекты плацентарного развития, включая формирование синцитиотрофобласта, инвазию вневорсинчатого трофобласта, ремоделирование спиральных артерий и децидуализацию эндометрия. Важно отметить, что ТЕ могут служить источниками альтернативных промоторов для соседних генов, а древние транспозоны млекопитающих содержат множественные сайты связывания транскрипционных факторов, обеспечивая скоординированную регуляцию генов, объединенных общей функцией. Несмотря на растущий интерес к роли мобильных элементов в развитии и функционировании плаценты, многие вопросы остаются без ответа. В частности, малоизученными продолжают быть механизмы функционирования в ходе беременности ретротранспозонов, не содержащих длинных концевых повторов (non-LTR ретротранспозонов). Глубокое понимание этих процессов необходимо для прояснения нарушений регуляции в плаценте при больших акушерских синдромах. В данном обзоре рассматривается вклад мобильных элементов в функционирование генома человека, в частности их влияние на экспрессию генов, в контексте беременности и развития плаценты.

Ключевые слова: мобильные элементы; ретротранспозоны; ретровирусы; развитие плаценты

Для цитирования: Жилкина М.А., Толмачёва Е.Н., Васильев С.А. Мобильные элементы как ключевые регуляторы развития плаценты. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(5):666-675. doi 10.18699/vjgb-25-73

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-25-00335).

Transposable elements as key regulators of placental development

M.A. Zhilkina , E.N. Tolmacheva , S.A. Vasilyev 

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
 maria.amelkina@medgenetics.ru

Abstract. Transposable elements (TEs), comprising over one-third of the human genome, play a crucial role in its evolution, serving as a significant source of regulatory sequences. Under normal circumstances, their activity is tightly controlled by DNA methylation mechanisms; however, the effectiveness of this suppression varies substantially across tissues. The placenta, characterized by global hypomethylation, represents a unique environment where retroviruses and retrotransposons, typically silenced in somatic cells, gain the opportunity for activation. This distinct epigenetic landscape of the placenta allows transposons to participate in the regulation of genomic activity, influencing processes ranging from early embryogenesis to postnatal development. DNA hypomethylation in the placenta not only promotes TE mobilization, but also opens the possibility of using their components as independent genes and regulatory elements – promoters, enhancers, and other functional modules. These elements are involved in key aspects of placental development, including syncytiotrophoblast formation, extravillous trophoblast invasion, spiral artery remodeling, and endometrial decidualization. Importantly, TEs can serve as sources of alternative promoters for neighboring genes, and ancient mammalian transposons contain multiple transcription factor binding sites, enabling coordinated regulation of genes sharing a common function. Despite the growing interest in the role of transposable elements in placental development and function, many questions remain unanswered. In particular, the mechanisms of non-long terminal

repeat (non-LTR) retrotransposon function during pregnancy remain poorly understood. A deep understanding of these processes is necessary to elucidate regulatory disorders in the placenta associated with major obstetric syndromes. This review examines the contribution of transposable elements to the functioning of the human genome, particularly their impact on gene expression, in the context of pregnancy and placental development.

Key words: transposable elements; retrotransposons; retroviruses; placenta development

For citation: Zhilkina M.A., Tolmacheva E.N., Vasilyev S.A. Transposable elements as key regulators of placental development. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov J Genet Breed*. 2025;29(5):666-675. doi 10.18699/vjgb-25-73

Введение

Примерно 40 % генома млекопитающих состоит из мобильных генетических элементов, или транспозонов (ТЕ) (Chesnokova et al., 2022). На первый взгляд, обилие ТЕ в геномах млекопитающих кажется парадоксальным, учитывая потенциальные риски, связанные с неконтролируемой транспозицией (Doolittle, Sapienza, 1980). Но такое сосуществование отражает продолжающееся эволюционное противостояние между ТЕ и их хозяевами, в результате которого установилось динамическое равновесие. Хотя большинство ТЕ млекопитающих было инактивировано посредством мутаций или транскрипционного/посттранскрипционного сайленсинга, существуют исключения. Некоторые взаимодействия ТЕ с организмом-хозяином, изначально обусловленные необходимостью репликации ТЕ, могут быть использованы для выполнения важных функций в развитии или физиологии хозяина.

В последние десятилетия установлено, что такое приспособление последовательностей мобильных генетических элементов к выполнению новых функций в геноме хозяина является важнейшим этапом в их эволюции. Значительный вклад в понимание этого процесса внесли J. Brosius и S.J. Gould (1992), которые подвергли сомнению рассмотрение мобильных генетических элементов исключительно в роли «мусорной ДНК», предложив считать ТЕ источником эволюционных инноваций через механизм экзaptации – перепрофилирования существующих генетических элементов для выполнения новых функций. Важно отметить, что если адаптация подразумевает совершенствование признаков под прямым действием отбора для их текущей функции, то экзaptация описывает использование уже существующих признаков для совершенно новых целей (Brosius, Gould, 1992). В контексте беременности мобильные генетические элементы, такие как транспозоны и ретротранспозоны, могут приобретать биологически значимые роли, участвуя в регуляции генов, формировании новых функциональных элементов генома или организации его структуры (Chuong et al., 2016).

Репродуктивная стратегия плацентарных млекопитающих, характеризующаяся внутриутробным развитием и продолжительной лактацией, требует значительных энергетических и метаболических затрат со стороны материнского организма (Hamilton, Boyd, 1960). В условиях столь существенных материнских затрат естественный отбор закономерно способствует развитию механизмов ранней элиминации нежизнеспособных эмбрионов на начальных этапах онтогенеза. В свете описанных репродуктивных особенностей представляет научный интерес вопрос о сохранении мобильных элементов в геноме, несмотря на их потенциально деструктивное влияние и сильное действие отбора.

Эволюционная персистенция ТЕ может быть объяснена стратегической интеграцией в ключевые процессы, определяющие жизнеспособность организма на критически важных стадиях развития. К числу таких фундаментальных процессов относятся: активация зародышевого генома, успешная имплантация эмбриона и плацентация. Эффективность данной стратегии подтверждается масштабной инвазией ТЕ в геномы млекопитающих.

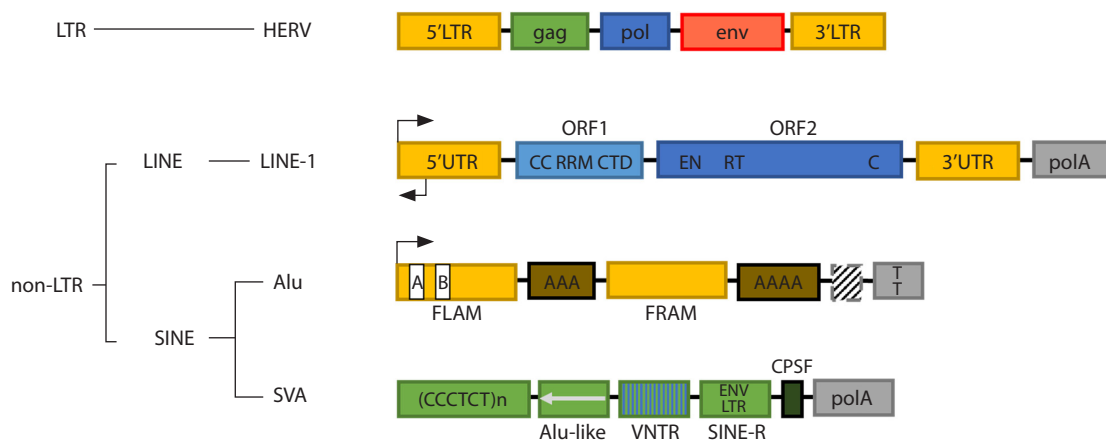
Особенности эпигенетической регуляции в плаценте, включая глобальное гипометилирование ДНК и наличие частично метилированных доменов – протяженных геномных регионов с промежуточным уровнем метилирования (Novakovic, Saffery, 2013), создают уникальные условия для активации эндогенных ретровирусов и ретротранспозонов, которые в большинстве соматических тканей находятся в репрессированном состоянии (Honda, 2016). Краткий период существования плаценты как временного органа дополнительно объясняет специфику организации ее эпигенома.

В представленном обзоре предпринята попытка систематизации современных данных о функциональном значении мобильных элементов в развитии и функционировании плаценты.

Мобильные элементы в геноме млекопитающих

Мобильные генетические элементы с высокой частотой встречаются в геномах млекопитающих. Если ранее эти элементы считались «генетическим мусором», то в настоящее время значительное влияние ТЕ на функционирование генома хозяина является общепризнанным фактом. Согласно современным данным, около 50 % человеческого генома состоит из ретротранспозонов и ДНК-транспозонов (de Koning et al., 2011).

С точки зрения молекулярных механизмов транспозиции, все ТЕ подразделяются на два основных класса (Wicker et al., 2007). Первый класс включает элементы, называемые ретротранспозонами, для перемещения которых необходим РНК-посредник с последующей обратной транскрипцией по принципу «копирование-вставка», при этом исходная последовательность сохраняется в неизменном виде (Mustafin, 2018). Второй класс представлен ДНК-транспозонами, осуществляющими транспозицию без участия РНК по механизму «вырезание-вставка» (TIR и крпitoны) или путем репликативной транспозиции (хелитроны и маверики) (Mustafin, 2018). Ретротранспозоны, в свою очередь, классифицируются на пять порядков по таким признакам, как молекулярная организация, механизмы транспозиции и филогения обратной транскриптазы: эндогенные ретровирусы (ERV) с длинными концевыми повторами (LTR-ретротранспозоны), элементы LINE и



Ретротранспозоны, содержащие и не содержащие LTR, в геноме человека.

Для ретротранспозонов HERV: длинные терминальные повторы (LTR) (желтые блоки), кодирующие домены gag (зеленый блок), env (красный блок), pol (синий блок); для ретротранспозонов LINE-1: нетранслируемые области (UTR) (желтые блоки); смысловые и антисмысловые внутренние промоторы (черные стрелки); ORF1 включает домен свернутой спирали (CC), мотив распознавания РНК (RRM) и С-концевой домен (CTD); ORF2 включает эндонуклеазу (EN), обратную транскриптазу (RT) и домены, богатые цистеином (C); поли(А) тракт (polyA) следует после 3'-UTR; для Alu: FLAM-свободный левый Alu-мономер; FRAM-свободный правый Alu-мономер; сайт начала транскрипции РНК-полимеразы III (черная стрелка) и консервативные цис-действующие последовательности, необходимые для транскрипции (белые блоки А и В в левом Alu-мономере); аденозин-богатый фрагмент (коричневый блок AAA между левым и правым Alu-мономерами); терминальный поли(А) тракт (рамка – коричневый блок AAAA); фланкирующая геномная ДНК переменного размера (штрихованный серый блок), за которой следует сигнал терминирования РНК pol III (серый блок TT); для SVA человека: гексамерный CCCTCT-повтор; инвертированный Alu-подобный повтор (зеленый блок с обратной стрелкой); GC-богатый VNTR (штрихованный зеленый блок); последовательность SINE-R, имеющая гомологию с HERV-K10 (оболочка ENV и LTR); специфический фактор расщепления полиаденилирования (CPSF) сайт связывания; терминальный поли(А) тракт (polyA) (по: Lee et al., 2024).

SINE, DIRS-подобные элементы, Penelope-подобные элементы (Wicker et al., 2007).

Типичные ERV содержат три консервативных кодирующих домена (gag, env, pol) и фланкированы идентичными длинными концевыми повторами (LTR) с обеих сторон (см. рисунок). Однако в процессе эволюции позвоночных большинство ERV приобрело множественные мутации, приведшие к утрате их способности к полноценной экспрессии вирусных белков (Johnson, 2019). Специфичную для человека группу LTR-содержащих ретротранспозонов принято обозначать как HERV (human endogenous retroviruses).

Мобильные генетические элементы, не содержащие длинных концевых повторов (non-LTR), представлены преимущественно двумя классами – длинными (LINE) и короткими (SINE) диспергированными повторами. Элементы LINE характеризуются протяженностью в несколько тысяч нуклеотидных пар, тогда как размер SINE обычно не превышает 600 пар оснований (Kramerov, Vassetzky, 2011; Bourque et al., 2018). Принципиальное различие между этими группами заключается в механизмах их транскрипции: LINE, подобно LTR-ретротранспозонам, экспрессируются РНК-полимеразой II, в то время как большинство SINE транскрибируются при участии РНК-полимеразы III (Kramerov, Vassetzky, 2011).

Элементы SINE демонстрируют исключительно высокую численность в геномах млекопитающих, превышающую 100000 копий. Их репликация осуществляется через механизм ретротранспозиции по принципу «копирование-вставка», который включает последовательные эта-

пы транскрипции в РНК, обратной транскрипции с образованием кДНК и последующей интеграции в новые геномные локусы. Данный процесс полностью зависит от ферментативного аппарата, кодируемого элементами LINE. В геноме человека наиболее распространены SINE семейства Alu, представляющие собой 300-нуклеотидные последовательности, эволюционно происходящие от 7SL РНК (Lee et al., 2024).

Элементы LINE-1, составляющие около 17 % человеческого генома (Chesnokova et al., 2022), обладают сложной структурной организацией. Полноразмерные функциональные копии, которых насчитывается около 1000, содержат нетранслируемые регионы (UTR), необходимые для транспозиционной активности. Структура таких элементов включает 5'-UTR с уникальным двунаправленным промотором, две открытые рамки считывания, ORF1 и ORF2, кодирующие белки ORF1p и ORF2p, а также 3'-UTR с сигналом полиаденилирования (см. рисунок). Особый интерес представляет организация промоторного региона LINE-1, содержащего как смысловой промотор, регулирующий экспрессию белков ретротранспозиции, так и антисмысловой промотор (ASP) (Lee et al., 2024).

Регуляция активности ретротранспозонов в соматических клетках млекопитающих имеет критическое значение для поддержания геномной стабильности. Многочисленные исследования подтверждают ключевую роль эпигенетических механизмов, в частности метилирования ДНК, в подавлении потенциально опасной транспозиционной активности этих элементов (Slotkin, Martienssen, 2007). Данный механизм контроля представляет собой

важный защитный барьер, предотвращающий развитие геномных нарушений и связанных с ними патологических состояний.

Уникальный эпигенетический ландшафт плаценты

Плацента характеризуется глобальным гипометилированием ДНК, что принципиально отличает ее эпигенетический профиль от соматических тканей (Ehrlich et al., 1982). Средний уровень 5-метилцитозина в плацентарной ткани человека составляет 2.5–3 %, тогда как в пуповинной крови он достигает ~4 % (Price et al., 2012). Данный эпигенетический статус – ключевой фактор регуляции экспрессии генов, контролирующих рост плаценты и функциональную активность трофобласта (Robinson, Price, 2015).

Предпосылкой гипометилирования плаценты является эпигенетическое репрограммирование, ключевая особенность которого в зиготе и эмбрионе на преимплантационной стадии развития – потеря метилирования ДНК. В результате поздняя морула/ранняя бластоциста демонстрирует наименьший уровень метилирования ДНК по сравнению с любым другим периодом онтогенеза. Последующее *de novo* метилирование во внутренней клеточной массе сопровождается репрессией ТЕ, тогда как клетки трофэктодермы, формирующие плаценту, сохраняют гипометилированное состояние этих элементов (Price et al., 2012).

Хотя функциональная роль сниженного уровня метилирования генома, наблюдаемого в плаценте, до сих пор не полностью изучена, исследования показывают, что оно может активировать экспрессию мобильных элементов, которые обычно подавляются в других тканях (Macauley et al., 2011). Метилирование ДНК семейств HERV в плаценте демонстрирует широко варьирующие, но в среднем сниженные уровни по сравнению с тканями эмбриона и взрослого организма (Reiss et al., 2007). Напротив, средний индекс метилирования ДНК Alu сходен в тканях плаценты и плода (Price et al., 2012; Rondinone et al., 2021), а метилирование ДНК ретротранспозона LINE-1 снижено и более вариабельно в плаценте по сравнению с тканями плода.

Однако снижение уровня метилирования ТЕ далеко не всегда сопровождается повышением их транскрипционной активности. Так, недавно S. Lanciano с коллегами (2024) обнаружили, что в случае снижения уровня метилирования ДНК в геноме активируется транскрипция лишь небольшого количества копий молодых L1, тогда как большинство гипометилированных локусов L1 неожиданно остаются молчаливыми. Промоторы молодых активных элементов L1 гипометилированы в эмбриональных стволовых клетках человека по сравнению с дифференцированными клетками, что частично объясняет их более высокий уровень экспрессии.

Сообщалось также и о гиперметилировании LINE-1 в плаценте при некоторых патологиях беременности. Пузырный занос является одной из причин потери беременности и наиболее распространенным типом гестационной трофобластической болезни. У пациентов с пузырным заносом во время развития и дифференцировки плаценты наблюдалось увеличение уровня метилирования LINE-1

в два раза, тогда как уровень общего метилирования генома и других повторов при этой патологии оставался прежним (Lou et al., 2020). При спонтанных абортах с анеуплоидией во внезародышевых тканях наблюдали повышенное метилирование LINE-1 (Vasilyev et al., 2021). Но при этом LINE-1 гипометилирован во внезародышевых тканях спонтанных абортусов с нормальным кариотипом, что может привести к усиленной активации LINE-1 и последующим мутационным вставкам (Lou et al., 2020).

Пример влияния гипометилирования на активность мобильных элементов в плаценте – гипометилирование ретротранспозона AluY в локусе *KCNH5*. Дифференциально метилированный регион в промоторной области и первом экзоне транскрипта 1a гена *KCNH5* имеет ретротранспозонное происхождение: 147 п.н. промотора и 162 п.н. экзона эволюционно возникли из SINE-элемента семейства AluY. Этот элемент, появившийся в геноме приматов около 25–30 млн лет назад, сохранился только у человека, человекообразных обезьян и мартышковых, что указывает на его недавнюю (в эволюционном масштабе) интеграцию. Гипометилирование AluY в плаценте коррелирует с активацией альтернативного транскрипта *KCNH5*, демонстрируя, как эпигенетическая модификация мобильных элементов может участвовать в тканеспецифичной регуляции генов (Macauley et al., 2011).

Функциональная экзаптация в плаценте генов мобильных элементов

Низкие уровни метилирования ДНК в плаценте способствовали использованию частей ТЕ в качестве функциональных регуляторных последовательностей. В частности, ТЕ были интегрированы в плацент-специфичные энхансеры, альтернативные промоторы и другие цис-регуляторные элементы, что привело к эволюционной диверсификации функций плаценты (Hoyt et al., 2022).

Производные ТЕ играют важную роль в различных процессах, включая изменение паттернов сплайсинга, усиление рекомбинации, формирование энхансерных и сайленсерных областей, использование альтернативных промоторов и неофункционализацию генов (Brosius, 1999). Регуляторная активность ТЕ проявляется уже на стадии бластоцисты и сохраняется в течение всего пренатального развития млекопитающих, в том числе и в плаценте. Некоторые интегрированные ретровирусные последовательности эволюционировали в критически важные регуляторные элементы, модулирующие экспрессию соседних генов или даже формирующие новые генные локусы (Johnson, 2019).

Гены *ERVW-1* (синцитин-1) и *ERVFRD-1* (синцитин-2) являются классическими примерами экзаптации HERV-элементов, приобретших плацент-специфичные функции (Macauley et al., 2011). Они сохранили способность кодировать белки оболочки (env), которые в норме обеспечивают вирусное проникновение в клетки (Nelson et al., 2003). Однако в плаценте эти белки приобрели новую физиологическую функцию – они опосредуют дифференцировку и слияние клеток цитотрофобласта, приводя к образованию многоядерного синцитиотрофобласта (Pötgens et al., 2002).

Семейство синцитинов, произошедшее от HERV, представляет собой уникальную группу фузиогенных белков, играющих критическую роль в плацентарном морфогенезе. Экспериментальные данные свидетельствуют, что поверхностный SU-домен этих белков абсолютно необходим для процесса клеточного слияния, что подтверждается его ингибированием специфическими антителами (Shimode, 2023).

Помимо слияния клеток, синцитин-1 регулирует такие критические функции, как пролиферацию и противовирусный ответ в стволовых клетках трофобласта (West et al., 2022). Синцитин-2 содержит классический ретровирусный иммуносупрессивный домен *env*, обладающий иммуносупрессивной активностью (Mangeney et al., 2007). Его экспрессия в клетках цитотрофобласта человека позволяет предположить участие этого белка в обеспечении иммунологической толерантности при беременности, вероятно, через подавление материнского иммунного ответа на плод. Таким образом, бывшие вирусные белки оболочки были адаптированы для выполнения принципиально новых функций, критически важных для успешного вынашивания беременности.

Белок супрессин, ген которого также происходит из ERV, выполняет противоположные функции, ингибируя слияние клеток. Супрессин обнаружен в культивируемых клетках трофобласта человека и образцах ткани плаценты. Супрессин использует ASCT2 в качестве рецептора для ингибирования слияния клеток цитотрофобласта, опосредованного синцитином-1 (Sugimoto et al., 2013). В развитии плаценты баланс экспрессии генов синцитина и супрессина определяет пути дифференцировки трофобласта. Это равновесие направляет клетки либо к слиянию, формируя многоядерный синцитиотрофобласт, либо к инвазии, образуя инвазивный трофобласт. Таким образом, регуляция этих двух HERV-производных генов критична для нормального формирования и функции плаценты.

От ERV также произошли импринтированные гены *PEG10* (paternally expressed 10) и *PEG11/RTL1* (retrotransposon like 1), экспрессирующиеся с отцовского гомолога. *PEG10* содержит две перекрывающиеся открытые рамки считывания, продукт одной из которых обладает протеазной активностью и играет важную роль в формировании капилляров плода у мышей (Clark et al., 2007). Как *PEG10*, так и *PEG11/RTL1* кодируют белки, имеющие высокую гомологию с белками группоспецифического антигена и полимеразы ретротранспозона *sushi-ichi* генома рыбы-собака, относящегося к семейству *Ty3/gypsy* (Kim et al., 1994; Song et al., 1994). Функциональные исследования на модельных организмах продемонстрировали ключевую роль этих генов в эмбриональном развитии.

У мышей с нокаутом *PEG10* отсутствуют лабиринтный и трабекулярный слои хориона, что сопровождается ранней эмбриональной летальностью (Ono et al., 2006). Кроме того, делеция *PEG10*, индуцированная с помощью CRISPR-Cas, в стволовых клетках трофобласта приводила к нарушению их дифференцировки. Повышенная экспрессия гена *PEG11* либо ее дефицит приводили к поздней эмбриональной летальности и неонатальной смерти с повреждением капиллярных сетей плаценты у мыши (Sekita et al., 2008; Kitazawa et al., 2017). Эти данные под-

черкивают фундаментальное значение ERV-производных генов в обеспечении нормального развития плаценты и успешного течения беременности, демонстрируя сложные эволюционные механизмы экзаптации вирусных элементов для выполнения критических физиологических функций.

Мобильные генетические элементы как источник плацента-специфичных энхансеров

Последовательности, относящиеся к ТЕ, демонстрируют широкое распространение в геноме человека при обнаружении как внутри генов, так и в прилегающих к ним регуляторных областях. Согласно данным Refseq, 27.4 % транскрибируемых последовательностей ДНК человека имеет по крайней мере один вариант транскрипта с вставками последовательностей ТЕ в нетранслируемых областях (van de Lagemaat et al., 2003). Около 45 % энхансеров человека происходят от ТЕ (Simonti et al., 2017).

Функция энхансеров заключается в регуляции экспрессии генов посредством связывания факторов транскрипции. В плацентарной ткани наблюдается значительное преобладание определенных классов транспозонов среди плацента-специфичных энхансеров. Наибольшую представленность демонстрируют LTR-ретротранспозоны, за которыми следуют элементы SINE, LINE и ДНК-транспозоны (Sun et al., 2021). У человека энхансеры, полученные из ТЕ, участвуют в контекст-специфической регуляции генов, включая экспрессию генов, связанных с беременностью, ранним эмбриональным развитием и формированием врожденного иммунитета (Modzelewski et al., 2022).

Энхансеры человеческой плаценты часто совпадают с определенными семействами эндогенных ретровирусов (ERV), в том числе MER21A, MER41A/B и MER39B, связанные с иммунным ответом и функцией плаценты (Sun et al., 2021). Элементы MER41A/B создают множественные сайты связывания для факторов транскрипции, включая участок, расположенный рядом с геном *FBN2*, который кодирует плацента-специфичный пептидный гормон плацентин, стимулирующий секрецию глюкозы и инвазию трофобласта (Yu et al., 2020; Sun et al., 2021). Семейство MER41 имеет шесть подсемейств, в том числе A/B/C/D/E/G (Kojima, 2018). Эволюционное значение этих элементов подчеркивается их ролью в формировании интерферон-стимулированных цис-регуляторных элементов, взаимодействующих с ключевыми транскрипционными факторами STAT1 и IRF1 (Schmid, Bucher, 2010; Chuong et al., 2016; Buttler, Chuong, 2022).

Другим важным представителем ТЕ-производных регуляторных элементов является LTR10A, функционирующий как мощный энхансер для критически важных плацентарных генов, включая *ENG* (Frost et al., 2023). Белок ENG играет существенную роль в регуляции дифференцировки трофобласта (Mano et al., 2011).

Лептин (LEP), кодируемый одним из ТЕ-регулируемых генов, выполняет множественные функции в ранний период беременности. Этот гормон участвует в регуляции процессов имплантации, инвазии трофобласта и ангиогенеза плаценты, создавая необходимые условия для нормального развития плода (Pérez-Pérez et al., 2018). Кроме

регуляторной функции, лептин способствует пролиферации трофобласта и подавляет апоптотические процессы (Magariños et al., 2007; Pérez-Pérez et al., 2018). Экспрессия *LEP* в плаценте находится под контролем транспозона *MER11* (Bi et al., 1997).

Не менее важную роль играет ген кортиколиберина (*CRH*), регулирующий продолжительность беременности. Его плацентарная экспрессия контролируется специфичным для приматов элементом *THE1B* (Dunn-Fletcher et al., 2018).

Элементы *LTR8B* и *MER11D*, ассоциированные с кластером генов *PSG* (Frost et al., 2023), кодирующим специфические гликопротеины беременности, демонстрируют интересные эволюционные закономерности. Их распределение среди приматов коррелирует с типом плацентации: от 6–24 генов у обезьян Старого Света до 1–7 генов у обезьян Нового Света и полного отсутствия у лемуров с эпителиохориальной плацентой (Zimmermann, Kammerer, 2021). Конвергентная эволюция этого кластера у приматов и мышей (Rudert et al., 1989) свидетельствует о его важной роли в развитии гемохориальной плаценты. Эти результаты предполагают, что интеграция элементов *LTR8B* перед расширением кластера *PSG* у людей была важным шагом, способствующим высокой экспрессии этих генов в трофобласте.

Функция генов *PSG* во время беременности остается неясной, однако низкие уровни циркулирующих *PSG* связаны с привычным невынашиванием беременности, задержкой роста плода и преэклампсией (Towler et al., 1977; Arnold et al., 1999).

Особый механизм регуляции демонстрируют элементы *MER61D/E*, участвующие в формировании сайтов связывания для фактора транскрипции *TP63* (Li et al., 2014). Этот фактор, родственник *p53* (Riege et al., 2020), поддерживает пролиферацию трофобласта, предотвращая преждевременную дифференцировку. Элементы *MER61* расширяют сеть связывания *TP63*, участвуя в клеточных стрессовых ответах (Su et al., 2015), что подчеркивает многофункциональность транспозонных элементов в регуляции плацентарного развития.

Плацента-специфичная экспрессия генов с промоторов мобильных генетических элементов

Промоторы, образовавшиеся из транспозонов, представляют собой эволюционно значимый механизм координированной регуляции генов (Modzelewski et al., 2022). Такие механизмы особенно важны во время критических периодов эмбрионального развития, требующих точной временной и пространственной организации экспрессии генов. Кроме того, транспозон-производные регуляторные элементы повышают надежность генетических программ за счет создания избыточности в сетях взаимодействия транскрипционных факторов.

Все порядки ретротранспозонов и ДНК-транспозонов могут инициировать образование химерных транскриптов в эмбрионах млекопитающих, хотя их относительная активность существенно варьирует между видами и стадиями развития (Oomen et al., 2025). Наибольшая концентрация таких транскриптов наблюдается в ооцитах и на

стадии активации эмбрионального генома, охватывающей период от двухклеточной стадии до стадии плотной морулы (8–16 бластомеров). Интеграция ТЕ-производных промоторных последовательностей в геном хозяина создает эволюционные предпосылки для появления новых паттернов экспрессии генов в различных клеточных типах, а также способствует генерации укороченных или удлинённых белковых изоформ, что в конечном итоге может приводить к неофункционализации генов (Ashley et al., 2018).

Сравнительный анализ транскриптомов преимплантационных эмбрионов пяти видов плацентарных млекопитающих (мыши, свиньи, коровы, кролика и макаки-резуса) выявил видоспецифичные особенности транспозон-опосредованной регуляции. В эмбрионах мышей преобладают *LTR*-элементы (59 % всех ТЕ-иницированных транскриптов), тогда как у кроликов доминируют *LINE*-элементы (40 %), а у макак-резусов – *SINE*-элементы (42 %). Примечательно, что *SINE*-элементы, несмотря на их относительно недавнее эволюционное происхождение, демонстрируют способность формировать химерные транскрипты у всех исследованных видов, хотя их количество существенно варьирует: от 112 транскриптов у коров до 3910 у макак-резусов (Oomen et al., 2025). Эти данные подчеркивают важную роль транспозонных элементов в регуляции раннего эмбрионального развития у плацентарных млекопитающих.

Механизмы ТЕ-опосредованной регуляции экспрессии отличаются значительным разнообразием. Транспозон-производные промоторы могут либо сливаться с каноническими промоторами генов, либо полностью их заменять, а также функционировать в качестве альтернативных регуляторных элементов, расположенных в различных позициях относительно сайта инициации транскрипции. Особый интерес представляют *LTR*-элементы, которые сохраняют промоторную активность как в смысловой, так и в антисмысловой ориентации (van de Lagemaat et al., 2003).

Классическим примером ТЕ-опосредованной регуляции служит ген *CYP19A1*, кодирующий ароматазу *P450*, экспрессия которого в плаценте контролируется *LTR*-промотором *MER21A* (van de Lagemaat et al., 2003). Также показательный случай – ген *PTN*, демонстрирующий тканеспецифическую альтернативную регуляцию: в то время как один из его транскриптов экспрессируется повсеместно, включая плацентарную ткань, другой вариант, управляемый 5'-*LTR* *HERV-E*, проявляет строгую плацента-специфичность (Reiss et al., 2007; Benson et al., 2009).

Еще пример – ген *INS4*, кодирующий специфичный для приматов пептид инсулиноподобного гормона и участвующий в апоптозе клеток плаценты. Его экспрессия находится под контролем *HERV*-элемента, что, вероятно, обуславливает плацента-специфичный характер экспрессии у человека и других современных приматов (Macaulay et al., 2011).

Антисмысловой промотор *LINE-1* также может инициировать образование химерных транскриптов, в которых 5'-антисмысловые последовательности *LINE-1* соединяются с экзонами соседних генов посредством сплайсинга. Однако функциональное значение активации *LINE-1*

элементов в плаценте до настоящего времени не ясно. Ранее с помощью биоинформационных методов удалось идентифицировать 988 предполагаемых химерных транскриптов LINE-1, причем 911 из них описаны впервые (Criscione et al., 2016). Характерно, что среди этих транскриптов преобладают продукты генов, специфичных для нервной ткани и плаценты, однако экспериментального подтверждения этих данных пока не получено.

Важным этапом в установлении и поддержании беременности у многих плацентарных млекопитающих является дифференциация (децидуализация) стромальных фибробластов эндометрия в децидуальные стромальные клетки в ответ на прогестерон. Децидуализация вызывает масштабное перепрограммирование в эндометрии, что приводит к резким изменениям экспрессии генов, привлечению иммуносупрессивных иммунных клеток, remodelированию сосудов и секреторной трансформации маточных желез (Gellersen et al., 2007). У млекопитающих около 13 % дифференциально экспрессируемых генов эндометрия локализовано в пределах 200 т.п.н. от специфичного для плацентарных млекопитающих ДНК-транспозона MER20 (TE II класса), который, предположительно, участвует в регуляции ключевых плацентарных генетических сетей, включая цАМФ-зависимые сигнальные пути в эндометриальных клетках (Lynch et al., 2011). MER20 содержит множественные сайты связывания для различных транскрипционных факторов, а древние транспозоны млекопитающих в целом обогащены гормон-чувствительными регуляторными элементами, определяющими клеточную идентичность эндометрия (Lynch et al., 2015).

Кроме того, картирование функционально активных областей генома в децидуальных стромальных клетках показало, что около 90 % областей открытого хроматина, 58 % энхансеров и 31 % промоторов перекрывалось с регионами ДНК, происходящими из древних ТЕ, большинство из которых были специфично для млекопитающих или эутериев (Lynch et al., 2015).

Таким образом, процесс эволюционного одомашнивания транспозонных элементов в геноме млекопитающих привел к формированию уникального регуляторного ландшафта, необходимого для развития и функционирования плаценты как эволюционно нового органа. Эти изменения затронули как зародышевый, так и материнский компоненты плаценты, обеспечив сложные механизмы их взаимодействия.

Альтернативные механизмы воздействия мобильных генетических элементов на развитие плаценты

Помимо уже описанных механизмов регуляции развития плаценты, ТЕ выполняют и другие функции в организме млекопитающих, хотя и не изученные подробно в контексте плацентации, но демонстрирующие важную роль в процессах раннего эмбрионального развития, характеризующегося также состоянием гипометилирования генома.

Особый интерес представляет транспозон-зависимый альтернативный сплайсинг, где ТЕ могут содержать донорные или акцепторные сайты сплайсинга, изменяя ка-

нонические пути процессинга пре-мРНК и способствуя появлению новых белковых изоформ с уникальными функциональными свойствами (Modzelewski et al., 2022).

Яркой иллюстрацией данного феномена служит элемент AluY, который интегрировался в интрон 6 гена *TBX1* в геноме предка гоминоидов около 25 млн лет назад. Взаимодействие этого элемента с более древним AluSx1, расположенным в обратной ориентации, приводит к образованию шпильковой структуры в пре-мРНК, что исключает экзон 6 из зрелой мРНК. Возникшая в результате альтернативная изоформа *TBX1*Δexon6, специфичная для гоминоидов, по времени своего появления коррелирует с утратой хвоста в этой эволюционной линии. Экспериментальная экспрессия данной изоформы у мышей приводит к нарушениям развития хвостового отдела, подтверждая ключевую роль этой ТЕ-опосредованной модификации в эволюции морфологии приматов (Xia et al., 2024).

Транспозонные элементы также оказывают существенное влияние на архитектуру хроматина через формирование сайтов связывания для белка CTCF, опосредующего образование топологически ассоциированных доменов (TAD) (Rao et al., 2017). Примерно 20 % видоспецифичных TAD содержит сайты CTCF, производные от видоспецифичных ТЕ (Choudhary et al., 2020). Хотя большинство границ TAD эволюционно консервативно (Vietri et al., 2015), элементы SINE демонстрируют значительное обогащение в этих регионах (Lu et al., 2020), выполняя, по-видимому, стабилизирующую функцию для кластеров CTCF-сайтов (Kentepozidou et al., 2020). ТЕ также могут способствовать установлению видоспецифических хроматиновых петель путем внесения новых якорных мотивов CTCF (Choudhary et al., 2020).

Примечательно, что некоторые TAD в плюрипотентных стволовых клетках формируются альтернативным механизмом, зависящим от транскрипции элементов HERV-H (Santoni et al., 2012; Ohnuki et al., 2014). Аналогично в клетках эмбрионов мыши на стадии 2 клеток элементы MERVL не только являются основным источником промоторов для управления экспрессией генов раннего эмбрионального развития, но и способствуют формированию границ доменов (Kruse et al., 2019). Подобные механизмы могут участвовать в установлении специфических хроматиновых конформаций и в стволовых клетках трофобласта, определяя их дифференцировочный потенциал.

Транспозонные элементы активно участвуют в процессах remodelирования хроматина. Показано, что экспрессия LINE-1 играет важную роль в организации хроматина во время активации зиготического генома мыши. Длительная транскрипционная активация LINE-1 или преждевременное транскрипционное подавление LINE-1 в зиготах мыши приводит к остановке развития. Однако этот эффект не объясняется белками, кодируемыми LINE-1, а зависит от экспрессии некодирующих РНК LINE-1 (Jachowicz et al., 2017). Они действуют как ядерный каркас для привлечения белков Nucleolin и Kap1 для подавления программы транскрипции Dux/MERVL на стадии 2 клеток и поддержания работы сети генов плюрипотентности в эмбриональных стволовых клетках мышей (Percharde et al., 2018).

Интересно, что элементы HERV-K, относительно недавно внедрившиеся в геном человека (Belshaw et al., 1999), активно транскрибируются в ходе нормального эмбриогенеза человека, начиная со стадии 8 клеток и до стадии преимплантационной бластоцисты. Аналогичные механизмы могут регулировать баланс между пролиферацией и дифференцировкой клеток трофобласта, определяя правильное формирование плацентарных структур.

Важным эволюционным механизмом является ТЕ-опосредованная рекомбинация, часто происходящая между видоспецифичными элементами Alu и LTR, которая может приводить к дупликации генов с последующей их неофункционализацией. Классическим примером служит дупликация гена гормона роста у катаринных приматов, вызванная рекомбинацией между элементами Alu (Barsh et al., 1983). Гормон роста с дублированными генами экспрессируется в плаценте и взаимодействует с рецепторами гормона роста и пролактина в тканях плаценты (Haig, 2008). Этот пример показывает, как ТЕ-опосредованные геномные перестройки могут непосредственно влиять на плацентарную физиологию и эволюцию.

Таким образом, многочисленные исследования подтверждают, что раннее развитие эмбрионов человека происходит в условиях активного участия транскриптов ретровирусов и ретротранспозонов (Grow et al., 2015), что подчеркивает фундаментальную роль этих элементов в становлении и регуляции эмбриогенеза у млекопитающих. Эти же принципы, вероятно, действуют и в плаценте, делая мобильные элементы важными участниками формирования и функционирования этого уникального органа.

Заключение

Эволюционная персистенция транспозонов в геномах млекопитающих отчасти обусловлена их стратегической интеграцией в критически важные процессы раннего развития плаценты. Принципиально важно, что такая интеграция обеспечивает ТЕ двойное селективное преимущество: гарантированную вертикальную передачу посредством встраивания в гены, необходимые для имплантации и плацентации (где их элиминация приводит к эмбриональной летальности), и доступ к уникальной эпигенетической нише. Глобальное гипометилирование и наличие частично метилированных доменов в плаценте создают среду, допускающую ограниченную активность ретротранспозонов без катастрофических последствий для организма-хозяина.

Критически значимым аспектом является синергия между непродолжительным существованием плаценты и репликативными стратегиями ТЕ: кратковременность существования этого органа снижает долгосрочные риски неконтролируемой транспозиции, одновременно предоставляя уникальную возможность для функционального тестирования новых вставок мобильных элементов. Частично метилированные домены в геноме клеток трофобласта выступают молекулярной платформой для экспансии, где потенциально полезные новые регуляторные механизмы, такие как предоставление альтернативных промоторов или энхансеров, селективно закрепляются в геноме. Эта динамика трансформирует изначально

паразитические отношения в симбиоз, где ТЕ получают гарантию репликации и передачи, а хозяин – источник эволюционных инноваций для регуляции плацентарного развития.

Список литературы / References

- Arnold L.L., Doherty T.M., Flor A.W., Simon J.A., Chou J.Y., Chan W.Y., Mansfield B.C. Pregnancy-specific glycoprotein gene expression in recurrent aborters: a potential correlation to interleukin-10 expression. *Am J Reprod Immunol.* 1999;41(3):174-182. doi 10.1111/j.1600-0897.1999.tb00530.x
- Ashley J., Cordy B., Lucia D., Fradkin L.G., Budnik V., Thomson T. Retrovirus-like gag protein arc1 binds RNA and traffics across synaptic boutons. *Cell.* 2018;172(1-2):262-274.e11. doi 10.1016/j.cell.2017.12.022
- Barsh G.S., Seeburg P.H., Gelinas R.E. The human growth hormone gene family: structure and evolution of the chromosomal locus. *Nucleic Acids Res.* 1983;11(12):3939-3958. doi 10.1093/nar/11.12.3939
- Belshaw P.J., Walsh C.T., Stachelhaus T. Aminoacyl-CoAs as probes of condensation domain selectivity in nonribosomal peptide synthesis. *Science.* 1999;284(5413):486-489. doi 10.1126/science.284.5413.486
- Benson D.A., Karsch-Mizrachi I., Lipman D.J., Ostell J., Sayers E.W. GenBank. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(D1):D26-D31. doi 10.1093/nar/gkn723
- Bi S., Gavrilo O., Gong D.W., Mason M.M., Reitman M. Identification of a placental enhancer for the human leptin gene. *J Biol Chem.* 1997;272(48):30583-30588. doi 10.1074/jbc.272.48.30583
- Bourque G., Burns K.H., Gehring M., Gorbunova V., Seluanov A., Hammell M., Imbeault M., Izsvák Z., Levin H.L., Macfarlan T.S., Mager D.L., Feschotte C. Ten things you should know about transposable elements. *Genome Biol.* 2018;19(1):199. doi 10.1186/s13059-018-1577-z
- Brosius J.P. Analyses and interventions: anthropological engagements with environmentalism. *Curr Anthropol.* 1999;40(3):277-309. doi 10.1086/200019
- Brosius J., Gould S.J. On “genomenclature”: a comprehensive (and respectful) taxonomy for pseudogenes and other “junk DNA”. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89(22):10706-10710. doi 10.1073/pnas.89.22.10706
- Buttler C.A., Chuong E.B. Emerging roles for endogenous retroviruses in immune epigenetic regulation. *Immunol Rev.* 2022;305(1):165-178. doi 10.1111/imr.13042
- Chesnokova E., Beletskiy A., Kolosov P. The role of transposable elements of the human genome in neuronal function and pathology. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5847. doi 10.3390/ijms23105847
- Choudhary M.N.K., Friedman R.Z., Wang J.T., Jang H.S., Zhuo X., Wang T. Co-opted transposons help perpetuate conserved higher-order chromosomal structures. *Genome Biol.* 2020;21(1):16. doi 10.1186/s13059-019-1916-8
- Chuong E.B., Elde N.C., Feschotte C. Regulatory evolution of innate immunity through co-option of endogenous retroviruses. *Science.* 2016;351(6277):1083-1087. doi 10.1126/science.aad5497
- Clark M.B., Jänicke M., Gottesbühren U., Legge M., Poole E.S., Warren P.T. Mammalian gene *PEG10* expresses two reading frames by high efficiency –1 frameshifting in embryonic-associated tissues. *J Biol Chem.* 2007;282(52):37359-37369. doi 10.1074/jbc.M705676200
- Criscione S.W., Theodosakis N., Micevic G., Cornish T.C., Burns K.H., Neretti N., Rodić N. Genome-wide characterization of human L1 antisense promoter-driven transcripts. *BMC Genomics.* 2016;17:463. doi 10.1186/s12864-016-2800-5
- de Koning A.P.J., Gu W., Castoe T.A., Batzer M.A., Pollock D.D. Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome. *PLoS Genet.* 2011;7(12):e1002384. doi 10.1371/journal.pgen.1002384

- Doolittle W.F., Sapienza C. Selfish genes, the phenotype paradigm and genome evolution. *Nature*. 1980;284(5757):601-603. doi 10.1038/284601a0
- Dunn-Fletcher C.E., Muglia L.M., Pavlicev M., Wolf G., Sun M.A., Hu Y.C., Huffman E., ... Swaggart K.A., Lamm K.Y.B., Jones H., Macfarlan T.S., Muglia L.J. Anthropoid primate-specific retroviral element THE1B controls expression of *CRH* in placenta and alters gestation length. *PLoS Biol*. 2018;16:e2006337. doi 10.1371/journal.pbio.2006337
- Ehrlich M., Gama-Sosa M.A., Huang L.-H., Midgett R.M., Kuo K.C., McCune R.A., Gehrke C. Amount and distribution of 5-methylcytosine in human DNA from different types of tissues or cells. *Nucleic Acids Res*. 1982;10(8):2709-2721. doi 10.1093/nar/10.8.2709
- Frost J.M., Amante S.M., Okae H., Jones E.M., Ashley B., Lewis R.M., Cleal J.K., Caley M.P., Arima T., Maffucci T., Branco M.R. Regulation of human trophoblast gene expression by endogenous retroviruses. *Nat Struct Mol Biol*. 2023;30(4):527-538. doi 10.1038/s41594-023-00960-6
- Gellersen B., Brosens I.A., Brosens J.J. Decidualization of the human endometrium: mechanisms, functions, and clinical perspectives. *Semin Reprod Med*. 2007;25(6):445-453. doi 10.1055/s-2007-991042
- Grow E.J., Flynn R.A., Chavez S.L., Bayless N.L., Wossidlo M., Wesche D.J., Martin L., Ware C.B., Blish C.A., Chang H.Y., Pera R.A., Wysocka J. Intrinsic retroviral reactivation in human preimplantation embryos and pluripotent cells. *Nature*. 2015;522(7555):221-225. doi 10.1038/nature14308
- Haig D. Placental growth hormone-related proteins and prolactin-related proteins. *Placenta*. 2008;29:S36-S41. doi 10.1016/j.placenta.2007.09.010
- Hamilton W.J., Boyd J.D. Development of the human placenta in the first three months of gestation. *J Anat*. 1960;94(3):297-328
- Honda T. Links between human LINE-1 retrotransposons and hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma. *Front Chem*. 2016;4:21. doi 10.3389/fchem.2016.00021
- Hoyt S.J., Storer J.M., Hartley G.A., Grady P.G.S., Gershman A., de Lima L.G., Limouse C., ... Eichler E.E., Phillippy A.M., Timp W., Miga K.H., O'Neill R.J. From telomere to telomere: the transcriptional and epigenetic state of human repeat elements. *Science*. 2022;376(6588):eabk3112. doi 10.1126/science.abk3112
- Jachowicz J.W., Bing X., Pontabry J., Bošković A., Rando O.J., Torres-Padilla M.-E. LINE-1 activation after fertilization regulates global chromatin accessibility in the early mouse embryo. *Nat Genet*. 2017;49(10):1502-1510. doi 10.1038/ng.3945
- Johnson W.E. Origins and evolutionary consequences of ancient endogenous retroviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(6):355-370. doi 10.1038/s41579-019-0189-2
- Kentepozidou E., Aitken S.J., Feig C., Stefflova K., Ibarra-Soria X., Odom D.T., Roller M., Flicek P. Clustered CTCF binding is an evolutionary mechanism to maintain topologically associating domains. *Genome Biol*. 2020;21(1):5. doi 10.1186/s13059-019-1894-x
- Kim A., Terzian C., Santamaria P., Pelisson A., Purd'homme N., Bucheton A. Retroviruses in invertebrates: the gypsy retrotransposon is apparently an infectious retrovirus of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91(4):1285-1289. doi 10.1073/pnas.91.4.1285
- Kitazawa M., Tamura M., Kaneko-Ishino T., Ishino F. Severe damage to the placental fetal capillary network causes mid-to late fetal lethality and reduction in placental size in *Peg11/Rtl1* KO mice. *Genes Cells*. 2017;22(2):174-188. doi 10.1111/gtc.12465
- Kojima K.K. Human transposable elements in Repbase: genomic footprints from fish to humans. *Mob DNA*. 2018;9:2. doi 10.1186/s13100-017-0107-y
- Kramerov D.A., Vassetzky N.S. SINES. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2011;2(6):772-786. doi 10.1002/wrna.91
- Kruse K., Díaz N., Enriquez-Gasca R., Gaume X., Torres-Padilla M.-E., Vaquerizas J.M. Transposable elements drive reorganization of 3D chromatin during early embryogenesis. *BioRxiv*. 2019. doi 10.1101/523712
- Lanciano S., Philippe C., Sarkar A., Pratella D., Domrane C., Doucet A.J., van Essen D., Saccani S., Ferry L., Defossez P.A., Cristofari G. Locus-level L1 DNA methylation profiling reveals the epigenetic and transcriptional interplay between L1s and their integration sites. *Cell Genom*. 2024;4(2):100498. doi 10.1016/j.xgen.2024.100498
- Lee M., Ahmad S.F., Xu J. Regulation and function of transposable elements in cancer genomes. *Cell Mol Life Sci*. 2024;81(1):157. doi 10.1007/s00018-024-05195-2
- Li Y., Moretto-Zita M., Leon-Garcia S., Parast M.M. p63 inhibits extravillous trophoblast migration and maintains cells in a cytotrophoblast stem cell-like state. *Am J Pathol*. 2014;184(12):3332-3343. doi 10.1016/j.ajpath.2014.08.006
- Lou C., Goodier J.L., Qiang R.A. Potential new mechanism for pregnancy loss: considering the role of LINE-1 retrotransposons in early spontaneous miscarriage. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):6. doi 10.1186/s12958-020-0564-x
- Lu J.Y., Shao W., Chang L., Yin Y., Li T., Zhang H., Hong Y., ... Liu W., Yan P., Ramalho-Santos M., Sun Y., Shen X. Genomic repeats categorize genes with distinct functions for orchestrated regulation. *Cell Rep*. 2020;30(10):3296-3311. doi 10.1016/j.celrep.2020.02.048
- Lynch V.J., Leclerc R.D., May G., Wagner G.P. Transposon-mediated rewiring of gene regulatory networks contributed to the evolution of pregnancy in mammals. *Nat Genet*. 2011;43(11):1154-1159. doi 10.1038/ng.917
- Lynch V.J., Nnamani M.C., Kapusta A., Brayer K., Plaza S.L., Mazur E.C., Emera D., ... Young S.L., Lieb J.D., DeMayo F.J., Feschotte C., Wagner G.P. Ancient transposable elements transformed the uterine regulatory landscape and transcriptome during the evolution of mammalian pregnancy. *Cell Rep*. 2015;10(4):551-561. doi 10.1016/j.celrep.2014.12.052
- Macaulay E.C., Weeks R.J., Andrews S., Morison I.M. Hypomethylation of functional retrotransposon-derived genes in the human placenta. *Mamm Genome*. 2011;22(11-12):722-735. doi 10.1007/s00335-011-9355-1
- Magariños M.P., Sánchez-Margalet V., Kotler M., Calvo J.C., Varone C.L. Leptin promotes cell proliferation and survival of trophoblastic cells. *Biol Reprod*. 2007;76(2):203-210. doi 10.1095/biolreprod.106.051391
- Mangency M., Renard M., Schlecht-Louf G., Bouallaga I., Heidmann O., Letzelter C., Richaud A., Ducos B., Heidmann T. Placental syncytins: genetic disjunction between the fusogenic and immunosuppressive activity of retroviral envelope proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(51):20534-20539. doi 10.1073/pnas.0707873105
- Mano Y., Kotani T., Shibata K., Matsumura H., Tsuda H., Sumigama S., Yamamoto E., Iwase A., Senga T., Kikkawa F. The loss of endoglin promotes the invasion of extravillous trophoblasts. *Endocrinology*. 2011;152(11):4386-4394. doi 10.1210/en.2011-1088
- Modzelewski A.J., Chong J.G., Wang T., He L. Mammalian genome innovation through transposon domestication. *Nat Cell Biol*. 2022;24(9):1332-1340. doi 10.1038/s41556-022-00970-4
- Mustafin R.N. Functional dualism of transposon transcripts in evolution of eukaryotic genomes. *Russ J Dev Biol*. 2018;49:339-355. doi 10.1134/S1062360418070019
- Nelson P.N., Carnegie P.R., Martin J., Davari Ejtehad H., Hooley P., Roden D., Rowland-Jones S., Warren P., Astley J., Murray P.G. Demystified. Human endogenous retroviruses. *Mol Pathol*. 2003;56(1):11-18. doi 10.1136/mp.56.1.11
- Novakovic B., Saffery R. Placental pseudo-malignancy from a DNA methylation perspective: unanswered questions and future directions. *Front Genet*. 2013;4:285. doi 10.3389/fgene.2013.00285
- Ohnuki M., Tanabe K., Sutou K., Takahashi K. Dynamic regulation of human endogenous retroviruses mediates factor-induced reprogramming and differentiation potential. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(34):12426-12431. doi 10.1073/pnas.1413299111

- Ono R., Nakamura K., Inoue K., Naruse M., Usami T., Wakisaka-Saito N., Hino T., ... Miki H., Kohda T., Ogura A., Yokoyama M., Kaneko-Ishino T. Deletion of Peg10, an imprinted gene acquired from a retrotransposon, causes early embryonic lethality. *Nat Genet.* 2006;38(1):101-106. doi 10.1038/ng1699
- Oomen M.E., Rodriguez-Terrones D., Kurome M., Zakhartchenko V., Mottes L., Simmet K., Noll C., ... Savatier P., Göke J., Wolf E., Kaessmann H., Torres-Padilla M. An atlas of transcription initiation reveals regulatory principles of gene and transposable element expression in early mammalian development. *Cell.* 2025;188(4):1156-1174.e20. doi 10.1016/j.cell.2024.12.013
- Percharde M., Lin C.-J., Yin Y., Guan J., Peixoto G.A., Bulut-Karslioglu A., Biechele S., Huang B., Shen X., Ramalho-Santos M. A LINE1-nucleolin partnership regulates early development and ESC identity. *Cell.* 2018;174(2):391-405.e19. doi 10.1016/j.cell.2018.05.043
- Pérez-Pérez A., Toro A., Vilarinho-García T., Maymó J., Guadix P., Dueñas J., Fernández-Sánchez M., Varone C., Sánchez-Margalet V. Leptin action in normal and pathological pregnancies. *J Cell Mol Med.* 2018;22(2):716-727. doi 10.1111/jcmm.13369
- Pötgens A.J.G., Schmitz U., Bose P., Versmold A., Kaufmann P., Frank H.-G. Mechanisms of syncytial fusion: a review. *Placenta.* 2002;23:S107-S113. doi 10.1053/plac.2002.0772
- Price E.M., Cotton A.M., Peñañherra M.S., McFadden D.E., Kobor M.S., Robinson W. Different measures of “genome-wide” DNA methylation exhibit unique properties in placental and somatic tissues. *Epigenetics.* 2012;7(6):652-663. doi 10.4161/epi.20221
- Rao S.S.P., Huang S.C., Glenn St Hilaire B., Engreitz J.M., Perez E.M., Kieffer-Kwon K.R., Sanborn A.L., ... Schlick T., Bernstein B.E., Casellas R., Lander E.S., Aiden E.L. Cohesin loss eliminates all loop domains. *Cell.* 2017;171(2):305-320.e24. doi 10.1016/j.cell.2017.09.026
- Reiss D., Zhang Y., Mager D.L. Widely variable endogenous retroviral methylation levels in human placenta. *Nucleic Acids Res.* 2007;35(14):4743-4754. doi 10.1093/nar/gkm455
- Riege K., Kretzmer H., Sahm A., McDade S.S., Hoffmann S., Fischer M. Dissecting the DNA binding landscape and gene regulatory network of p63 and p53. *eLife.* 2020;9:e63266. doi 10.7554/eLife.63266
- Robinson W.P., Price E.M. The human placental methylome. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(5):a023044. doi 10.1101/cshperspect.a023044
- Rondinone O., Murgia A., Costanza J., Tabano S., Camanni M., Corsaro L., Fontana L., ... Ferrazzi E., Bosari S., Gentilini D., Sirchia S.M., Miozzo M. Extensive placental methylation profiling in normal pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):2136. doi 10.3390/ijms22042136
- Rudert F., Zimmermann W., Thompson J.A. Intra- and interspecies analyses of the carcinoembryonic antigen (CEA) gene family reveal independent evolution in primates and rodents. *J Mol Evol.* 1989;29(2):126-134. doi 10.1007/BF02100111
- Santoni F.A., Guerra J., Luban J. HERV-H RNA is abundant in human embryonic stem cells and a precise marker for pluripotency. *Retrovirology.* 2012;9:111. doi 10.1186/1742-4690-9-111
- Schmid D., Bucher P. MER41 repeat sequences contain inducible STAT1 binding sites. *PLoS One.* 2010;5(7):e11425. doi 10.1371/journal.pone.0011425
- Sekita Y., Wagatsuma H., Nakamura K., Ono R., Kagami M., Wakisaka N., Hino T., ... Ogura A., Ogata T., Yokoyama M., Kaneko-Ishino T., Ishino F. Role of retrotransposon-derived imprinted gene, *Rtl1*, in the feto-maternal interface of mouse placenta. *Nat Genet.* 2008;40(2):243-248. doi 10.1038/ng.2007.51
- Shimode S. Acquisition and exaptation of endogenous retroviruses in mammalian placenta. *Biomolecules.* 2023;13(10):1482. doi 10.3390/biom13101482
- Simonti C.N., Pavličev M., Capra J.A. Transposable element exaptation into regulatory regions is rare, influenced by evolutionary age, and subject to pleiotropic constraints. *Mol Biol Evol.* 2017;34(11):2856-2869. doi 10.1093/molbev/msx219
- Slotkin R.K., Martienssen R. Transposable elements and the epigenetic regulation of the genome. *Nat Rev Genet.* 2007;8(4):272-285. doi 10.1038/nrg2072
- Song S.U., Gerasimova T., Kurkulos M., Boeke J.D., Corces V.G. An Env-like protein encoded by a *Drosophila* retroelement: evidence that *gypsy* is an infectious retrovirus. *Genes Dev.* 1994;8(17):2046-2057. doi 10.1101/gad.8.17.2046
- Su D., Wang X., Campbell M.R., Song L., Safi A., Crawford G.E., Bell D.A. Interactions of chromatin context, binding site sequence content, and sequence evolution in stress-induced p53 occupancy and transactivation. *PLoS Genet.* 2015;11(1):e1004885. doi 10.1371/journal.pgen.1004885
- Sugimoto J., Sugimoto M., Bernstein H., Jinno Y., Schust D. A novel human endogenous retroviral protein inhibits cell-cell fusion. *Sci Rep.* 2013;3:1462. doi 10.1038/srep01462
- Sun M., Wolf G., Wang Y., Senft A.D., Ralls S., Jin J., Dunn-Fletcher C.E., Muglia L.J., Macfarlan T.S. Endogenous retroviruses drive lineage-specific regulatory evolution across primate and rodent placentae. *Mol Biol Evol.* 2021;38(11):4992-5004. doi 10.1093/molbev/msab223
- Towler C.M., Horne C.H.W., Jandial V., Campbell D.M., MacGillivray I. Plasma levels of pregnancy-specific β -glycoprotein in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977;84(4):258-263. doi 10.1111/j.1471-0528.1977.tb12573.x
- van de Lagemaat L.N., Landry J.R., Mager D.L., Medstrand P. Transposable elements in mammals promote regulatory variation and diversification of genes with specialized functions. *Trends Genet.* 2003;19(10):530-536. doi 10.1016/j.tig.2003.08.004
- Vasilyev S.A., Tolmacheva E.N., Vasilyeva O.Yu., Markov A.V., Zhigalina D.I., Zatul A.L., Lee V.A., Serdyukova E.S., Sazhenova E.A., Nikitina T.V., Kashevarova A.A., Lebedev I.N. LINE-1 retrotransposon methylation in chorionic villi of first trimester miscarriages with aneuploidy. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(1):139-149. doi 10.1007/s10815-020-02003-1
- Vietri M., Schink K.O., Campsteijn C., Wegner C.S., Schultz S.W., Christ L., Thoresen S.B., Brech A., Raiborg C., Stenmark H. Spastin and ESCRT-III coordinate mitotic spindle disassembly and nuclear envelope sealing. *Nature.* 2015;522(7555):231-235. doi 10.1038/nature14408
- West R.C., Ezashi T., Schoolcraft W.B., Yuan Y. Beyond fusion: a novel role for ERVW-1 in trophoblast proliferation and type I interferon receptor expression. *Placenta.* 2022;126:150-159. doi 10.1016/j.placenta.2022.06.012
- Wicker T., Sabot F., Hua-Van A., Bennetzen J.L., Capi P., Chalhou B., Flavell A., Leroy P., Morgante M., Panaud O., Paux E., SanMiguel P., Schulman A.H. A unified classification system for eukaryotic transposable elements. *Nat Rev Genet.* 2007;8(12):973-982. doi 10.1038/nrg2165
- Xia B., Zhang W., Zhao G., Zhang X., Bai J., Brosh R., Wudzin-ska A., ... Dasen J.S., Maurano M.T., Kim S.Y., Boeke J.D., Yanai I. On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes. *Nature.* 2024;626(8001):1042-1048. doi 10.1038/s41586-024-07095-8
- Yu Y., He J.-H., Hu L.-L., Jiang L.-L., Fang L., Yao G.-D., Wang S.-J., ... Shang T., Sato Y., Kawamura K., Hsueh A.J.W., Sun Y.-P. Placensin is a glucogenic hormone secreted by human placenta. *EMBO Rep.* 2020;21(6):e49530. doi 10.15252/embr.201949530
- Zimmermann W., Kammerer R. The immune-modulating pregnancy-specific glycoproteins evolve rapidly and their presence correlates with hemochorial placentation in primates. *BMC Genomics.* 2021;22(1):128. doi 10.1186/s12864-021-07413-8

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 18.02.2025. После доработки 15.07.2025. Принята к публикации 16.07.2025.

doi 10.18699/vjgb-25-74

Редкие миссенс-замены в генах митохондриальной ДНК у пациентов с желудочковыми тахикардиями

М.В. Голубенко , Н.П. Бабушкина , В.А. Корепанов , Н.Р. Валиахметов , Т.А. Атабеков ,
К.Н. Витт , А.А. Зарубин , О.А. Макеева , С.А. Афанасьев , Р.Е. Баталов , А.А. Гарганеева ,
М.С. Назаренко , В.П. Пузырёв 

¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

² Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

 maria-golubenko@medgenetics.ru

Аннотация. Митохондриальная ДНК (мтДНК) характеризуется высоким полиморфизмом в популяциях. При этом некоторые патогенные варианты мтДНК могут приводить к развитию наследственных митохондриальных синдромов, симптоматика которых включает в том числе нарушения ритма сердца. С другой стороны, жизнеугрожающие аритмии в виде желудочковой тахикардии являются фактором риска внезапной смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Целью работы стало исследование редких («приватных») миссенс-замен в мтДНК пациентов с зарегистрированными эпизодами желудочковой тахикардии в анамнезе в сравнении с пациентами с ишемической болезнью сердца без жизнеугрожающих нарушений ритма и индивидами без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. Определение последовательности мтДНК проводили с помощью методов высокопроизводительного секвенирования, для оценки эффекта миссенс-замен использовали специализированные алгоритмы-предикторы эффекта генных вариантов. Сравнительный анализ спектра выявленных аминокислотных замен в исследованных группах показал, что во всех трех группах около 40 % индивидов были носителями «приватных» миссенс-вариантов в мтДНК, однако среди них в группе пациентов с нарушениями сердечного ритма чаще встречались варианты, классифицируемые предиктором APOGEE2 как «варианты неопределенного значения» (VUS), по сравнению с контрольной группой, в которой «приватных» миссенс-замен категории VUS не обнаружено ($p = 0.0063$ для точного критерия Фишера). Кроме того, группы различались по значениям rhrd -ранжированных значений CADD (Combined Annotation Dependent Depletion), которые были ниже для индивидов из контрольной группы. Полученные результаты указывают на то, что редкие варианты мтДНК могут вносить вклад в предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям, в частности в риск развития желудочковой тахикардии у некоторых пациентов.

Ключевые слова: митохондриальная ДНК; аритмия; желудочковая тахикардия; эффект миссенс-замен; оценка патогенности генетических вариантов

Для цитирования: Голубенко М.В., Бабушкина Н.П., Корепанов В.А., Валиахметов Н.Р., Атабеков Т.А., Витт К.Н., Зарубин А.А., Макеева О.А., Афанасьев С.А., Баталов Р.Е., Гарганеева А.А., Назаренко М.С., Пузырёв В.П. Редкие миссенс-замены в генах митохондриальной ДНК у пациентов с желудочковыми тахикардиями. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(5):676-684. doi 10.18699/vjgb-25-74

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 24-24-00527.

Rare missense substitutions in the mitochondrial DNA genes in patients with ventricular tachycardia

M.V. Golubenko , N.P. Babushkina , V.A. Korepanov , N.R. Valiakhmetov , T.A. Atabekov ,
K.N. Vitt , A.A. Zarubin , O.A. Makeeva , S.A. Afanasiev , R.E. Batalov , A.A. Garganeeva ,
M.S. Nazarenko , V.P. Puzyrev 

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

 maria-golubenko@medgenetics.ru

Abstract. Human mitochondrial DNA (mtDNA) exhibits high population-level polymorphism. While certain pathogenic mtDNA variants are known to cause hereditary mitochondrial syndromes, often presenting with cardiac arrhythmias, life-threatening ventricular tachycardia (VT) itself is a major risk factor for sudden death in cardiovascular diseases.

The aim of the work was to study rare ("private") missense substitutions in the mtDNA of patients with documented episodes of ventricular tachycardia in comparison with patients with ischemic heart disease without life-threatening heart arrhythmias and individuals without clinical manifestations of cardiovascular diseases. The sequencing of mtDNA was performed using high-throughput sequencing methods. Specialized algorithms predicting the effect of gene variants were used to assess the effect of missense substitutions. Comparative analysis of the spectrum of the identified amino acid substitutions in the studied groups showed that about 40 % of the individuals in all three groups were carriers of "private" missense variants in mtDNA. However, among such substitutions, the variants classified by the APOGEE2 predictor as "variants of uncertain significance" (VUS) were more common in the group of patients with heart arrhythmias than in the control group, where "private" missense substitutions of the VUS category were not detected ($p = 0.0063$ for Fisher's exact test). In addition, the groups differed in their phred-ranked Combined Annotation Dependent Depletion (CADD) scores, which were lower for individuals in the control group. The results indicate that rare mtDNA variants may contribute to predisposition to cardiovascular disease – in particular, to the risk of developing ventricular tachycardia by some patients.

Key words: mitochondrial DNA; heart arrhythmia; ventricular tachycardia; missense substitutions effects; genetic variant pathogenicity assessment

For citation: Golubenko M.V., Babushkina N.P., Korepanov V.A., Valiakhmetov N.R., Atabekov T.A., Vitt K.N., Zarubin A.A., Makeeva O.A., Afanasiev S.A., Batalov R.E., Garganeeva A.A., Nazarenko M.S., Puzyrev V.P. Rare missense substitutions in the mitochondrial DNA genes in patients with ventricular tachycardia. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(5):676-684. doi 10.18699/vjgb-25-74

Введение

Митохондриальная ДНК (мтДНК) человека отличается высокой степенью полиморфизма, соответственно, полиморфными являются и белки, кодируемые митохондриальными генами. Вместе с тем эти белки выполняют ключевую функцию в энергетическом метаболизме, входя в состав комплексов дыхательной цепи митохондрий. В условиях постоянного роста численности популяции, что характерно для человеческого вида, увеличивается число редких, так называемых частных генетических вариантов (Gao, Keinan, 2014), повышается вероятность сохранения в популяции вновь возникающих генных вариантов (в том числе миссенс-замен мтДНК), даже если они обладают слабым отрицательным эффектом. Такие варианты не достаточны для того, чтобы вызвать тяжелое наследственное заболевание, но они могут повышать риск развития многофакторных заболеваний.

Миокард – одна из самых энергозатратных тканей организма. В основе большинства заболеваний сердечно-сосудистого континуума лежит ишемия миокарда, для которой характерны гипоксия, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс (Kibel et al., 2020; Severino et al., 2020; Yang et al., 2022). В свою очередь, митохондриальная дисфункция может иметь аритмогенный эффект как за счет снижения синтеза АТФ, так и через окислительный стресс и усиление деполяризации клеточных мембран (Montaigne, Pentiah, 2015; Gambardella et al., 2017; van Orbergen et al., 2019). При митохондриальных заболеваниях, обусловленных патогенными мутациями мтДНК или ядерных генов, участвующих в обеспечении функции митохондрий, часто регистрируются нарушения ритма сердца (Ng, Turnbull, 2016). С другой стороны, тяжелые нарушения ритма сердца (НРС), в частности пароксизмальные желудочковые тахикардии, связаны с высоким риском внезапной сердечной смерти (Koplan, Stevenson, 2009; Chao et al., 2017), поэтому выявление наследственных факторов риска для этих состояний – актуальная задача.

Поиск вариантов мтДНК, связанных с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, раньше был сосредото-

чен на анализе ассоциаций с частыми популяционными вариантами и/или их сочетаниями (гаплогруппами) (Palacín et al., 2011; Hudson et al., 2014; Голубенко и др., 2015, 2021; Kytövuori et al., 2020; Roselló-Díez et al., 2021). С развитием технологий секвенирования стало возможным изучать полную последовательность митохондриального генома, и роль редких вариантов мтДНК в развитии заболеваний все чаще является предметом исследования (Govindaraj et al., 2014, 2019; Hagen et al., 2015; Piotrowska-Nowak et al., 2019).

Целью данной работы стало изучение миссенс-полиморфизма мтДНК у пациентов с желудочковыми тахикардиями в сравнении с пациентами без желудочковых тахикардий и относительно здоровыми индивидами.

Материалы и методы

Лица, включенные в настоящее исследование, были распределены по трем группам. Основная группа была сформирована из пациентов, госпитализированных в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Всем пациентам данной группы была проведена плановая операция по имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) по поводу желудочковой тахикардии (ЖТ) в анамнезе в качестве первичной или вторичной профилактики внезапной сердечной смерти (Бокерия и др., 2017). Общая численность группы составила 127 человек. Для всех пациентов были собраны и проанализированы анамнез, истории болезни, проведены необходимые диагностические исследования. Пациентов с тяжелой сопутствующей патологией (онкологические заболевания, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA, хроническая болезнь почек IV–V стадий) в исследование не включали. В выборке преобладали мужчины (74.8 %), средний возраст был 64.0 (59.0; 71.0) года.

Группу сравнения составили пациенты со стабильным течением ишемической болезни сердца: без инфаркта миокарда в анамнезе, без ЖТ в анамнезе и без показаний

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики исследованных групп пациентов

Показатель	Основная группа (n = 127)	Группа сравнения (n = 53)	p
Демографические характеристики			
Возраст, лет, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	64.0 (59.0; 71.0)	67.0 (63.5; 71.5)	0.08420
Мужчины, n (%)	95 (76.7)	23 (43.4)	0.00005
Женщины, n (%)	32 (23.3)	30 (56.6)	0.00005
Клинические характеристики и сопутствующие заболевания			
ИБС, n (%)	102 (80.3)	53 (100)	< 0.001
Инфаркт миокарда, n (%)	72 (56.7)	0	< 0.001
Гипертоническая болезнь, n (%)	118 (92.9)	53 (100)	0.046772
Дислипидемия, n (%)	91 (71.7)	30 (56.6)	0.049927
Ожирение, n (%)	79 (62.2)	32 (60.4)	0.818220
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	25 (19.7)	6 (11.3)	0.017902
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	10 (7.9)	3 (5.7)	0.601015
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме (Q ₁ ; Q ₃)	28.4 (25.6; 32.1)	29.6 (26.2; 33.8)	0.072343

Примечание. p – уровень значимости при сравнении групп с помощью критерия χ^2 Пирсона (для частот) или критерия Манна–Уитни (для количественных признаков).

к имплантации ИКД. Численность этой группы была 53 человека. Средний возраст в группе сравнения 67.0 (63.0; 71.0) лет. Характеристика обследованных пациентов приведена в табл. 1.

Кроме двух групп пациентов, была сформирована контрольная группа, которую составили жители г. Томска, не имевшие симптомов сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, в том числе эпизодов нарушения сердечного ритма. В группу были включены индивиды, у которых, по результатам УЗИ, стеноз просвета сонных артерий отсутствовал или не превышал 30 %. Численность этой группы была 58 человек. Медианное значение возраста в этой выборке – 69.0 (62.0; 73.0) лет, соотношение мужчин и женщин 40:28 (69 % мужчин).

От всех лиц, включенных в рассматриваемые выборки, получено информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен комитетами по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики и НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

От каждого пациента получен образец венозной крови в объеме 6–10 мл (в пробирке с консервантом ЭДТА), из которой затем было проведено выделение ДНК методом фенол-хлороформной экстракции.

Полную последовательность митохондриального генома пациентов определяли методом массового параллельного секвенирования (секвенирование следующего поколения, NGS). Для этого мтДНК амплифицировали с помощью ПЦР длинных фрагментов (Long range PCR). Для каждого образца ДНК проводили две реакции ПЦР в отдельных пробирках, используя праймеры, специфичные для митохондриального генома, которые позволяют получить два ПЦР-продукта, полностью перекрывающих мтДНК: 1) длиной 9065 п. н. (последовательности праймеров соответствуют позициям 9397-9416 и 1892-1873 референсной последовательности мтДНК человека)

и 2) длиной 11 170 п. н. (позиции праймеров 15195-15214 и 9796-9777). Таким образом, полученные ПЦР-продукты перекрывались друг с другом в областях 9397-9796 и 15195-1873.

ПЦР длинных фрагментов осуществляли с помощью набора реактивов «БиоМастер LR HS-ПЦР (2x)» («Биолабмикс», Новосибирск). Концентрацию ПЦР-продуктов определяли на приборе Qubit (Thermo Fisher Scientific, США), используя реактивы для измерения концентрации ДНК Spectra Q BR (Raissol, Россия). Затем два ПЦР-продукта для каждого индивида смешивали в эквимоллярных количествах до концентрации ДНК 20 нг/мкл. ДНК-библиотеки готовили с применением наборов реактивов для приготовления ДНК-библиотек, предназначенных для работы с геномной ДНК. Для этого использовали наборы DNA Prep (Illumina, США) и наборы SG GM Plus (Raissol), с помощью двойного индексирования. При приготовлении ДНК-библиотек следовали протоколу производителя.

Секвенирование проводили на секвенаторе MiSeq (Illumina, США), набор реагентов MiSeq reagent v.2 kit 300 циклов, а также на секвенаторе GenoLab M (GeneMind, Китай), набор реагентов GenoLab M V2.0 FCM, 150 циклов.

После демультиплексирования данных нуклеотидные прочтения в формате fastq выравнивали на референсную последовательность генома человека (hg38) с использованием программного обеспечения DRAGEN 3.9.5, DNA pipeline (Illumina, США). Полученные файлы формата bam анализировали с помощью специализированного для мтДНК программного обеспечения MtDNA-Server 2 (Weissensteiner et al., 2024). В результате получали перечень нуклеотидных замен по сравнению с референсной последовательностью мтДНК человека (Andrews et al., 1999) и оценку принадлежности выявленного гаплотипа к гаплогруппе мтДНК, согласно общепринятой классификации (van Oven, Kayser, 2008). Последовательности

мтДНК в формате *.fasta или *.txt анализировали также с помощью программы mtPhyl (Eltsov, Volodko, 2011), которая позволяет построить филогению анализируемых последовательностей и получить перечень миссенс-замен, характерных для гаплогрупп мтДНК, «приватных» аминокислотных замен, а также рассчитать индекс консервативности аминокислот.

Для классификации эффекта миссенс-замен в генах мтДНК использовали оценки метапредикторов: APOGEE 2, который был разработан специально для митохондриальной ДНК (Bianco et al., 2023), и CADD (Rentzsch et al., 2021). Результаты этих и других алгоритмов оценки миссенс-замен мтДНК доступны онлайн по адресу проекта MitImpact: <http://bioinformatics.css-mendel.it/> (Castellana et al., 2015). Статистические расчеты выполняли в программе JASP 0.19.3 (JASP Team, 2024).

Результаты

Результаты секвенирования мтДНК продемонстрировали высокое разнообразие митохондриального генома в исследованных выборках: почти все индивиды обладали уникальными гаплотипами мтДНК. Только два гаплотипа встретились дважды (в основной группе пациентов). Распределение наиболее частых гаплогрупп мтДНК в выборках было следующим: частота гаплогруппы Н составила в основной группе, группе сравнения и контрольной группе 34, 34 и 41 % соответственно; частота гаплогруппы J – 8, 9 и 14 %, частота гаплогруппы Т – 12, 9 и 3 %; частота гаплогруппы U – 30, 34 и 34 %. В популяции г. Томска частоты этих гаплогрупп составляют 39 % (Н), 7 % (J), 10 % (Т) и 25 % (U) (Голубенко и др., 2021). Несмотря на тенденцию к снижению частоте гаплогруппы Т и повышенной частоте гаплогруппы J в контрольной группе, а также к повышенной частоте гаплогруппы U в контрольной группе и у пациентов группы сравнения, эти различия не были статистически значимыми.

У пациентов основной группы выявлен 61 «приватный» миссенс-вариант, в то время как 85 различных миссенс-вариантов были ассоциированы с гаплогруппами (табл. 2). Всего в основной группе пациентов 50 человек (39 % от всей группы) имели в своей мтДНК «приватные» миссенс-замены, в том числе 7 человек имели по два «приватных»

миссенс-варианта, а 2 человека – три варианта. В группе сравнения обнаружено 28 «приватных» миссенс-замен по сравнению с 45 миссенс-вариантами, ассоциированными с гаплогруппами. Эти 28 замен зарегистрированы у 23 человек (43 % выборки), в том числе 5 человек имели по два варианта. В контрольной группе найдено 35 «приватных» миссенс-замен у 23 человек (40 % выборки), при этом 8 человек имели одновременно два «приватных» миссенс-варианта и 2 человека – три «приватных» миссенс-варианта.

Выполнение теста на нейтральность по J.L. Elson с коллегами (2004) не выявило статистически значимых отклонений отношения числа синонимичных и несинонимичных замен в изучаемых выборках от ожидаемого при отсутствии отбора. Также не было показано статистически значимых различий между «приватными» и гаплогрупп-ассоциированными заменами по среднему значению индекса консервативности аминокислот.

Метапредиктор APOGEE2 классифицирует миссенс-варианты в соответствии с принятой в настоящее время системой выделения пяти классов патогенности для генетических вариантов: «доброкачественные», «вероятно доброкачественные», «варианты неопределенного значения» (variant of uncertain significance, VUS), «вероятно патогенные» и «патогенные» (McCormick et al., 2020). В качестве VUS рассматриваются варианты со значением APOGEE2 score в диапазоне 0.265–0.716; при более высоких значениях варианты относятся к категории вероятно патогенных или патогенных, при более низких значениях – к категории вероятно доброкачественных или доброкачественных (Bianco et al., 2023). Согласно этим оценкам, ни один «приватный» миссенс-вариант в изученных нами выборках не может быть отнесен к категориям «патогенный» и «вероятно патогенный». В основной группе пациентов 11 «приватных» миссенс-вариантов (18 % от всех приватных миссенс-замен) были классифицированы как VUS, в группе сравнения – три варианта (10.7 % от всех приватных миссенс-замен в этой группе), а в контрольной группе вариантов категории VUS не выявлено (см. табл. 2). Таким образом, наблюдается накопление недоброкачественных «приватных» миссенс-вариантов мтДНК в основной группе ($p = 0.0063$ для точного критерия Фи-

Таблица 2. Характеристика миссенс-полиморфизма мтДНК у пациентов в исследованных выборках

Показатель	Группа		
	основная (n = 127)	сравнения (n = 53)	контрольная (n = 58)
Общее число «приватных» миссенс-вариантов, n	61	28	35
Общее число неприватных (ассоциированных с гаплогруппами) миссенс-вариантов, n	75	40	37
Среднее значение индекса консервативности для «приватных» миссенс-вариантов, % (по MtPhyl)	49.54	49.82	52.98
Число «приватных» миссенс-вариантов, классифицированных как VUS (доля VUS от всех «приватных» миссенс-вариантов), n (%)	11 (18.0)	3 (10.7)	0 (0)
Число индивидов с «приватными» миссенс-вариантами, n (%)	50 (39.4)	23 (43.4)	23 (39.7)

Примечание. VUS (variant of uncertain significance) – вариант неопределенного значения.

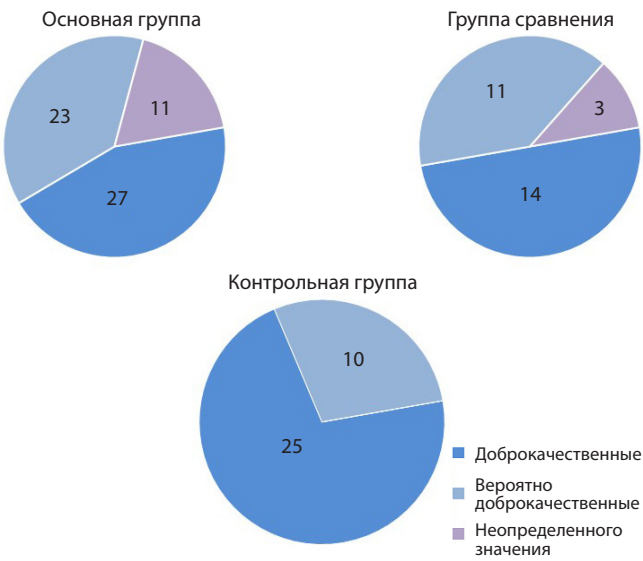


Рис. 1. Различные классы патогенности «приватных» миссенс-вариантов мтДНК в исследованных группах (цифрами указано число вариантов в соответствующей категории).

шера при сравнении с контрольной группой). Различия между пациентами группы сравнения и контрольной группой, а также между двумя группами пациентов не были статистически значимыми. Соотношение числа «приватных» вариантов различных категорий в исследованных группах приведено на рис. 1.

Перечень обнаруженных миссенс-замен, которые были отнесены к категории VUS, представлен в табл. 3. Примечательно, что два варианта, T3394C и G13708A, были «приватными» для обследованных пациентов, однако они

присутствуют на родословном древе мтДНК человека в составе нескольких гаплогрупп, в частности G13708A – в гаплогруппе J. Следует также отметить, что один из выявленных «приватных» вариантов приводил не к замене одной аминокислоты на другую, а к замене стоп-кодона в гене *ATP6* на кодон для глутамина. Для таких вариантов программа APOGEE2 не дает оценки эффекта, но этот вариант классифицирован как VUS в базе данных ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/693124/>, дата обращения 24.02.2025). Еще один подобный вариант, замена стоп-кодона на кодон для лизина (A7444G, *MT-COI* Ter514Lys), ассоциирован с гаплогруппой V7, и так же, как и первый, был обнаружен в основной группе. Ранее этот вариант считался патогенным (так как изменяет длину белка), однако сейчас, согласно данным ресурса ClinVar, он отнесен к категории «вероятно доброкачественный» по итогам рассмотрения экспертами (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/9663/>, дата обращения 24.02.2025).

Из всех идентифицированных VUS 50 % расположено в генах, кодирующих субъединицы первого комплекса дыхательной цепи (NADH-дегидрогеназы), что согласуется с общей длиной этих генов, занимающих 65 % от суммарной длины всех белок-кодирующих генов мтДНК. Интересно, однако, что все три VUS, обнаруженные среди пациентов группы сравнения, располагались не в генах NADH-дегидрогеназы, а в гене цитохрома *b* (два варианта) и цитохром *c*-оксидазы (один вариант). Также можно отметить, что выявленные VUS связаны с различными гаплогруппами мтДНК, среди которых можно выделить значительную долю (36 %) принадлежащих к гаплогруппе U (U5a2a1b, U5a1b, K1, K1b1, U5a1), также 36 % относились к кластеру R2*JT (J1b1a1, T, J1a1v1, R2, T1a), в то время как с самой частой у европейцев гаплогруппой H (около 40 % в популяции) ассоциировано всего три VUS

Таблица 3. «Приватные» миссенс-замены мтДНК, классифицированные как VUS (APOGEE2)

№ п/п	Замена в мтДНК	Ген	Замена аминокислоты	APOGEE2 score	Группа пациентов	Гаплогруппа пациента
1	T3394C	MT-ND1	Y30H	0.5822	Основная группа	J1b1a1
2	C6489A	MT-CO1	L196I	0.3289		T
3	G6510A	MT-CO1	A203T	0.2836	Группа сравнения	H6a1a
4	C8369T	MT-ATP8	P2S	0.2767	Основная группа	U5a2a1b
5	T9205C	MT-ATP6	227Q	–		J1a1b1
6	G9738A	MT-CO3	A178T	0.3554		R2
7	T10237C	MT-ND3	I60T	0.6661		HV
8	G11696A	MT-ND4	V313I	0.3383		K1
9	T12075C	MT-ND4	M439T	0.3560		U5a1b
10	C13036T	MT-ND5	P234S	0.4992		K1b1
11	G13708A	MT-ND5	A458T	0.3070		T1a
12	T14291A	MT-ND6	E128V	0.4046	Группа сравнения	H36
13	A14841G	MT-CYTB	N32S	0.2743		H1j8
14	G15152A	MT-CYTB	G136S	0.2924		U5a1

(H6a1a, H36, H1j8), т.е. 21 %. Можно предположить, что появление VUS на фоне гаплогруппы R2'JT может быть фактором риска развития НРС, в том числе ЖТ, но общее число найденных нами VUS очень мало для выполнения каких-либо статистических тестов, поэтому этот вопрос требует проведения дополнительных исследований.

Классификация вариантов по классам патогенности является «категориальной», но она опирается в том числе на количественные шкалы оценки эффекта. Один из таких показателей – CADD (combined annotation dependent depletion) – интегральная метрика, основанная на машинном обучении, для расчета которой используется более 60 инструментов аннотирования всех возможных генетических вариантов, с последующим расчетом вероятности их появления в геноме и ранжированием всех возможных вариантов согласно этой вероятности. Логарифм данной оценки (phred-подобное ранжирование) используется для идентификации наименее «вероятных» в геноме вариантов, которые, следовательно, являются вариантами с наибольшим эффектом. Согласно рекомендации разработчиков, минимальное (пороговое) значение phred-оценки CADD, при котором есть вероятность функциональной значимости варианта, – 10; это означает, что вариант входит в 10 % наиболее значимых из всех теоретически возможных вариантов генома (Rentzsch et al., 2021).

Распределение значений phred-оценки CADD для всех «приватных» миссенс-вариантов приведено на рис. 2. Во всех группах встречались миссенс-замены со значением этого показателя больше 10, однако в контрольной группе только 26.6 % «приватных» миссенс-замен находились в этой зоне, и медианное значение этого параметра составило 8.3, тогда как в группах пациентов медианное значение было равно 13 (основная группа) и 13.2 (группа сравнения). Всего в основной группе 61.7 % приватных замен имели CADD phred больше 10, а в группе сравнения – 64.3 %. Эта дифференциация была статистически значима как по результатам дисперсионного анализа ($p = 0.014$), так и по непараметрическому критерию Краскела–Уоллиса ($p = 0.011$).

Обсуждение

В отличие от эволюционно «устоявшихся» комбинаций вариантов мтДНК, идентифицируемых как гаплогруппы, вновь возникающие варианты являются «приватными», т.е. присутствуют только у обследованного индивида и его ближайших родственников по материнской линии. Если численность популяции растет, то в ней имеет место избыток «приватных» генных вариантов (Gao, Keinan, 2014). Такие недавно возникшие варианты мтДНК могут иметь значение для фенотипа. Если вариант обладает сильным отрицательным влиянием на фенотип, то он может элиминироваться из популяции под действием отбора, однако если величина эффекта невелика, то вариант может сохраняться в популяции в течение многих поколений и даже распространяться в результате генетического дрейфа.

Оценка влияния миссенс-замены в гене на структуру и функцию кодируемого этим геном белка – актуальная проблема современной генетики. Несмотря на множество алгоритмов и предикторов, разработанных для оценки

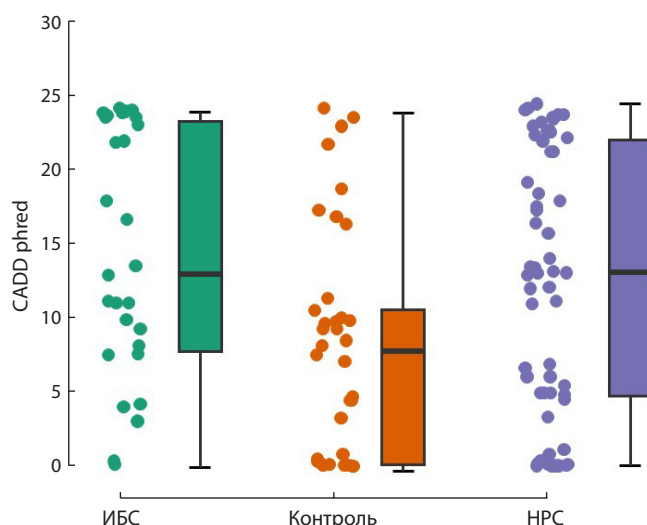


Рис. 2. Распределение значений phred CADD для «приватных» миссенс-замен в исследованных группах (ИБС – группа сравнения, НРС – основная группа).

данного эффекта *in silico*, результаты таких исследований не всегда соответствуют истинному эффекту конкретных миссенс-замен. Отчасти это связано с недостаточным объемом экспериментальных данных о патогенности тех или иных вариантов, поскольку в этом отношении исследована лишь малая часть всех возможных аминокислотных замен, и экстраполяция этих закономерностей на весь массив данных не всегда корректна. Кроме того, свой вклад в вариативность эффекта может вносить эпистатическое взаимодействие аминокислотных остатков в одной или в разных белковых субъединицах, при котором наличие дополнительных замен аминокислот может компенсировать или усугублять эффект анализируемой замены.

APOGEE2 – метапредиктор, использует для своей оценки эволюционную консервативность; структурные характеристики белков, в том числе данные об их третичной структуре и изменение энергии Гиббса ($\Delta\Delta G$); оценки эффекта, полученные в различных программах-предикторах: PolyPhen2, SIFT, Fathmm, PROVEAN, MutationAssessor, EFIN, CADD, PANTHER, PhDSNP, SNAP, MutationTaster2 (Bianco et al., 2023). Этот инструмент имеет наибольшие значения чувствительности (87 %) и специфичности (90 %) по сравнению с другими предикторами.

Распределение значений количественного предиктора функциональной значимости вариантов (CADD) показало, что приватные миссенс-замены мтДНК в контрольной группе характеризовались в среднем более низкими значениями данного показателя, и эти различия статистически значимы. Так же, как и для доли VUS, две группы пациентов, основная и группа сравнения, не отличались друг от друга по средним значениям показателя CADD.

Сравнение доли вариантов с неопределенной значимостью (VUS) среди «приватных» миссенс-замен показало более высокую долю VUS у пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой. В то же время миссенс-замены категории VUS зарегистрированы и у пациентов в группе сравнения, хотя значения APOGEE2 score

для них были минимальными (см. табл. 3). Отношение числа таких вариантов к общему числу «приватных» миссенс-замен в этой выборке (3/28, т.е. 10.7 %), хотя и ниже, чем в основной группе пациентов (11/61, т.е. 18 %), но эти различия статистически незначимы ($p > 0.05$ для точного критерия Фишера). Таким образом, высокая частота миссенс-замен категории VUS может быть связана не с риском развития НРС, а с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям в целом. В некоторых работах по исследованию мтДНК также выявлены редкие и «приватные» замены, в том числе миссенс-замены, которые можно отнести к VUS или даже к вероятно патогенным вариантам: например, у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (Govindaraj et al., 2014; Hagen et al., 2015), с дилатационной кардиомиопатией (Govindaraj et al., 2019), с атеросклерозом (Piotrowska-Nowak et al., 2019).

Обращает на себя внимание факт, что два из выявленных вариантов, отнесенных к категории VUS, могут быть характерны для некоторых гаплогрупп мтДНК. Замена G13708A – одна из определяющих для гаплогруппы J, которая известна как фактор, усиливающий проявление патогенного варианта G11778A, вызывающего атрофию зрительного нерва Лебера в европейских популяциях (Torroni et al., 1997). Замена T3394C также усиливает проявление патогенного варианта G11778A, но в азиатских популяциях (Ji et al., 2019). Обе эти замены неоднократно встречаются в филогении мтДНК человека (www.phylotree.org). Примечательно, что в нашем исследовании у пациента с «приватной» заменой T3394C мтДНК принадлежала к гаплогруппе J, а именно J1b1a1 (см. табл. 3), т.е. имела также и замену G13708A. Таким образом, в данном случае у одного индивида присутствовали две миссенс-замены, каждая из которых – это неблагоприятный «фон», способствующий проявлению патогенных вариантов мтДНК. В связи с этим следует отметить, что, по данным литературы, аналогичные комбинации вариантов мтДНК обнаружены у пациентов с болезнью Паркинсона, у которых чаще, чем в контроле, были зарегистрированы в качестве «приватных» варианты, обычно ассоциированные с определенными гаплогруппами – так называемые out of place варианты (Müller-Nedebock et al., 2022). Атрофия зрительного нерва Лебера и болезнь Паркинсона не являются сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако приведенные примеры могут отражать общие закономерности проявления эффекта вариантов мтДНК.

Отнесение генетического варианта к категории VUS не означает, что он обязательно имеет негативный эффект, это говорит лишь о более высокой вероятности того, что такой вариант как-то влияет на фенотип, что и обуславливает название «вариант с неопределенным значением». Тем не менее избыток таких вариантов в группе пациентов с жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца (желудочковой тахикардией) и высоким риском внезапной смерти, выявленный в нашем исследовании, может говорить о том, что по крайней мере в некоторых случаях риск внезапной смерти может быть обусловлен наличием в геноме редких вариантов мтДНК с негативным эффектом, приводящим в результате к снижению эффективности работы митохондрий.

Можно предположить, что в нормальных условиях небольшие отклонения от оптимальной функции митохондриальных белков могут компенсироваться увеличением уровня экспрессии митохондриальных генов или числа митохондрий, а также активизацией или супрессией отдельных биохимических путей. Однако в условиях клеточного стресса такая «пограничная» митохондриальная дисфункция может становиться критической для развития патологии миокарда.

Вопрос о том, являются ли такие варианты фактором риска развития нарушений ритма сердца или же они в целом повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний, требует дальнейших исследований на выборках пациентов с различными патологиями сердечно-сосудистой системы. Также для оценки влияния генетического фона на эффект редких миссенс-замен (возможное эпистатическое взаимодействие) необходимо увеличение выборки, так как приватные миссенс-варианты категории VUS обнаруживаются менее чем у 10 % пациентов. Кроме того, следует отметить, что в нашем исследовании не учитывалось такое явление, как гетероплазмия, при котором только часть молекул мтДНК имеет какой-либо вариант, который может быть как соматически возникшим *de novo* вариантом, так и унаследованным от матери. В связи с отсутствием возможности анализа ДНК родителей (матерей) мы не исследовали вероятность возникновения вариантов *de novo*. Все описанные нами варианты мтДНК были гомоплазмичными.

Заключение

В результате сравнительного анализа спектра редких («приватных») миссенс-замен в белковых генах мтДНК у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, главным образом в группе пациентов с жизнеугрожающими нарушениями сердечного ритма, выявлен ряд миссенс-замен, которые можно отнести к категории VUS, т.е. эти варианты, возможно, оказывают значимое влияние на функцию белков дыхательной цепи митохондрий. В контрольной группе индивидов без клинических симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы подобных вариантов не обнаружено.

По общим характеристикам миссенс-полиморфизма мтДНК (общее число миссенс-замен, доля носителей приватных миссенс-замен в выборке, более одной приватной миссенс-замены у одного индивида, индекс консервативности аминокислот) рассматриваемые группы были схожи между собой. Однако различия в доле VUS среди всех «приватных» миссенс-вариантов выборки между основной группой (с желудочковой тахикардией в анамнезе и высоким риском внезапной смерти) и контрольной группой были статистически значимы. Кроме того, распределение значений количественного показателя, характеризующего вероятность функциональной значимости вариантов (CADD), различалось между группами. На основании полученных результатов можно говорить, что именно редкие миссенс-замены мтДНК могут иметь функциональное значение и вносить вклад в предрасположенность к заболеваниям сердечно-сосудистого континуума, в частности к развитию желудочковой тахикардии.

Список литературы / References

- Бокерия Л.А., Неминуший Н.М., Михайличенко С.И., Новичков С.А., Ачкасов Е.Е. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти. *Терапевтический архив*. 2017;89(12):103-109. doi 10.17116/terarkh20178912103-109
- [Bockeria L.A., Neminushchiy N.M., Mikhaylichenko S.I., Novichkov S.A., Achkasov E.E. Implantable cardioverter defibrillators in the prevention of sudden cardiac death. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(12):103-109. doi 10.17116/terarkh20178912103-109 (in Russian)]
- Голубенко М.В., Салахов Р.Р., Макеева О.А., Гончарова И.А., Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Пузырев В.П. Ассоциации полиморфизма митохондриальной ДНК с инфарктом миокарда и прогностически значимыми признаками атеросклероза. *Молекулярная биология*. 2015;49(6):968-976. doi 10.7868/S0026898415050080
- [Golubenko M.V., Salakhov R.R., Makeeva O.A., Goncharova I.A., Kshatalap V.V., Barbarash O.L., Puzirev V.P. Association of mitochondrial DNA polymorphism with myocardial infarction and prognostic signs for atherosclerosis. *Mol Biol*. 2015;49(6):867-874. doi 10.1134/S0026893315050088]
- Голубенко М.В., Шумакова Т.В., Макеева О.А., Тарасенко Н.В., Салахов Р.Р., Шипулин В.М., Назаренко М.С. Полиморфизм митохондриальной ДНК и ишемия миокарда: ассоциация гаплогруппы Н. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(4):70-77. doi 10.29001/2073-8552-2021-36-4-70-77
- [Golubenko M.V., Shumakova T.V., Makeeva O.A., Tarasenko N.V., Salakhov R.R., Shipulin V.M., Nazarenko M.S. Mitochondrial DNA polymorphism and myocardial ischemia: association of haplogroup H with heart failure. *Sibirskiy Zhurnal Klinicheskoy i Eksperimental'noy Meditsiny = Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(4):70-77. doi 10.29001/2073-8552-2021-36-4-70-77 (in Russian)]
- Andrews R.M., Kubacka I., Chinnery P.F., Lightowler R.N., Turnbull D.M., Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat Genet*. 1999; 23(2):147. doi 10.1038/13779
- Bianco S.D., Parca L., Pettrizzelli F., Biagini T., Giovannetti A., Liorini N., Napoli A., ... Zhang S., Vescovi A.L., Wallace D.C., Caputo V., Mazza T. APOGEE 2: multi-layer machine-learning model for the interpretable prediction of mitochondrial missense variants. *Nat Commun*. 2023;14(1):5058. doi 10.1038/s41467-023-40797-7
- Castellana S., Rónai J., Mazza T. MitImpact: an exhaustive collection of pre-computed pathogenicity predictions of human mitochondrial non-synonymous variants. *Hum Mutat*. 2015;36(2):E2413-E2422. doi 10.1002/humu.22720
- Chao T.F., Liu C.J., Tuan T.C., Chen S.J., Chen T.J., Lip G.Y.H., Chen S.A. Risk and prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias for patients with atrial fibrillation – a nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2017;7:46445. doi 10.1038/srep46445
- Elson J.L., Turnbull D.M., Howell N. Comparative genomics and the evolution of human mitochondrial DNA: assessing the effects of selection. *Am J Hum Genet*. 2004;74(2):229-238. doi 10.1086/381505
- Eltsov N., Volodko N. MtPhyl: Software tool for human mtDNA analysis and phylogeny reconstruction. Version 5.003. [Computer software]. 2011. <https://sites.google.com/site/mtphyl/home/>
- Gambardella J., Sorriento D., Ciccarelli M., Del Giudice C., Fiorde-lisi A., Napolitano L., Trimarco B., Iaccarino G., Santulli G. Functional role of mitochondrial DNA in arrhythmogenesis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;982:191-202. doi 10.1007/978-3-319-55330-6_10
- Gao F., Keinan A. High burden of private mutations due to explosive human population growth and purifying selection. *BMC Genomics*. 2014;15(Suppl. 4):S3. doi 10.1186/1471-2164-15-S4-S3
- Govindaraj P., Khan N.A., Rani B., Rani D.S., Selvaraj P., Jyothi V., Bahl A., Narasimhan C., Rakshak D., Premkumar K., Khullar M., Thangaraj K. Mitochondrial DNA variations associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Mitochondrion*. 2014;16:65-72. doi 10.1016/j.mito.2013.10.006
- Govindaraj P., Rani B., Sundaravadeivel P., Vanniarajan A., Indumathi K.P., Khan N.A., Dhandapany P.S., ... Rakshak D., Rathinavel A., Premkumar K., Khullar M., Thangaraj K. Mitochondrial genome variations in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mitochondrion*. 2019;48:51-59. doi 10.1016/j.mito.2019.03.003
- Hagen C.M., Aidt F.H., Havndrup O., Hedley P.L., Jensen M.K., Kanters J.K., Pham T.T., Bundgaard H., Christiansen M. Private mitochondrial DNA variants in danish patients with hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124540. doi 10.1371/journal.pone.0124540
- Hudson G., Gomez-Duran A., Wilson I.J., Chinnery P.F. Recent mitochondrial DNA mutations increase the risk of developing common late-onset human diseases. *PLoS Genet*. 2014;10(5):e1004369. doi 10.1371/journal.pgen.1004369
- JASP Team. Version 0.19.3. [Computer software]. 2024. Available: <https://jasp-stats.org/>
- Ji Y., Zhang J., Yu J., Wang Y., Lu Y., Liang M., Li Q., ... Zhu T., Mo J.Q., Huang T., Jiang P., Guan M.X. Contribution of mitochondrial ND1 3394T>C mutation to the phenotypic manifestation of Leber's hereditary optic neuropathy. *Hum Mol Genet*. 2019;28(9):1515-1529. doi 10.1093/hmg/ddy450
- Kibel A., Lukinac A.M., Dambic V., Juric I., Selthofer-Relatic K. Oxidative stress in ischemic heart disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020:6627144. doi 10.1155/2020/6627144
- Koplan B.A., Stevenson W.G. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(3):289-297. doi 10.4065/84.3.289
- Kytövuori L., Junttila J., Huikuri H., Keinänen-Kiukaanniemi S., Majamaa K., Martikainen M.H. Mitochondrial DNA variation in sudden cardiac death: a population-based study. *Int J Legal Med*. 2020;134(1):39-44. doi 10.1007/s00414-019-02091-4
- McCormick E.M., Lott M.T., Dulik M.C., Shen L., Attimonelli M., Vitale O., Karaa A., ... Zhang S., Procaccio V., Wallace D.C., Gai X., Falk M.J. Specifications of the ACMG/AMP standards and guidelines for mitochondrial DNA variant interpretation. *Hum Mutat*. 2020;41(12):2028-2057. doi 10.1002/humu.24107
- Montaigne D., Pentiah A.D. Mitochondrial cardiomyopathy and related arrhythmias. *Card Electrophysiol Clin*. 2015;7(2):293-301. doi 10.1016/j.ccep.2015.03.008
- Müller-Nedebock A.C., Pfaff A.L., Pienaar I.S., Köks S., van der Westhuizen F.H., Elson J.L., Bardien S. Mitochondrial DNA variation in Parkinson's disease: Analysis of "out-of-place" population variants as a risk factor. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:921412. doi 10.3389/fnagi.2022.921412
- Ng Y.S., Turnbull D.M. Mitochondrial disease: genetics and management. *J Neurol*. 2016;263(1):179-191. doi 10.1007/s00415-015-7884-3
- Palacin M., Alvarez V., Martín M., Díaz M., Corao A.I., Alonso B., Díaz-Molina B., ... Cannata-Andía J., Batalla A., Ruiz-Ortega M., Martínez-Cambor P., Coto E. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: evidence for an association to haplogroup H. *Mitochondrion*. 2011;11(1):176-181. doi 10.1016/j.mito.2010.09.004
- Piotrowska-Nowak A., Elson J.L., Sobczyk-Kopciol A., Piwonska A., Puch-Walczak A., Drygas W., Ploski R., Bartnik E., Tonska K. New mtDNA association model, MutPred variant load, suggests individuals with multiple mildly deleterious mtDNA variants are more likely to suffer from atherosclerosis. *Front Genet*. 2019;9:702. doi 10.3389/fgene.2018.00702
- Rentzsch P., Schubach M., Shendure J., Kircher M. CADD-Splice-improving genome-wide variant effect prediction using deep learning-derived splice scores. *Genome Med*. 2021;13(1):31. doi 10.1186/s13073-021-00835-9
- Roselló-Díez E., Hove-Madsen L., Pérez-Grijalba V., Muñoz-Guijosa C., Artigas V., Maria Padró J., Domínguez-Garrido E. Mitochondrial

- drial genetic effect on atrial fibrillation: a case-control study. *Mitochondrion*. 2021;56:15-24. doi 10.1016/j.mito.2020.11.007
- Severino P., D'Amato A., Pucci M., Infusino F., Birtolo L.I., Mariani M.V., Lavalle C., Maestrini V., Mancone M., Fedele F. Ischemic heart disease and heart failure: role of coronary ion channels. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3167. doi 10.3390/ijms21093167
- Torroni A., Petrozzi M., D'Urbano L., Sellitto D., Zeviani M., Carrara F., Carducci C., Leuzzi V., Carelli V., Barboni P., De Negri A., Scozzari R. Haplotype and phylogenetic analyses suggest that one European-specific mtDNA background plays a role in the expression of Leber hereditary optic neuropathy by increasing the penetrance of the primary mutations 11778 and 14484. *Am J Hum Genet*. 1997;60(5):1107-1121
- van Opbergen C.J.M., den Braven L., Delmar M., van Veen T.A.B. Mitochondrial dysfunction as substrate for arrhythmogenic cardiomyopathy: a search for new disease mechanisms. *Front Physiol*. 2019;10:1496. doi 10.3389/fphys.2019.01496
- van Oven M., Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Hum Mutat*. 2008;30(2):E386-E394. doi 10.1002/humu.20921
- Weissensteiner H., Forer L., Kronenberg F., Schönherr S. mtDNA-Server 2: advancing mitochondrial DNA analysis through highly parallelized data processing and interactive analytics. *Nucleic Acids Res*. 2024;52(W1):W102-W107. doi 10.1093/nar/gkae296
- Yang L., Wang S., Wu J., Ma L.L., Li Y., Tang H. Editorial: mitochondrial metabolism in ischemic heart disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:961580. doi 10.3389/fcvm.2022.961580

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 11.03.2025. После доработки 15.04.2025. Принята к публикации 30.05.2025.

doi 10.18699/vjgb-25-75

Синдром Крузона: преимплантационное генетическое тестирование для семейного случая с полным и мозаичным вариантом заболевания

Е.В. Соловьёва ¹, М.М. Склеймова ¹, Л.И. Минайчева ¹, А.Ф. Гараева ¹, Е.М. Бакулина², Е.А. Ладыгина², О.Р. Канбекова³, Г.Н. Сеитова ¹

¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра

Российской академии наук, Томск, Россия

² ООО «Витромед», Новосибирск, Россия

³ Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко, Томск, Россия

 elena.soloveva@medgenetics.ru

Аннотация. Синдром Крузона, относящийся к наследственным краниосиностозам, может быть как результатом наследования от одного из родителей, так и вариантом *de novo* мутаций в гене *FGFR2*. При подтвержденном молекулярно-генетическом диагнозе для семей высокого риска возможно проведение преимплантационного генетического тестирования моногенного заболевания (ПГТ-М). Однако на сегодняшний день в литературе мало сведений о таком подходе к профилактике данного заболевания. Целью нашей работы явилось описание клинического случая ЭКО/ИКСИ с ПГТ-М для синдрома Крузона с успешным исходом и подтверждающей диагностикой. Планирование и проведение ПГТ-М выполнены для супружеской пары (24 и 25 лет), в которой синдром Крузона был у мужа. У отца супруга синдром Крузона был в более легкой форме и патогенный вариант гена *FGFR2* присутствовал в мозаичном варианте. На подготовительном этапе подобрана система тестирования патогенного варианта NM_000141.5(*FGFR2*):c.1007A>G (p.Asp336Gly) гена *FGFR2* и сцепленных с геном полиморфных микросателлитных маркеров. Профиль STR-маркеров у отца супруга исключал химеризм по патогенному варианту и свидетельствовал о мозаицизме, затрагивающем половую линию. Молекулярно-генетический анализ проводили методом гнездовой ПЦР с детекцией фрагментным анализом для STR и рестрикционного анализа для патогенного варианта. В ходе программы ЭКО стимуляцию суперовуляции и эмбриологические процедуры выполняли по стандартным протоколам, оплодотворение проводили методом ИКСИ. Биопсия blastocyst выполнялась на 6-е сутки развития. При ПГТ-М использовали прямой анализ патогенного варианта и косвенный анализ по отобранному на подготовительном этапе информативным STR. Перенос размороженного эмбриона выполнен с учетом результатов преимплантационного тестирования. Нами было отобрано двенадцать STR, фланкирующих ген *FGFR2*, из них восемь информативных были использованы в ходе ПГТ-М. В программе ЭКО получено 15 зрелых ооцитов и в дальнейшем четыре blastocysts, которые были биопсированы. Один из четырех эмбрионов унаследовал нормальную отцовскую хромосому, в трех остальных выявлялся патогенный вариант и ассоциированный с ним гаплотип риска. В результате переноса в полость матки эмбриона, рекомендованного по результатам ПГТ-М, наступила одноплодная беременность. После рождения ребенка проведена молекулярно-генетическая диагностика, подтвердившая результат ПГТ-М. Представленный нами клинический случай демонстрирует эффективный пример применения ЭКО с ПГТ-М для предотвращения рождения больных детей в семьях с наследственными краниосиностозами.

Ключевые слова: синдром Крузона; ПГТ-М; преимплантационное генетическое тестирование; ЭКО, мозаицизм; ген *FGFR2*

Для цитирования: Соловьёва Е.В., Склеймова М.М., Минайчева Л.И., Гараева А.Ф., Бакулина Е.М., Ладыгина Е.А., Канбекова О.Р., Сеитова Г.Н. Синдром Крузона: преимплантационное генетическое тестирование для семейного случая с полным и мозаичным вариантом заболевания. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(5):685-692. doi 10.18699/vjgb-25-75

Финансирование. Работа выполнена при финансировании в рамках государственного задания № 123041700028-8 Минобрнауки России (Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский центр Российской академии наук).

Crouzon syndrome: preimplantation genetic testing for a familial case with a whole and a mosaic variant of the disease

E.V. Soloveva ¹, M.M. Skleimova ¹, L.I. Minaycheva ¹, A.F. Garaeva ¹, E.M. Bakulina², E.A. Ladygina², O.R. Kanbekova³, G.N. Seitova ¹

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

² Vitromed LLC, Novosibirsk, Russia

³ Regional Perinatal Center named after I.D. Yevtushenko, Tomsk, Russia

 elena.soloveva@medgenetics.ru

Abstract. Crouzon syndrome, which is a hereditary craniosynostosis, can be the result of inheritance from either parent, as well as *de novo* mutations in the *FGFR2* gene. With a confirmed molecular genetic diagnosis, preimplantation genetic testing for monogenic diseases (PGT-M) is available for high-risk families. However, there is currently little information in the literature about using this approach to prevent this condition. The aim of our study was to describe the clinical case of IVF/ICSI with PGT-M for Crouzon syndrome with a successful outcome and confirmatory diagnostics. PGT-M was planned and performed for a married couple (aged 24 and 25), in which the husband had Crouzon syndrome. The husband's father had a milder form of Crouzon syndrome and the pathogenic variant of the *FGFR2* gene was in a mosaic form. During preparation, a testing system was selected for the pathogenic variant NM_000141.5(*FGFR2*):c.1007A>G (p.Asp336Gly) of the *FGFR2* gene, and gene-linked polymorphic microsatellite markers. The STR markers in the husband's father excluded chimerism for the pathogenic variant and indicated mosaicism with the involvement of germ cells. Molecular genetic analysis was performed using a nested PCR, with detection by fragment analysis for STRs and restriction analysis of the pathogenic variant. During the IVF program, superovulation stimulation and embryological procedures were performed according to standard protocols. Fertilization was achieved using the ICSI method, and blastocyst biopsy was done on the sixth day of development. For PGT-M, a direct analysis of pathogenic variants and an indirect analysis of selected informative STRs were used. The thawed embryos were transferred based on the results of preimplantation testing. We selected twelve STRs flanking the *FGFR2* gene, eight informative ones were used during PGT-M. In the IVF program, 15 mature oocytes were obtained, then four blastocysts were biopsied. One of the four embryos inherited a normal paternal chromosome, the other three had the pathogenic variant and the associated risk haplotype. A singleton pregnancy has occurred as a result of embryo transfer recommended after PGT-M. Following the child's birth, molecular diagnostics were performed, confirming the PGT-M result. The presented clinical case provides an effective example of IVF with PGT-M to prevent the birth of affected children in families with hereditary craniosynostosis.

Key words: Crouzon syndrome; PGT-M; preimplantation genetic testing; IVF; mosaicism; *FGFR2* gene

For citation: Soloveva E.V., Skleimova M.M., Minaycheva L.I., Garaeva A.F., Bakulina E.M., Ladygina E.A., Kanbekova O.R., Seitova G.N. Crouzon syndrome: preimplantation genetic testing for a familial case with a whole and a mosaic variant of the disease. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(5):685–692. doi 10.18699/vjgb-25-75

Введение

Синдром Крузона относится к обширной гетерогенной группе краниосиностозов – врожденных дефектов, характеризующихся преждевременным сращением одного или нескольких швов свода черепа до завершения роста и развития головного мозга, что приводит к ограничению роста черепа, головного мозга, лица и развития центральной нервной системы. Среди краниосиностозов синдромальные случаи составляют около 15 %. На сегодняшний день выявлено более 180 синдромов краниосиностоза. Около 8 % случаев являются семейными или наследственными (Al-Namnam et al., 2019). Среди наследственных краниосиностозов наиболее часто встречается синдром Крузона (OMIM 123500). Он связан с мутациями гена рецептора фактора роста фибробластов 2 (*FGFR2*), который локализован на хромосоме 10 (10q26.13). Белок *FGFR2* вовлечен в клеточную сигнализацию, и нарушение *FGF/FGFR2* сигнального пути приводит к нарушению баланса дифференцировки, пролиферации и апоптоза (Al-Namnam et al., 2019; Yarijakis et al., 2023).

Синдром Крузона встречается в мире примерно в 16.5 случая на миллион живорожденных (1:60000). Данных о частоте заболевания в России нами не найдено. Болезнь имеет аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью и изменчивой экспрессивностью. Приблизительно в 70 % случаев заболевание наследуется от одного из родителей, в остальных – является следствием мутации *de novo* (Al-Namnam et al., 2019). Впервые синдром описан Луи Эдуардом Октавом Крузоном в 1912 г.

Заболевание, как правило, проявляется в первые три года жизни. Его можно заподозрить на антенатальном этапе с помощью ультразвукового исследования. Также его

часто обнаруживают при рождении по классическим признакам у новорожденного, которые включают краниосиностоз, гипоплазию средней части лица, проптоз (экзофтальм) и в некоторых случаях клювовидный нос. Другие частые проявления синдрома включают коронарный краниосиностоз с другими сращениями черепных швов, брахицефалию, гипертелоризм, выступающие лобные бугры, косоглазие, орбитальный проптоз, нижнечелюстной прогнатизм и верхнечелюстную гипоплазию. Эти признаки либо становятся более выраженными, либо могут регрессировать со временем (Al-Namnam et al., 2019). К распространенным явлениям относятся потеря слуха (55 %) и сращение позвонков C2 и C3 (30 %). Другим проявлением может быть прогрессирующая гидроцефалия (30 %). Умственные способности пациентов обычно нормальные, однако в ряде случаев повышенное внутричерепное давление может приводить к интеллектуальной недостаточности. Дифференциальная диагностика синдрома Крузона включает синдром Аперта и синдром Пфайффера. Исторически заболевания описаны как отдельные, однако перекрывающийся спектр молекулярно-генетических нарушений позволяет предположить, что эти состояния являются континуумом (Колтунов, 2011; Al-Namnam et al., 2019).

Лечение синдрома Крузона основано на тяжести проявлений. Для оптимизации лечения необходима их комплексная оценка многопрофильной командой специалистов. Основной метод лечения – хирургический. Он позволяет выполнить коррекцию лицевого черепа и глазниц с целью оптимизации мозгового кровотока, предотвращения последствий повышенного внутричерепного давления, слепоты и умственной отсталости. Хирургическое вмешательство может быть выполнено поэтапно или ком-

бинированно в зависимости от того, насколько серьезно и функционально поражены пациенты, и в соответствии с их возрастом (Колтунов, 2011; Соколова и др., 2024).

Молекулярно-генетическое обследование на сегодняшний день является важнейшим звеном диагностики синдрома Крузона. При наличии высокого риска передачи синдрома Крузона потомству возможно применение преимплантационного генетического тестирования данного моногенного заболевания (ПГТ-М) (Wenger et al., 1993–2025). Для этого супружеской паре необходимо прибегнуть к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО). ПГТ-М в настоящее время проводится в мире для достаточно широкого спектра моногенных болезней. Однако в отношении синдрома Крузона в литературе нам удалось найти описание только одного клинического случая ПГТ-М (Abou-Sleiman et al., 2002).

В нашей работе мы представили клинический случай ЭКО/ИКСИ с ПГТ-М с успешным исходом и подтверждающей диагностикой.

Материал и методы

Экстракорпоральное оплодотворение с ПГТ-М проведено для супружеской пары (женщина 24 лет, мужчина 25 лет) с диагнозом синдром Крузона у мужа. Фенотипические проявления у мужчины были характерными: гипертелоризм, клювовидный нос, экзофтальм (выражен не резко), гипоплазия средней части лица, высокое небо, выступающий подбородок. По данным клинико-генеалогического анализа синдром Крузона также установлен у его отца. Клинические проявления у отца супруга более легкие, в частности нет экзофтальма, гипоплазии средней части лица, гипертелоризма. Семейный патогенный вариант NM_000141.5(FGFR2):c.1007A>G (p.Asp336Gly) в гетерозиготном состоянии выявлен у супруга и его отца в результате секвенирования по Сэнгеру; для отца супруга был отмечен «14 % мозаицизм либо химеризм с гетерозиготой» (ООО «Геноаналитика», Москва, 2022 г.). В настоящей статье использовано сокращенное обозначение патогенного варианта – D336G. Вариант описан в базе данных ClinVar (Variation ID: 374815) и ассоциирован с развитием синдрома Крузона (OMIM 123500). Не менее трех программ предсказания патогенности *in silico* подтверждают патогенный эффект варианта на ген или продукт гена (AlphaMissense, Revel, Aggregated Prediction). Вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольной выборке The Genome Aggregation Database v4.1.0 и базе данных популяционных частот генетических вариантов населения Российской Федерации ФМБА России (версия приложения 1.1.2, версия базы 59.1, <https://gdbpor.nir.cspfm.ru>). Этот миссенс-вариант расположен в гене, где миссенс-варианты часто являются причиной возникновения заболевания.

Для пары проведено детальное медико-генетическое консультирование, включающее вопросы планируемой системы молекулярно-генетического тестирования и консультирование по вопросам ВРТ (вспомогательных репродуктивных технологий). На все процедуры получены добровольные информированные согласия от всех лиц, вовлеченных в исследование.

Биологическим материалом для подготовительного этапа служили образцы венозной крови супругов, родителей супруга, а также добровольного неродственного семье донора (для тестовой ДНК и единичных лимфоцитов), забранные в пробирки-вакутейнеры с ЭДТА. Для постнатальной диагностики использовали высушенные пятна крови новорожденного на фильтровальном бланке. Выделение ДНК из венозной крови проводили сорбционным методом из 100 мкл крови с помощью набора «ДНК-сорб-В» (Амплисенс, Россия). ДНК из образца высушенного пятна крови выделяли с помощью набора «ПРОБА-МЧ-СП-DWP» («ДНК-Технология», Россия) на роботизированной станции Auto-Pure 96 (Hangzhou Allsheng Instruments Co., Ltd, Китай). Для валидации системы в качестве биологического материала применяли образцы единичных лимфоцитов, для получения которых из образца крови выделяли взвесь мононуклеаров центрифугированием крови в градиенте плотности раствора фиколла. Затем стеклянной микропипеткой для биопсии под микроскопом с использованием раствора поливинилпирролидона забирали единичные лимфоциты и помещали каждый в индивидуальные микропробирки с лизирующим раствором. Лизирующий раствор для единичных лимфоцитов и образцов трофобласта эмбрионов содержал протеиназу К, тритон X-100 и твин 20 (Verlinsky, Kuliev, 2004).

Для проведения ПГТ-М была разработана система тестирования, включающая анализ патогенного варианта D336G гена *FGFR2* и полиморфных STR-маркеров (short tandem repeats), сцепленных с геном *FGFR2*. STR выбирали в пределах 1 млн п.н. от патогенного варианта с гетерозиготностью 0.8–0.9 для динуклеотидных повторов и не ниже 0.7 для три-тетрануклеотидных. На подготовительном этапе проводили реакции ПЦР и оптимизацию (в градиентной ПЦР при необходимости) для всех фрагментов на тестовой ДНК, затем анализировали образцы семьи для выявления информативных STR. Разработанную систему валидировали на тестовых единичных лимфоцитах ($N = 8$).

Тестирование образцов ДНК членов семьи осуществляли с помощью стандартной ПЦР (ПЦР2) в объеме 20 мкл с флуоресцентно-мечеными олигонуклеотидными праймерами. Для тестирования единичных клеток, как в ходе ПГТ-М, так и при валидации на лимфоцитах на подготовительном этапе, применяли гнездовую ПЦР. Первый раунд ПЦР (ПЦР1) проводили мультиплексно в объеме 50 мкл. 1 мкл продукта ПЦР1 использовали в качестве матрицы для ПЦР2. Во все серии амплификации включали отрицательные и положительные контроли. Общую схему молекулярно-генетического тестирования, а также условия и программы амплификации применяли согласно рекомендациям (Verlinsky, Kuliev, 2004).

Продукты ПЦР2 предварительно анализировали в 7 % полиакриламидном геле для оценки нагрузки образцов на капиллярный электрофорез и качества отрицательных контролей. Фрагментный анализ STR-маркеров проводили методом капиллярного электрофореза на генетическом анализаторе «Нанофор 05» (Институт аналитического приборостроения, Россия). Результаты фрагментного анали-

за обрабатывали в программе GeneMarker (SoftGenetics, США). Анализ патогенного варианта включал рестрикционный анализ HspAI с детекцией в 7 % полиакриламидном геле. Для окраски гелей использовали краситель GelRed (Biotinum, USA).

При планировании ЭКО супружеская пара прошла стандартное обследование, согласно отечественным рекомендациям «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация. Клинические рекомендации (протокол лечения)» (2019). Контролируемую стимуляцию суперовуляции проводили по стандартному короткому протоколу с использованием рекомбинантного ФСГ (фолликулостимулирующего гормона) и антагонистов. Доза ФСГ подбиралась индивидуально. Триггер овуляции осуществляли назначением 0.2 мг препарата «Декапептил» (Ferring GmbH, Германия) при достижении по меньшей мере тремя фолликулами размера 17 мм по данным УЗИ-мониторинга. Через 36 ч выполняли трансвагинальную пункцию фолликулов под контролем УЗИ. Для анализа эякулята использовали стандартные критерии ВОЗ (Руководство ВОЗ..., 2012).

Оплодотворение проводилось методом ИКСИ (инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита). Эмбриологические процедуры и биопсию эмбрионов выполняли с учетом отечественных и международных рекомендаций (ESHRE PGT Consortium and SIG-Embryology Biopsy Working Group et al., 2020; Оценка ооцитов..., 2021). Для культивирования эмбрионов применяли одношаговую среду “SAGE 1-Step™” (ORIGIO, Дания). Биопсию эмбрионов отличного и хорошего качества выполняли на 6-е сутки развития методом «флип». Полученные фрагменты трофобласты после отмывки в фосфатном буфере (PBS) переносили в микропробирки с 5 мкл лизирующего буфера и замораживали при –20 °С. Сразу после биопсии бластоцисты витрифицировали с использованием сред и носителей Kitazato (Kitazato Corporation, Dibimed-Biomedical Supply, Испания).

ПГТ-М выполняли методом гнездовой ПЦР по схеме, разработанной на подготовительном этапе, с учетом ука-

занных выше условий и принимая во внимание международные рекомендации (ESHRE PGT-M Working Group et al., 2020).

Подготовка к переносу размороженного эмбриона осуществлялась в естественном цикле с учетом результатов ПГТ-М. Использовали среды для размораживания Kitazato (Kitazato Corporation, Dibimed-Biomedical Supply, Испания), катетер для переноса Guardia™ Access ETEmbryo Transfer Catheter (COOK Medical, США).

Диагностика беременности выполнялась стандартно анализом хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) на 14-й день после переноса эмбриона в полость матки с последующим УЗИ-обследованием на сроке 7 недель. Инвазивная пренатальная диагностика не проводилась.

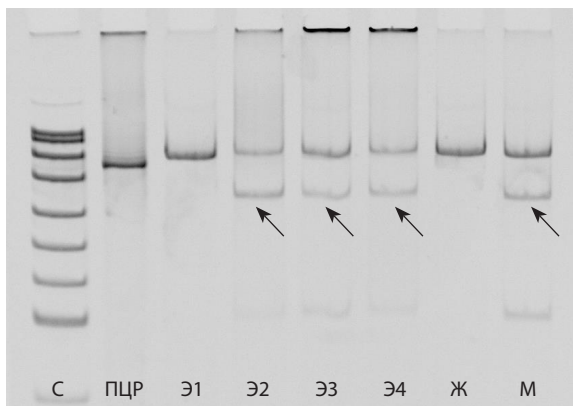
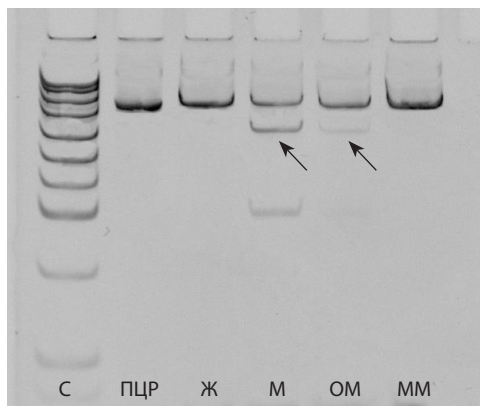
Постнатальная диагностика выполнялась с использованием образцов высушенных пятен крови новорожденного. В молекулярно-генетическое тестирование новорожденного включали все локусы, протестированные в ходе ПГТ-М.

Исследование проведено с использованием ресурсов биобанка «Биобанк населения Северной Евразии» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ и оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

Результаты

В ходе подготовительного этапа ПГТ-М для семьи с высоким генетическим риском (50 %) синдрома Крузона была разработана тест-система, включающая анализ патогенного варианта D336G и 12 полиморфных STR-маркеров. Наличие патогенного варианта подтверждено у супруга и его отца методом рестрикционного анализа, использованного как для предварительного обследования семьи, так и непосредственно в ПГТ-М (см. рисунок).

Мы зафиксировали различие в интенсивности рестрикционных фрагментов у супруга и его отца. У отца супруга интенсивность фрагмента, соответствующего аллелю с патогенным вариантом, была существенно ниже в сравнении с нормальным аллелем. Это согласовывалось с



Результат тестирования патогенного варианта D336G гена *FGFR2* методом рестрикционного анализа с детекцией в геле (инвертированное изображение) в образцах семьи на подготовительном этапе и в образцах эмбрионов в ходе ПГТ-М. Ж – женщина/жена; М – мужчина/муж; ОМ – отец мужа; ММ – мать мужа; Э1–Э4 – образцы эмбрионов; ПЦР – продукт ПЦР без обработки эндонуклеазой; С – размерный стандарт pUC19/Mspl.

Таблица 1. Результаты подготовительного этапа ПГТ-М для семьи с синдромом Крузона

№ п/п	STR/ген, повтор (расстояние от патогенного варианта, млн п. н.), локализация (chr10:GRCh37/hg19)	Аллели, выявленные в образцах, п. н.			
		Муж	Жена	Отец мужа	Мать мужа
1	AG (0.98) 122297505–122297597	255/257	(239/247)	255/245	247/257
2	AT (0.85) 122422706–122422730	354/354	374/374	354/374	352/354
3	ACAG (0.81) 122466425–122466476	250/250	208/208	250/208	246/250
4	AAT (0.74)* 122533089–122533125	282/273	(291/294)	282/291	282/273
5	AC (0.68) 122593191–122593232	160/152	(162/160)	160/154	160/152
6	AC (0.55) 122725637–122725689	236/242	(254/246)	236/258	234/242
7	<i>FGFR2</i>	D336G/N	N/N	D336G/N	N/N
8	AC (0.01) 123283616–123283661	256/258	(258/260)	256/256	246/258
9	AT (0.22) 123493200–123493222	186/186	(186/194)	186/186	186/186
10	AAT (0.61) 123888576–123888611	161/149	(161/149)	161/149	152/149
11	AG (0.66) 123935589–123935661	136/128	(128/108)	136/144	138/128
12	AC (0.76) 124039027–124039061	246/244	238/238	246/232	248/244
13	ATC (0.95) 124227919–124227959	90/96	(96/87)	90/90	87/96

Примечание. Жирным шрифтом и подчеркиванием обозначены аллели, сцепленные с патогенным вариантом; скобками отмечены аллели с неустановленным в ходе подготовительного этапа сцеплением; заливкой отмечены неинформативные STR. * Отмечен локус, не прошедший валидацию на единичных клетках.

результатами молекулярно-генетического обследования, предоставленными семьей для подготовительного этапа, в которых также был отмечен мозаицизм у отца супруга.

Информативность STR-маркеров для ПГТ-М установлена семейным анализом, проведенным на основании тестирования образцов родителей супруга. Подобранные нами и изученные на образцах семьи полиморфные STR-маркеры представлены в табл. 1.

Из двенадцати протестированных STR информативными в отношении хромосомы супруга, несущей патогенный вариант, были девять. У отца супруга по всему спектру исследованных высокополиморфных микросателлитных маркеров не выявлено никаких дополнительных аллелей, что исключает предположение о химеризме.

Далее система тестирования была проверена на образцах единичных лимфоцитов и продуктах полногеномной амплификации эмбрионов. Для всех STR, за исключением одного, подтвердилась приемлемая амплификация по интенсивности фрагментов, отсутствию неспецифических фрагментов, форме пика. Один из STR – AAT, расположенный на расстоянии 0.74 млн п. н., был исключен из системы ввиду отсутствия амплификации на единичных клетках.

В ходе лечебного цикла ЭКО была использована стартовая доза гонадотропинов 200 МЕ ФСГ + 75 МЕ ЛГ (лютеинизирующего гормона). Общая доза гонадотропинов составила 1950 МЕ ФСГ + 600 МЕ ЛГ. Осложнений в процессе стимуляции не отмечено. В результате пункции 23 фолликулов получен 21 ооцит, в том числе 15 зрелых. Оплодотворение проводилось методом ИКСИ с целью снижения контаминации родительской ДНК при последующем тестировании фрагментов эмбрионов. Эякулят супруга был с тератозооспермией; концентрация сперма-

тозоидов 167 млн/мл, из них прогрессивно-подвижных – 49 %. На следующие сутки после оплодотворения зафиксировано образование 12 двух-пронуклеарных зигот. На этапе дробления (3-и сутки) развивались 11 эмбрионов. Четыре эмбриона достигли стадии бластоцисты, все они были успешно биопсированы для проведения генетического тестирования.

Фрагменты трофэктодермы четырех эмбрионов были протестированы на семейный патогенный вариант, ответственный за синдром Крузона, и сцепленные STR-маркеры, подобранные на подготовительном этапе. В преимплантационное исследование были включены только информативные STR, валидированные на единичных клетках.

Результаты преимплантационного анализа патогенного варианта гена *FGFR2* представлены на рисунке. При ПГТ-М в образцах трех эмбрионов обнаружен отцовский патогенный вариант D336G гена *FGFR2* в гетерозиготном состоянии. В образце первого эмбриона выявлен нормальный аллель гена *FGFR2*. Генотип эмбриона 1 может быть интерпретирован как гомозигота по нормальному аллелю, однако ввиду высокого риска ADO («выпадение» аллеля – allele dropout) при ПГТ-М генотип интерпретировали только совместно с результатами STR. Полные результаты преимплантационного тестирования представлены в табл. 2.

Все предположительно гомозиготные профили в образцах эмбрионов (см. табл. 2) указаны как один аллель из предосторожности в интерпретации в связи с возможным явлением ADO. Результаты тестирования STR показали, что в образцах трех эмбрионов, несущих патогенный вариант, присутствовали отцовские аллели, сцепленные с патогенным вариантом гена. В образце эмбриона 1 уста-

Таблица 2. Результаты ПГТ-М и подтверждающей диагностики для семьи с синдромом Крузона

№ п/п	STR/ген, повтор (млн п. н.)	Аллели, выявленные в образцах, п. н.						
		ПГТ-М: образцы эмбрионов				Контрольные образцы семьи		Ребенок (ЭКО-ПГТ-М)
		Э1	Э2	Э3	Э4	Муж	Жена	
1	AG (0.98)	257/247	255 /239	255 /247	255 /247	255 /257	239/247	257/247
2	AC (0.68)	152/160	160 /162	160	160	160 /152	162/160	152/160
3	AC (0.55)	242/246	236 /254	236 /246	236 /246	236 /242	254/246	242/246
4	<i>FGFR2</i>	<i>N</i>	D336G /N	D336G /N	D336G /N	D336G /N	N/N	N/N
5	AC (0.01)	258/260	256 /258	256 /260	256 /260	256 /258	258/260	258/260
6	AAT (0.61)	149	161	161 /149	161 /149	161 /149	161/149	149/149
7	AG (0.66)	128/108	136 /128	136 /108	136 /108	136 /128	128/108	128/108
8	AC (0.76)	244/238	246 /238	246 /238	246 /238	246 /244	238/238	244/238
9	ATC (0.95)	96/87	90 /96	90 /87	90 /87	90 /96	96/87	96/87

Примечание. Жирным шрифтом и подчеркиванием обозначены аллели, сцепленные с патогенным вариантом; курсивом обозначены локусы, которые по отдельности в образцах эмбрионов могут быть интерпретированы как гомозигота либо один аллель вследствие ADO второго аллеля.

новлено наличие отцовского нормального гаплотипа наряду с одним из материнских гаплотипов, что подтвердило нормальный гомозиготный статус эмбриона в отношении патогенного варианта.

Генетическое тестирование на анеуплоидии не выполнялось на основании решения супругов по результатам медико-генетического консультирования.

Перенос размороженного эмбриона номер 1 в полость матки был проведен по итогам преимплантационного тестирования. Криоперенос осуществлен в естественном модифицированном цикле с триггером овуляции (ХГЧ 6500 МЕ).

В результате наступила одноплодная беременность, подтвержденная результатами ультразвукового исследования. Беременность протекала без осложнений. Стандартный пренатальный скрининг не выявил каких-либо осложнений в развитии плода. Рекомендованная по результатам медико-генетического консультирования инвазивная пренатальная диагностика для проверки генотипа плода не проводилась в связи с опасениями пациентки из-за рисков осложнений. Беременность была разрешена оперативно кесаревым сечением в 39 недель в мае 2024 г. Родилась здоровая девочка с массой тела 3480 г; оценка по шкале Апгар 7/8 по данным выписного эпикриза.

По образцу высушенной крови новорожденного выполнено подтверждающее генетическое тестирование на семейный вариант синдрома Крузона. Тестирование делали на все локусы, включенные в ПГТ-М (см. табл. 2). В результате у ребенка выявлен гомозиготный по нормальному аллелю гена *FGFR2* генотип, который подтверждался соответствующим отцовским гаплотипом. Результаты постнатальной подтверждающей диагностики полностью совпали с результатами тестирования эмбриона 1 в ходе ПГТ-М.

Обсуждение

В нашей статье представлено детальное описание клинического случая проведения ЭКО с ПГТ-М для предотвращения рождения ребенка с синдромом Крузона в

семье, где супруг и его отец страдали этим заболеванием. Семейный патогенный вариант гена *FGFR2* у отца супруга присутствовал в мозаичной форме и не являлся следствием химеризма, что доказывают наши данные по микросателлитному анализу. Мозаичный вариант у отца супруга, вероятно, обусловил более мягкое клиническое проявление заболевания. Для эмбрионов мы фиксировали стандартный гетерозиготный (немозаичный) вариант выявления патогенного варианта, как и для супруга (см. рисунок).

Случай генеративного и соматического мозаицизма для такого же патогенного варианта с.1007A>G (p.Asp336Gly), что и в нашем клиническом случае, описан в работе (Goriely et al., 2010). У матери, не имеющей проявления синдрома Крузона, обнаружен гетерозиготный мозаичный вариант с.1007A>G (p.Asp336Gly) примерно в 25–30 % клеток крови и слюны. У ребенка с синдромом Крузона данный патогенный вариант присутствовал, как и в описанной нами семье, в стандартной гетерозиготной форме (Goriely et al., 2010).

Примеры передачи аутосомно-доминантного заболевания от родителя, имеющего мозаичное носительство патогенного варианта, обнаружены и для других нозологий, в частности для аутосомно-доминантного поликистоза почек (Norpp et al., 2020). Распространенность такого явления для разных наследственных заболеваний в настоящее время не ясна.

В ходе программы ЭКО получено четыре бластоцисты, которые были успешно пробиопсированы и протестированы в отношении синдрома Крузона. Использован подход анализа патогенного варианта с отобранными на подготовительном этапе сцепленными информативными STR-маркерами. Мы использовали гнездовую ПЦР и не применяли полногеномную амплификацию, поскольку комбинация ПГТ-М с анализом анеуплоидии для данного клинического случая не проводилась. Примененный нами подход позволил сделать однозначные выводы в отношении наследования хромосомы, ответственной за семейный вариант синдрома Крузона для каждого эмбриона. Доми-

нантный характер наследования заболевания определяет 50 % риск для эмбрионов. В нашем случае три (75 %) из четырех эмбрионов имели патогенный вариант. Один эмбрион имел нормальный статус, и его перенос привел к достижению беременности и рождению здорового ребенка.

В литературе мало данных о ПГТ-М для синдрома Крузона. В 2002 г. опубликованы результаты исследовательской группы из Великобритании, сообщающие о первом успешном ПГТ в отношении синдрома Крузона (Abou-Sleiman et al., 2002; Harper et al., 2002). В обеих статьях описан один клинический случай: в одной статье более детально представлены результаты тестирования (Abou-Sleiman et al., 2002), во второй сообщается об исходах (Harper et al., 2002). Для супружеской пары, где синдром Крузона был у женщины, преимплантационное тестирование выполнено в двух лечебных циклах ЭКО. Указывается, что в анамнезе было рождение девочки с синдромом Крузона, которая впоследствии умерла при корригирующей операции. Система преимплантационного тестирования включала анализ патогенного варианта методом SSCP (single strand conformation polymorphism – метод анализа одонитевого конформационного полиморфизма). При подготовке к диагностике протестированы два внутригенных SNP, однако супруги были неинформативны (Abou-Sleiman et al., 2002). В преимплантационный анализ помимо фрагмента гена *FGFR2* был включен несцепленный локус D21S11 для контроля амплификации. Всего за два цикла было проанализировано 23 эмбриона 3-го дня развития, использована стратегия забора двух blastomeres при биопсии. Восемь были диагностированы как нормальные, девять – как аномальные, и шесть не дали результата. Пять эмбрионов были перенесены в ходе двух процедур переноса эмбрионов. Второй цикл ПГТ привел к двуплодной беременности, однако сердцебиение было только у одного эмбриона. Пренатальная диагностика не проводилась по желанию супружеской пары, подтверждающая диагностика проведена постнатально. Родился здоровый мальчик (Harper et al., 2002).

Других описаний ПГТ-М для синдрома Крузона в литературе нами не найдено. В нашей работе мы не столкнулись с какими-либо специфическими сложностями ПГТ-М в отношении заболевания, гена и конкретного патогенного варианта. Возможно, что из-за сложных молекулярных механизмов, вовлеченных в развитие краниосиностозов, эта группа пока в меньшей степени привлекала внимание специалистов в отношении ПГТ-М как метода предотвращения заболевания. Наш опыт доказывает, что для вариантов моногенного наследования ПГТ-М может успешно применяться.

В сравнении с вышеописанным клиническим случаем из литературы в нашем случае беременность удалось достичь в первом лечебном цикле ЭКО с ПГТ. Отличия можно отметить в ряде аспектов всего процесса, связанных с изменениями технологий в данной области. Для преимплантационного тестирования у нас было меньше эмбрионов. В целом при тестировании образцов трофобластической оболочки эмбрионов 5–6 суток развития образцов для ПГТ-М меньше, чем при тестировании blastomeres 3-го дня развития, поскольку происходит естественная селекция эмбрионов с 3-го по 5-й день.

В ходе генетического тестирования мы использовали более детальную систему, включающую четкое выявление патогенного варианта методом рестрикционного анализа и не менее двух информативных для семьи фланкирующих STR. Для анализа собственно патогенного варианта применен рестрикционный анализ, основанный на природном сайте для эндонуклеазы рестрикции. Такой подход оказался более информативным, чем метод SSCP. В настоящее время в области ПГТ-М предложен достаточно большой арсенал инновационных полногеномных методов (De Rycke, Verckmoes, 2020). В то же время важно учитывать возможности таких методов для каждого конкретного случая.

Включенные в наше исследование STR дают возможность выявить все сложности амплификации и интерпретации при ПГТ, включая ADO, контаминацию, рекомбинацию. Даже при условии отсутствия амплификации для патогенного аллеля гаплотипы позволили бы четко идентифицировать эмбрионы, несущие хромосому с отцовским патогенным вариантом. По современным стандартам таргетный преимплантационный анализ без сцепленных информативных маркеров не рекомендован (ESHRE PGT-M Working Group et al., 2020).

В представленном нами клиническом случае не проводилось ПГТ-А. Супруги имели относительно молодой возраст; других показаний к ПГТ-А также не было.

Заключение

Представлен клинический случай ЭКО с ПГТ-М для супружеской пары с высоким риском синдрома Крузона с успешным исходом, подтвержденный постнатальной диагностикой. В сравнении с единственным описанным в литературе случаем наши результаты отражают более современный и в некоторых аспектах более надежный подход к ЭКО с ПГТ-М синдрома Крузона. В обследованной нами семье у отца супруга патогенный вариант гена *FGFR2* был в мозаичной форме, тогда как у самого супруга и, соответственно, в эмбрионах – в стандартном гетерозиготном состоянии. Использованный в работе микросателлитный анализ исключил химеризм. Вопросы передачи доминантных заболеваний при родительском мозаицизме требуют дальнейшего исследования. Представленный нами клинический случай демонстрирует эффективный пример применения ЭКО с ПГТ-М для предотвращения рождения больных детей в семьях с наследственными краниосиностозами.

Список литературы / References

- Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация. Клинические рекомендации (протокол лечения). Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2019 [Assisted Reproductive Technology and Artificial Insemination. Clinical guidelines (treatment protocol). Ministry of Health of the Russian Federation, 2019 (in Russian)]
- Колтунов Д.Е. Синдром Крузона: этиология и клинические проявления. *Вопросы практической педиатрии*. 2011;6(5):49-52 [Koltunov D.E. Crouzon syndrome: etiology and clinical manifestations. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2011;6(5):49-52 (in Russian)]
- Оценка ооцитов и эмбрионов в лаборатории ВРТ. Методические рекомендации. Российская Ассоциация Репродукции Человека, 2021. https://www.rahr.ru/d_pech_mat_metod/MR_evaluation_of_embryos.pdf

- [Evaluation of Oocytes and Embryos in the ART Laboratory. Methodological recommendations. Russian Association of Human Reproduction, 2021. https://www.rahr.ru/d_pech_mat_metod/MR_evaluation_of_embryos.pdf (in Russian)]
- Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. Пятое изд. М.: КАПИТАЛ ПРИНТ, 2012. Доступно: <https://iris.who.int/handle/10665/112544>
- [WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. Geneva: World Health Organization, 2010. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/44261>]
- Соколова М.А., Саркисян Е.А., Шумилов П.В., Ворона Л.Д., Левченко Л.А., Ишутина Ю.Л., Шабельникова Е.И., Крапивкин А.И. Синдром Крузона: особенности клинических проявлений, ведения, диагностики и исходов у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2024;69(1):78-85. doi 10.21508/1027-4065-2024-69-1-78-85
- [Sokolova M.A., Sarkisyan E.A., Shumilov P.V., Vorona L.D., Levchenko L.A., Ishutina Yu.L., Shabelnikova E.I., Krapivkin A.I. Crouzon syndrome: features of clinical manifestations, management and outcomes in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2024;69(1):78-85. doi 10.21508/1027-4065-2024-69-1-78-85 (in Russian)]
- Abou-Sleiman P.M., Apessos A., Harper J.C., Serhal P., Delhanty J.D.A. Pregnancy following preimplantation genetic diagnosis for Crouzon syndrome. *Mol Hum Reprod*. 2002;8(3):304-309. doi 10.1093/molehr/8.3.304
- Al-Namnam N.M., Hariri F., Thong M.K., Rahman Z.A. Crouzon syndrome: genetic and intervention review. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2019;9(1):37-39. doi 10.1016/j.jobcr.2018.08.007
- De Rycke M., Berckmoes V. Preimplantation genetic testing for monogenic disorders. *Genes*. 2020;11(8):871. doi 10.3390/genes11080871
- ESHRE PGT Consortium and SIG-Embryology Biopsy Working Group; Kokkali G., Cotichio G., Bronet F., Celebi C., Cimadomo D., Goossens V., Liss J., Nunes S., Sfountouris I., Vermeulen N., Zakharova E., De Rycke M. ESHRE PGT Consortium and SIG Embryology good practice recommendations for polar body and embryo biopsy for PGT. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(3):hoaa020. doi 10.1093/hropen/hoaa020
- ESHRE PGT-M Working Group; Carvalho F., Moutou C., Dimitriadou E., Dreesen J., Giménez C., Goossens V., Kakourou G., Vermeulen N., Zuccarello D., De Rycke M. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(3):hoaa018. doi 10.1093/hropen/hoaa018
- Goriely A., Lord H., Lim J., Johnson D., Lester T., Firth H.V., Wilkie A.O. Germline and somatic mosaicism for *FGFR2* mutation in the mother of a child with Crouzon syndrome: implications for genetic testing in “paternal age-effect” syndromes. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(8):2067-2073. doi 10.1002/ajmg.a.33513
- Harper J.C., Wells D., Piyamongkol W., Abou-Sleiman P., Apessos A., Ioulianos A., Davis M., Doshi A., Serhal P., Ranieri M., Rodeck C., Delhanty J.D.A. Preimplantation genetic diagnosis for single gene disorders: experience with five single gene disorders. *Prenat Diagn*. 2002;22(6):525-533. doi 10.1002/pd.394
- Hopp K., Cornec-Le Gall E., Senum S.R., Te Paske I.B.A.W., Raj S., Lavu S., Baheti S., ... Rahbari-Oskoui F.F., Torres V.E.; HALT Progression of Polycystic Kidney Disease Group, the ADPKD Modifier Study; Harris P.C. Detection and characterization of mosaicism in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2020; 97(2):370-382. doi 10.1016/j.kint.2019.08.038
- Verlinsky Y., Kuliev A. An Atlas of Preimplantation Genetic Diagnosis. CRC Press, 2004. doi 10.1201/b14655
- Wenger T., Miller D., Evans K. *FGFR* Craniosynostosis syndromes overview. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1455/>
- Yapijakis C., Pachis N., Sotiriadou T., Vaila C., Michopoulou V., Vassiliou S. Molecular mechanisms involved in craniosynostosis. *In Vivo*. 2023;37(1):36-46. doi 10.21873/in vivo.13052

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 14.01.2025. После доработки 07.03.2025. Принята к публикации 26.03.2025.

doi 10.18699/vjgb-25-76

Популяционная транскриптомика: новый инструмент исследования генетического разнообразия популяций человека в норме и при патологии

А.А. Бабовская , Е.А. Трифонова , В.А. Степанов 

Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра
Российской академии наук, Томск, Россия

 anastasia.babovskaya@medgenetics.ru

Аннотация. Генетические механизмы, регулирующие экспрессию генов, включают в себя сложные процессы: транскрипцию, трансляцию, эпигенетические модификации и взаимодействие регуляторных элементов. Они играют ключевую роль в формировании фенотипического разнообразия человека. Благодаря внедрению высокопроизводительных технологий, таких как экспрессионные микрочипы и массовое параллельное секвенирование (NGS), стало возможным с высокой точностью анализировать транскрипты на уровне тысяч генов по всему геному. Эти методы позволили ученым не только определять уровни экспрессии генов в различных тканях и клетках, но и глубже изучать биологические процессы и феномены, которые ранее оставались недоступными для анализа. Так, многочисленные работы подтвердили, что, несмотря на преобладание индивидуальных различий в уровне экспрессии генов, существуют также значимые вариации между популяциями, принадлежащими к разным континентальным группам, обусловленные генетическими, эпигенетическими и средовыми факторами и действием естественного отбора. Кроме того, важным фактором, влияющим на активность генов, являются заболевания, которые могут существенно изменять транскриптом отдельных клеток. В этом контексте сравнительные популяционно-генетические исследования позволяют раскрыть молекулярные механизмы, лежащие в основе сложных фенотипических признаков, и идентифицировать популяционно-специфические особенности транскриптомных профилей как в норме, так и при патологических состояниях. Несмотря на значительный прогресс в этой области, многие аспекты остаются недостаточно изученными. В частности, распределение вариабельности экспрессии генов между популяциями, степень исследованности отдельных этнических групп, спектр используемого биологического материала, а также вклад популяционной принадлежности в наблюдаемые различия экспрессии генов при патологических состояниях требуют дальнейшего изучения. В настоящей статье представлен обзор современных исследований, посвященных анализу вариабельности экспрессионных профилей в различных популяциях человека. Обобщены результаты отдельных экспериментов, описаны преимущества и ограничения используемых методов, выделены основные направления работ в области популяционной транскриптомики, а также обозначены перспективы практического применения полученных данных.

Ключевые слова: популяции; RNA-seq; массовое параллельное секвенирование; экспрессия генов; транскриптом

Для цитирования: Бабовская А.А., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Популяционная транскриптомика: новый инструмент исследования генетического разнообразия популяций человека в норме и при патологии. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(5):693-703. doi 10.18699/vjgb-25-76

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств государственного задания по теме ФНИ № 122020200083-8.

Population transcriptomics: a novel tool for studying genetic diversity in human populations under normal and pathological conditions

A.A. Babovskaya , E.A. Trifonova , V.A. Stepanov 

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

 anastasia.babovskaya@medgenetics.ru

Abstract. Genetic mechanisms regulating gene expression encompass complex processes such as transcription, translation, epigenetic modifications, and interactions of regulatory elements. These mechanisms play a crucial role in shaping phenotypic diversity in humans. High-throughput technologies, such as expression microarrays and next-generation sequencing (NGS), have enabled precise analysis of transcripts for thousands of genes genome-

wide. These methods have enabled researchers to measure gene expression levels in various tissues and cells and to gain deeper insights into previously inaccessible biological processes. Numerous studies show that gene expression varies significantly among individuals. However, there are also notable differences between populations from different continental groups, driven by genetic, epigenetic, environmental factors, and natural selection. Furthermore, disease states represent an important factor influencing gene activity, as they can significantly alter the transcriptomic profiles of individual cells. In this context, comparative population genetic studies help uncover the molecular mechanisms underlying complex phenotypic traits and identify population-specific features of transcriptomic profiles in both health and disease. However, despite significant progress in this field, many aspects remain underexplored. Specifically, the distribution of gene expression variability among populations, the degree of research coverage for specific ethnic groups, the spectrum of biological materials used, and the contribution of population affiliation to observed differences in gene expression during pathological conditions require further investigation. This review presents an overview of contemporary research focused on analyzing variability in expression profiles across different human populations. It summarizes findings from individual studies, outlines the advantages and limitations of the methods employed, highlights key research directions in population transcriptomics, and discusses potential practical applications of the data obtained.

Key words: populations; RNA-seq; next-generation sequencing (NGS); gene expression; transcriptome

For citation: Babovskaya A.A., Trifonova E.A., Stepanov V.A. Population transcriptomics: a novel tool for studying genetic diversity in human populations under normal and pathological conditions. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov J Genet Breed*. 2025;29(5):693-703. doi 10.18699/vjgb-25-76

Введение

Фенотип человека как в норме, так и при патологии представляет собой сложную динамическую систему, формируемую взаимодействием геномных, транскриптомных, эпигенетических и метаболомных факторов, а также влиянием окружающей среды. От кодирующей белок последовательности ДНК до ее функционального белкового продукта в клетке задействован целый ряд молекулярных механизмов, среди которых ключевое значение имеют процессы, происходящие на уровне транскриптома. Транскриптом, определяемый как полный набор транскриптов в клетке в конкретный момент времени, играет центральную роль в осуществлении механизмов генетической регуляции клеточной жизнедеятельности, а его понимание необходимо для выявления молекулярных путей, лежащих в основе различных функциональных состояний, в том числе патологических. Ряд исследований показал, что на уровне популяций наблюдается вариабельность экспрессии генов (Spielman et al., 2007; Storey et al., 2007; Zhang et al., 2008). Этот феномен обусловлен множеством факторов, включая влияние окружающей среды, особенности питания, эпигенетическую регуляцию и др. Вероятно, в наблюдаемые различия в экспрессии генов вносит вклад и фактор естественного отбора, сформировавший уникальные генетические профили популяций в процессе адаптации. Еще один фактор, оказывающий сильное влияние на характер экспрессии генов, — наличие патологического процесса.

Многочисленные исследования демонстрируют значительные различия в экспрессии генов при таких заболеваниях, как диабет, онкологические, сердечно-сосудистые, репродуктивные, неврологические и инфекционные заболевания (Wei et al., 2011; Allard et al., 2012; Nédélec et al., 2016; Mitchell et al., 2017). Также известно, что распространенность некоторых из вышеперечисленных заболеваний варьирует в зависимости от популяционной принадлежности индивида (Kelly et al., 2017). Одним из вероятных этиологических факторов, обуславливающих наблюдаемые межпопуляционные различия, может яв-

ляться вариабельность транскрипционной активности генов, ассоциированных с патогенезом заболеваний, сформировавшаяся в результате длительных процессов адаптации и закрепившаяся в ходе эволюционного становления генофонда каждой популяции.

К настоящему времени накоплен значительный объем сведений, полученных в результате разных экспериментов, свидетельствующих о наличии межпопуляционной вариабельности экспрессии генов у человека. Однако остаются не до конца изученными распределение этой вариабельности между популяциями, степень исследованности отдельных популяционных групп, спектр используемого биологического материала, а также вклад популяционной принадлежности в наблюдаемые различия экспрессии генов при патологических состояниях. В представленном обзоре обобщены результаты работ, изучающих закономерности изменения экспрессии генов в популяциях человека, описаны преимущества и недостатки применяемых методов, а также перспективные направления для будущих исследований в данной области.

Микрочиповые технологии в изучении транскриптомной вариабельности между популяциями

На сегодняшний день разработаны различные технологии для характеристики и количественной оценки полногеномной экспрессии генов, включая методы, основанные на гибридизации (микрочипы) и секвенировании. Методы гибридизации предполагают инкубацию флуоресцентно-меченой кДНК с коммерческими микрочипами высокой плотности. Широкое применение микрочипов для полногеномного анализа экспрессии генов позволило выявить несколько уровней вариабельности экспрессии генов внутри вида: межпопуляционный, межиндивидуальный и внутрииндивидуальный (в том числе межклеточный и межклеточный уровни).

Одна из первых работ, посвященных исследованию популяционной вариабельности транскриптома человека, была проведена с использованием периферической крови

от 52 человек из трех марокканских групп амазигов, ведущих разный образ жизни: пустынные кочевники, сельские жители и городские жители (Idaghdour et al., 2010). По данным анализа экспрессионных профилей, полученных с помощью микроматриц, количество дифференциально экспрессирующихся генов между рассматриваемыми группами варьировало от 16.4 % (кочевники пустыни и сельские жители) до 29.9 % (сельские жители и горожане), что обусловлено, по мнению авторов, преимущественным влиянием факторов окружающей среды на формирование вариативности транскриптома.

Однако большинство данных, подтверждающих межпопуляционные различия в экспрессии генов, получено с использованием лимфобластов (Dixon et al., 2007; Göring et al., 2007) и лимфобластных клеточных линий (LCL), собранных в рамках Международного проекта HapMap (Stranger et al., 2007). Эти клеточные линии представляют собой биобанк В-лимфоцитов, собранных из разных популяций: CEU (европеоиды), CHB (китайцы), JPT (японцы), YRI (нигерийцы) и AA (афроамериканцы) и модифицированных вирусом Эпштейна–Барр для придания им свойств жизнеспособности (Baust et al., 2017). Первые работы по изучению межпопуляционной вариативности с применением микрочипов были проведены научными группами В. Stranger (Stranger et al., 2007), J. Storey (Storey et al., 2007) и R. Spielman (Spielman et al., 2007). Эти работы были сосредоточены на поиске генов с дифференциальной экспрессией между популяциями европеоидного (CEU), монголоидного (CHB, JPT) и негроидного (YRI) происхождения.

В эксперименте (Spielman et al., 2007) микрочип, охватывающий более 4000 генов, использовался для сравнения экспрессии у европеоидов (60 CEU) и монголоидов (41 CHB и 41 JPT). Более 1000 генов (около 25 %) демонстрировали дифференциальную экспрессию между CEU и объединенной группой CHB/JPT, тогда как только 27 генов показали различия между китайцами (CHB) и японцами (JPT). Кластерный анализ подтвердил, что образцы китайцев из Лос-Анджелеса (CHLA) более схожи по профилю экспрессии с образцами CHB/JPT, чем с CEU, что указывает на характерный паттерн экспрессии, связанный с азиатским происхождением (Spielman et al., 2007). Более поздняя работа (Daca-Roszak, Zietkiewicz, 2019) была направлена на выявление популяционно-специфичных генов между европеоидами и монголоидами. Анализ линий клеток В-лимфоцитов выявил 20 генов с межпопуляционными различиями в экспрессии, а три гена, *UTS2*, *UGT2B17*, *SLC7A7*, из отобранных 13 с наибольшей кратностью изменений экспрессии ($FC > 2$) при валидации подтвердили статус дифференциально экспрессирующихся: гиперэкспрессия *UTS2* была характерна для китайцев, а *UGT2B17* и *SLC7A7* – для европеоидов (Daca-Roszak, Zietkiewicz, 2019).

Другое исследование транскриптома лимфобластов на микрочипах выявило, что около 17 % генов имеют различия в экспрессии между европеоидами (CEU) и негроидами (YRI). Многие из этих генов связаны с иммунным ответом, включая цитокины и хемокины (*CCL22*, *CCL5*, *CCR2*, *CXCR3*). Функциональный анализ показал обогащение категорий воспалительных реакций генами, диф-

ференциально экспрессирующимися между CEU и YRI, что подтверждает их роль в иммунных и инфекционных заболеваниях (Storey et al., 2007).

Популяционные различия в экспрессии генов между негроидами и европеоидами дополнительно проанализировали с использованием экспрессионного микрочипа Affymetrix GeneChip Human Exon 1.0 ST, включающего более 9100 транскриптов, на расширенной выборке из 176 LCL (87 CEU и 89 YRI). Установлено, что 4.2 % транскриптов демонстрируют значительные различия в экспрессии между группами. Гиперэкспрессия 156 генов наблюдалась в образцах европеоидов (CEU), а 254 генов – в образцах африканцев (YRI) (Zhang et al., 2008). Дальнейший функциональный анализ выявил участие этих генов в процессах сборки рибосом, противомикробного гуморального ответа, межклеточной адгезии, катаболизма мРНК и процессинга тРНК. Примечательно, что девять генов (*DPYSL2*, *CTTN*, *PLCG1*, *SS18*, *SH2B3*, *CPNE9*, *CMAH*, *CXCR3* и *MRPS7*) ранее уже были описаны как дифференциально экспрессирующиеся между CEU и YRI (Storey et al., 2007).

Одно из крупнейших популяционных исследований, проведенное группой Н. Fan в 2009 г., охватило 210 LCL из четырех этнических групп (CEU, CHB, JPT и YRI) с использованием высокоплотного микрочипа Illumina с покрытием более чем в 11 000 транскриптов и стало попыткой изучить межиндивидуальные и межпопуляционные различия в экспрессии генов в масштабе генома, а также установить долю генов, приходящихся на тот или иной вид вариативности. Было установлено, что межиндивидуальная изменчивость является важнейшим компонентом генетических различий в популяции, на ее долю пришлось почти половина (43 %) от общей изменчивости в экспрессии генов (Fan et al., 2009). Эти результаты согласуются с более поздними данными, полученными при полнотранскриптомном секвенировании (RNA-seq) (Hughes et al., 2015), которое будет рассмотрено ниже.

Примечательно, что в упомянутых выше работах использовались лимфобластные линии одних и тех же популяций, однако наблюдаемые показатели вариативности значительно различались, достигая значений от 8 до 38 % (см. таблицу). Такой разброс может быть обусловлен несколькими факторами, включая техническую изменчивость, связанную с условиями культивирования клеток, и биологическую изменчивость, вызванную эпигенетическими модификациями и адаптацией клеток к *in vitro* условиям (Lappalainen et al., 2013). Культивирование клеток, несмотря на свои преимущества, например минимальные требования к исходному биоматериалу, высокую воспроизводимость и четко охарактеризованные свойства, вносит значительную компоненту изменчивости в транскриптомный профиль. Так, циклы замораживания–оттаивания, состав питательной среды и плотность клеток могут существенно влиять на экспрессию генов и архитектуру транскриптома (Baust et al., 2017). Эти ограничения подчеркивают необходимость осторожного подхода к интерпретации данных, полученных с применением клеточных линий.

Другим важным фактором, влияющим на вариативность данных, является метод профилирования экспрес-

Транскриптомные исследования, включающие две и более популяции, сравниваемые между собой

№ п/п	Популяции	Объект исследования	Генетические различия*	Платформа	Литературный источник
Исследования межпопуляционной вариабельности экспрессии генов в группах здоровых индивидов					
1	CEU = 60, CHB = 41, JPT = 41	LCL	25 % (939 ДЭГ между CEU и CHB, 756 ДЭГ между CEU и JPT, 27 ДЭГ между CHB и JPT)	Микрочипы	Spielman et al., 2007
2	CEU = 8, YRI = 8	LCL	83 % межиндивидуальная, 17 % межпопуляционная		Storey et al., 2007
3	CEU = 87, YRI = 89	LCL	383 ДЭГ		Zhang et al., 2008
4	YRI = 60, CEU = 60, CHB = 45, JPT = 45	LCL	38 % межиндивидуальная, 8–18 % межпопуляционная		Fan et al., 2009
5	194 индивида (арабы и амазиги)	Лейкоциты	от 5.6 до 14 %	RNA-seq	Idaghdour et al., 2010
6	CEU = 109, CHB = 80, GIN = 82, JPT = 82, LWK = 82, MEX = 45, MKK = 138, YRI = 108	LCL	472–947 цис-eQTL		Stranger et al., 2012
7	YRI = 30, CEU = 30, CHB = 90, JPT = 45	LCL	205, 192, 193 и 193 цис-eQTL у YRI, CEU, CHB и JPT соответственно		Yang et al., 2014
8	EA = 211, AA = 112, CA = 78	Моноциты, CD4+ Т-лимфоциты	В CD4+ Т-клетках: 2352 цис-eQTL у EA, 592 цис-eQTL у CA, 722 цис-eQTL у AA. В моноцитах: 3090 цис-eQTL у EA, 1181 цис-eQTL у CA, 1318 цис-eQTL у AA		Raj et al., 2014
9	AA = 10, CA = 10, EA = 10	Кожа	378 ДЭГ		Yin et al., 2014
10	CEU = 35/37, CHB = 32/29	LCL/лейкоциты крови	189 ДЭГ		Daca-Roszak, Zietkiewicz, 2019
11	CEU = 91, FIN = 95, GBR = 94, TSI = 93, YRI = 89	LCL	3 %		Lappalainen et al., 2013
12	4 сан, 7 пигмеев мбути, 7 мозамбикцев, 7 патанов, 7 камбоджийцев, 6 якутов, 7 майя	LCL	25 %	Микрочипы	Martin A.R. et al., 2014
13	CEU = 20, CHB = 20	LCL	423 ДЭГ		Li et al., 2014
14	AA = 24, EA = 148	GTEX	47 % межтканевая, 4 % межпопуляционная		Melé et al., 2015
15	AA = 10, EU = 10, EA = 10, CA = 10	Плацентарная ткань	33.2 % внутрииндивидуальная, 58.9 % межиндивидуальная, 7.8 % межпопуляционная		Hughes et al., 2015
16	EU = 100, AA = 100	CD14+ моноциты	821 ДЭГ	Микрочипы	Quach et al., 2016
17	Русские = 8, буряты = 9	Децидуальные клетки плаценты	Межпопуляционная вариабельность = 4 %, межиндивидуальная вариабельность = 67 %		Бабовская и др., 2024
Изучение межпопуляционной вариабельности в экспрессии генов при заболеваниях					
18	EA = 17, AA = 18	Опухолевая ткань молочной железы	Около 490 ДЭГ	Микрочипы	Martin D.N. et al., 2009
19	AA = 21, EA = 17	Культуры эндотелиальных клеток крови	31 ДЭГ		Wei et al., 2011
20	AA = 10, EU = 14	Опухолевые ткани эндометрия	341 ДЭГ		Allard et al., 2012
21	EU = 52, AA = 11	Опухолевые и стромальные ткани предстательной железы	56 ДЭГ в опухолевой ткани, 677 ДЭГ в ткани стромы		Kinseth et al., 2014

Окончание таблицы

№ п/п	Популяции	Объект исследования	Генетические различия*	Платформа	Литературный источник
22	AA = 22, EA = 19	Опухолевые ткани легкого	501 ДЭГ	Микрочипы	Mitchell et al., 2017
23	Русские = 21, якуты = 23	Плацентарная ткань	Около 40 %		Trifonova et al., 2022
24	AA = 80, EA = 94	Макрофаги	9.3 %	RNA-seq	Nédélec et al., 2016
25	Популяции Южной и Западно-Центральной Европы	Лейкоциты крови	876 ДЭГ суммарно между всеми группами сравнения		Beretta et al., 2020
26	AA = 48, EA = 23	Лейкоциты крови	50 % различий в активности провоспалительных факторов транскрипции		Thames et al., 2019

Примечание. Приведены стандартные обозначения популяций из проектов “1000 Genomes Project” (1000 Genomes Project Consortium et al., 2012) и “HapMap Project” (International HapMap Consortium, 2003): CEU – жители штата Юта центрально-европейского происхождения, CHB – китайцы, GIH – индийцы, JPT – японцы, LWK – лухья, MEX – мексиканцы, MKK – масаи, YRI – йоруба, FIN – финны, GBR – британцы, TSI – тосканцы. Введенные сокращения: AA – афроамериканцы, EA – американцы европейского происхождения, CA – американцы азиатского происхождения, EU – европеоиды, ДЭГ – дифференциально экспрессирующиеся гены.

* По умолчанию приведен вклад межпопуляционных различий в общую вариабельность экспрессии генов.

сии генов. Микрочиповый анализ, несмотря на свою широкую распространенность, подвержен так называемому бач-эффекту (batch effect). Этот эффект возникает из-за технических различий между сериями экспериментов, таких как использование разных партий микрочипов, различных платформ для анализа или разных условий проведения экспериментов (например, температура, влажность, дата постановки) (Fellenberg et al., 2006). Для минимизации бач-эффекта применяют методы биоинформатической коррекции, такие как эмпирические байесовские методы (Empirical Bayes methods), которые позволяют нормализовать данные и снизить влияние технических артефактов. Однако такие корректировки могут привести к потере биологически значимых различий в экспрессии генов, что ограничивает интерпретацию результатов (Johnson et al., 2007).

Технологии высокопроизводительного секвенирования (NGS) в исследовании вариабельности экспрессии генов между популяциями

Развитие технологий высокопроизводительного секвенирования (NGS) обеспечило наиболее полный охват генома и транскриптома, позволив с высокой точностью идентифицировать ключевые молекулярные пути, участвующие в патологических процессах, выявлять биомаркеры заболеваний и оценивать динамику изменений в экспрессии генов в ответ на различные стимулы. В отличие от микрочипового профилирования, NGS позволяет анализировать не только уровень экспрессии генов, но и альтернативные сплайс-варианты, редкие транскрипты и посттранскрипционные модификации, что значительно расширяет возможности для понимания регуляции генов (Kukurba, Montgomery, 2015). Ввиду тенденции современных исследований к увеличению размеров выборок и объема выходных данных, а также ряда ограничений, накладываемых технологией микрочипового профилирования (например, бач-эффект, ограниченный охват генома), ученые все чаще

прибегают к использованию методов NGS. Эти методы обеспечивают более высокую точность, воспроизводимость и глубину анализа, что делает их предпочтительными для анализа сложных биологических процессов (Hrdlickova et al., 2017).

В контексте анализа вариабельности экспрессии генов между популяциями человека можно выделить два ключевых направления. Первое фокусируется на изучении влияния факторов естественного отбора и окружающей среды на формирование экспрессионного профиля. Например, эксперименты показывают, что популяционно-специфические различия в экспрессии генов часто связаны с адаптацией к различным экологическим условиям, таким как высотная гипоксия, уровень ультрафиолетового излучения или особенности питания (Hodgson et al., 2014). Эти работы помогают понять, как эволюционные процессы формируют транскриптомный ландшафт у разных популяций. Второе направление посвящено поиску различий в экспрессии генов при заболеваниях, распространенность или особенности клинической картины которых варьируют в популяциях человека. Так, исследования онкологических, аутоиммунных и инфекционных заболеваний демонстрируют, что популяционные различия в экспрессии генов могут влиять на восприимчивость к заболеваниям, их прогрессирование и ответ на терапию (Lappalainen et al., 2013; Quach et al., 2016; Way et al., 2016).

Межпопуляционная вариабельность экспрессии генов в группах здоровых индивидов

В литературе встречается несколько работ, направленных на изучение различий экспрессионного профиля в разных популяциях на когорте, включающей условно здоровых людей. В одной из них была рассмотрена характеристика транскриптомной вариабельности в более чем 460 линиях лимфобластных клеток (LCL), полученных от представителей африканской популяции (YRI) и четырех европейских субпопуляций (CEU, FIN, GBR и TSI) (Lappalainen et al., 2013). Межпопуляционные различия составили лишь

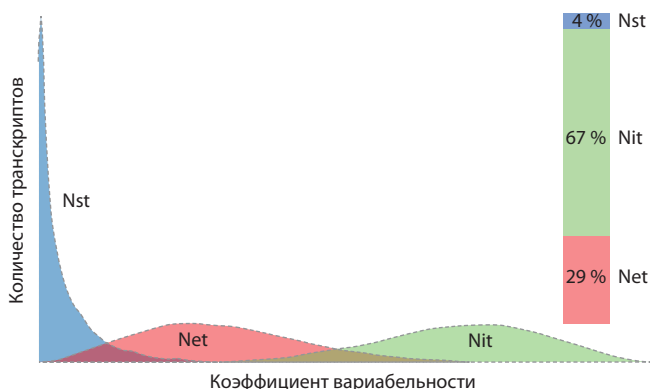


Рис. 1. Межпопуляционные (Nst), межиндивидуальные (Nit) и межрепликативные (Net) различия, полученные при анализе сумм квадратов для групп с физиологической беременностью.

незначительную долю (3 %) от общего уровня варируемости экспрессии генов. Тем не менее количество генов, демонстрирующих статистически значимые различия в экспрессии между африканской и европейскими популяциями, оказалось существенным, варьируя в диапазоне от 1300 до 4300 генов в зависимости от сравниваемой европейской популяции. При этом количество дифференциально экспрессирующихся генов, выявленных при сравнении европейских популяций между собой, было значительно ниже.

В другом исследовании была проанализирована экспрессия генов в 20 LCL, полученных от представителей европейской (CEU) и восточноазиатской (CHB) популяций (Li et al., 2014). В результате идентифицировано более 400 генов с дифференциальной экспрессией, включая 132 гена с повышенной и 291 ген со сниженной экспрессией в популяции CHB по сравнению с CEU.

A.R. Martin с коллегами изучали транскриптомные профили 45 LCL, полученных от представителей семи неевропейских популяций (намибийские сан, пигмеи мбути Демократической Республики Конго, алжирские мозабиты, патаны Пакистана, камбоджийцы Восточной Азии, сибирские якуты и мексиканские майя). Выявлено 44 гена со значительной дифференциальной экспрессией между рассматриваемыми популяциями, большинство из которых были ассоциированы с иммунными путями, а наибольшая межпопуляционная варируемость экспрессии зафиксирована для генов *THNSL2*, *DRP2*, *VAV3*, *IQUB*, *BC038731*, *RAVER2*, *SYT2*, *LOC100129055*, *AK126080* и *TTN* (Martin A.R. et al., 2014).

Оригинальный подход для минимизации влияния внешних факторов на паттерны экспрессии генов предложили D. Hughes с коллегами. Они исследовали межпопуляционную варируемость экспрессии генов в плаценте у представителей четырех популяций: американцы европейского, южноазиатского, восточноазиатского и африканского происхождения (Hughes et al., 2015). Согласно их результатам, приблизительно 8 % варируемости экспрессии генов обусловлено межпопуляционными различиями, а 58,9 % варируемости транскриптома определяется различиями между индивидуумами внутри одной популяции. Наибольшая варируемость экспрессии была

зарегистрирована в африканской и южноазиатской популяциях, где идентифицировано более 140 генов с дифференциальной экспрессией. Гены, демонстрирующие максимальную межпопуляционную варируемость, были преимущественно вовлечены в процессы иммунного ответа, клеточной сигнализации и метаболизма. Несмотря на преимущества этой работы, существенным ограничением для интерпретации результатов является фактор клеточной гетерогенности, который никак нельзя исключить при использовании цельной ткани. Чтобы приблизиться к пониманию истинной варируемости в экспрессии генов, был предложен дизайн, при котором исследование транскриптомного ландшафта проводилось на одной клеточной субпопуляции – децидуальных клетках у представителей русской и бурятской популяций (Бабовская и др., 2024). В этой работе впервые на уровне отдельных клеток плацентарной ткани была проведена оценка внутри- и межпопуляционной варируемости полногеномной экспрессии генов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что доля межпопуляционных различий среди индивидов с физиологической беременностью составляет 4 %, а на долю межиндивидуальной изменчивости пришлось 67 % (Nit = 67 %) (рис. 1). Наименьшей варируемостью обладали транскрипты, участвующие в процессах регуляции активности апоптотических ферментов, тогда как наибольшие показатели варируемости демонстрировали транскрипты, участвующие в процессах почечной фильтрации, регуляции артериального давления, процессах, опосредованных белком TGF β , и передачи сигналов в клетке.

Анализ данных, полученных с использованием технологии RNA-seq, выявил, что показатели варируемости экспрессии генов между популяциями изменяются в диапазоне от 4 до 25 %. Однако в исследованиях, где общая варируемость экспрессии генов дополнительно разделяется на компоненты, характеризующие меж- и внутрииндивидуальную дисперсию, этот диапазон сужается до 3–8 %. В целом при таких показателях варируемости экспрессии генов среди изученных популяций в среднем не достигает значения, наблюдаемого на полногеномном уровне, где доля межпопуляционных генетических различий в общем генетическом разнообразии человеческой популяции составляет 10–15 % (Степанов, 2016). Тем не менее популяционный компонент оказывает значимое влияние на варируемость экспрессии генов, что подчеркивает его роль в формировании транскриптомного разнообразия.

Межпопуляционная варируемость в экспрессии генов при заболеваниях

Изучение полигенных заболеваний представляет значительный научный интерес, что обусловлено их высокой популяционной распространенностью. Согласно эпидемиологическим данным, среди всей совокупности наследственных патологий на долю мультифакториальных заболеваний (МФЗ) приходится примерно 90 % случаев, что определяет их высокую медико-социальную значимость и актуальность для современных генетических исследований (Hoffjan, 2016). Риск МФЗ, как правило, связан с многочисленными факторами, включая социаль-

но-экономические, демографические, культурные, экологические и генетические. Наше понимание генетических детерминант риска заболеваний значительно расширилось с появлением высокопроизводительных геномных инструментов, позволивших ученым профилировать геном, эпигеном, транскриптом, а также анализировать полученные результаты (Gurdasani et al., 2019; Sirugo et al., 2019). Демографические особенности, генетический дрейф и адаптация к окружающей среде на протяжении тысяч лет привели к глобальному разделению популяций. Это геномное разнообразие предоставляет новые возможности для открытия биомаркеров, разработки методов лечения и лучшего понимания риска заболеваний в различных популяциях. С учетом накопленных данных о существенной вариабельности экспрессии генов при различных патологиях, а также о различиях в распространенности и клинических проявлениях заболеваний в зависимости от расовой принадлежности, возникает необходимость определить степень влияния популяционно-генетического компонента на наблюдаемую изменчивость.

Например, L. Beretta с коллегами (2020) изучали с помощью транскриптомных технологий системную склеродермию в популяциях Южной и Западно-Центральной Европы, выявляя как общие, так и популяционно-специфические патологические пути аутоиммунного заболевания. В ходе эксперимента авторы обнаружили, что ключевая роль в патогенезе системной склеродермии принадлежит сигнальным путям активации интерферона первого типа через TLR-рецепторы, вне зависимости от популяционной принадлежности.

Исследование группы Y. Nédélec (2016) свидетельствует о наличии популяционной дифференциации при инфекционных заболеваниях. Установлено, что 9.3 % генов, экспрессируемых макрофагами, демонстрируют различия в регуляторном ответе на инфекцию, связанные с популяционной принадлежностью. В частности, африканское происхождение индивида предполагает более сильную воспалительную реакцию и снижение внутриклеточного роста бактерий (Nédélec et al., 2016). Однако ранее было показано, что около 34 % генов, экспрессируемых в макрофагах, имеют по крайней мере один тип транскрипционной дивергенции, связанной с популяционной принадлежностью: различия в экспрессии генов или, реже, разнообразие изоформ транскриптов (Lappalainen et al., 2013). Тем не менее одним из самых важных наблюдений Y. Nédélec и его коллег стало обнаружение более сильного воспалительного ответа на инфекцию у лиц африканского происхождения. Этот результат согласуется с предыдущими работами, показывающими, что у африканцев чаще встречаются аллели, ассоциированные с повышенной провоспалительной реакцией (Ness et al., 2004), а также для них характерны повышенные уровни циркулирующего С-реактивного белка (Kelley-Hedgpeh et al., 2008). Хотя точная причинно-следственная связь между популяционной принадлежностью и провоспалительным ответом до сегодняшнего дня не установлена, можно предположить, что более сильный воспалительный ответ у лиц африканского происхождения объясняет их повышенную способность контролировать рост бактерий после заражения (Nédélec et al., 2016).

Сердечно-сосудистые заболевания также стали объектом интереса ученых. P. Wei с коллективом рассматривали дифференциальную экспрессию генов в эндотелиальных клетках у афроамериканцев по сравнению с европеоидами и возможный вклад ряда генов в наблюдаемые популяционные различия в частоте опухолевых и сердечно-сосудистых заболеваний. Примечательно, что у афроамериканцев (АА) в 2.4 раза выше частота и примерно на 50 % выше распространенность гипертонии по сравнению с европеоидами (ЕА). В результате сравнения групп АА и ЕА 31 ген являлся дифференциально экспрессирующимся между двумя группами при FDR = 0: экспрессия 4 генов была повышена в группе АА по сравнению с ЕА, тогда как экспрессия 27 генов была ниже в группе АА (Wei et al., 2011). Из общего списка ДЭГ выделяется ген *PSPH*, поскольку он демонстрирует самую высокую дифференциальную экспрессию среди исследуемых групп. Интересно, что гомолог этого гена, *PSPHL*, позднее тоже проявил себя как наиболее дифференциально экспрессирующийся ген у афроамериканцев и американцев европейского происхождения. Так, J. Allard с коллегами изучали гены, дифференциально экспрессирующиеся при раке эндометрия, у женщин европеоидной и негроидной расы. Известно, что, помимо разной частоты заболевания, существуют также различия в молекулярных типах рака у носителей из популяций европеоидов и негроидов, что позволяет предположить наличие популяционно-специфических черт экспрессионного профиля опухолевых тканей. У афроамериканских женщин, как правило, диагностируется более запущенное заболевание с неблагоприятными гистологическими типами и более высокой степенью злокачественности, чем у европеоидов. В исследовании установлено, что дисперсия в экспрессии генов между популяциями составляет 7.2 % (341 транскрипт) при $p < 0.005$ (Allard et al., 2012). Среди них был обнаружен ген фосфосериновой фосфатазы *PSPHL*, который гиперэкспрессировался как в опухолевых, так и в нормальных тканях эндометрия и яичников у афроамериканок по сравнению с тканями женщин европейской популяции. Это указывает на то, что *PSPHL* не является маркером опухоли, что подтверждается результатами работ, проведенных на клетках молочной железы, простаты и эндотелиальных клетках (Wallace et al., 2008; Martin D.N. et al., 2009; Wei et al., 2011).

Надо отметить высокий интерес к изучению популяционных особенностей течения и при онкологических заболеваниях, что обусловлено их значительным вкладом в заболеваемость и смертность по всему миру. M. Kinseth с коллегами (2014) установили наличие популяционной дифференциации в частоте возникновения и характере течения рака простаты. Показатели заболеваемости и смертности среди афроамериканцев (АА) в 1.5 и 2.3 раза выше, чем среди людей европеоидной расы. У АА наблюдается также тенденция к агрессивному течению и манифестации заболевания в более раннем возрасте. В этом эксперименте повторно была продемонстрирована дифференциальная экспрессия гена фосфосеринфосфатазы (*PSPH*) и *CRYBB2* между индивидами европейского и африканского происхождения (Wallace et al., 2008). Как и в предыдущем исследовании, авторы пришли к выводу, что

этот ген не связан с опухолевой тканью, а, по-видимому, может выступать как маркер расовой принадлежности (Kinseth et al., 2014).

Популяционная дифференциация в экспрессии генов при онкологии рассмотрена в работе (Mitchell et al., 2017), авторы которой стремились определить, влияют ли расовые различия в экспрессии генов и микроРНК на различия в биологии опухолей легких, имеющие клиническую значимость у афроамериканцев (АА) и американцев европейского происхождения (АЕ). Показано, что, хотя есть сходства в экспрессионных профилях между рассматриваемыми популяциями, существуют также различия в области как белок-кодирующих транскриптов, так и некодирующей части генома. Ученые установили, что транскриптом опухолевых клеток АА обогащен путями стволовых клеток и инвазии, тогда как транскриптомный профиль опухолевых клеток АЕ демонстрировал обогащение по категориям процессов, отвечающих за клеточный цикл, митоз и пролиферацию. Наблюдалась гипокспрессия генов *ARL17A*, *LRCC37A3* и *KANSL1* в тканях легких у АА по сравнению с АЕ (Mitchell et al., 2017). Эти гены входят в регион 17q21, структурное разнообразие которого было выявлено ранее и представляет собой инверсионный полиморфизм с дупликацией (Steinberg et al., 2012). Наличие прямого (H1) или инвертированного гаплотипа (H2) обуславливает дифференциальную восприимчивость к неаллельной гомологичной рекомбинации и заболеваниям, включая рак. В европейских популяциях наблюдается высокая частота событий дупликации, в то время как большинству популяций Западной Африки характерно их отсутствие (Steinberg et al., 2012). Другие исследования тканей молочной железы, толстой кишки, простаты и эндометрия тоже выявили гены, экспрессия которых различалась в зависимости от популяционной принадлежности, например *PSPHL*, *CRYBB2*, *AMFR* и *SOS1* (Martin D.N. et al., 2009; Allard et al., 2012; Field et al., 2012; Mitchell et al., 2017).

Наряду с онкологическими заболеваниями высокую социальную значимость имеет репродуктивное здоровье. Однако работы по изучению транскриптома при заболеваниях репродуктивной системы с использованием популяционного подхода остаются редкими. Это связано как с ограниченной доступностью биологических образцов, так и с методологическими сложностями, такими как необходимость учета гормональных колебаний и других факторов, влияющих на экспрессию генов. Тем не менее подобные эксперименты крайне важны для понимания этиологии репродуктивных заболеваний и разработки персонализированных подходов к их лечению. Ранее результаты ряда исследований продемонстрировали существование расовых и этнических различий в частоте развития преэклампсии (ПЭ) – тяжелого осложнения беременности, сопряженного с высокой материнской и младенческой смертностью. Например, работы нескольких разных коллективов свидетельствуют о том, что афроамериканские женщины имеют более высокий риск развития ПЭ по сравнению с женщинами из европейской популяции (Wolf et al., 2004; Ghosh et al., 2014; Torchin et al., 2015). Определенный вклад в наблюдаемые различия может вносить межпопуляционная вариабельность уров-

ней экспрессии генов и белков, играющих ключевую роль в патогенезе преэклампсии. Так, эксперименты А. Whitney и коллег (2003) показали, что средние уровни прогностических ангиогенных (PIGF) и антиангиогенных факторов (sEng, sVEGFR1) существенно различаются у афроамериканцев и европеоидов, проживающих на территории США. Примечательно, что результаты ряда отечественных и зарубежных работ свидетельствуют об ассоциации полиморфных маркеров генов, кодирующих ангиогенные и антиангиогенные факторы, с риском развития преэклампсии (Акуленко и др., 2020; Rana et al., 2022). Эти данные подчеркивают актуальность изучения генетических аспектов преэклампсии, учитывая популяционные особенности индивидов.

В России одно из первых исследований, направленных на выявление молекулярных механизмов, лежащих в основе тяжелых осложнений беременности, таких как преэклампсия, с учетом генетических особенностей популяций Сибири было проведено на высокоплотных микрочипах и включало образцы полногеномного профилирования экспрессии генов 21 русской (европеоидная популяция) и 23 якутских (монголоидная популяция) женщин (Trifonova et al., 2022). Авторы продемонстрировали биоинформатический подход обработки данных, позволяющий не только выявлять дифференциально экспрессирующиеся гены между популяциями, но и анализировать кластеры коэкспрессирующихся генов в сетевых моделях взаимодействий белковых продуктов, а также выделять функционально активные центры этих сетей (гены-концентраторы – hub genes). В результате сетевого анализа блоков коэкспрессирующихся генов были получены 10 кластеров, включающих 7968 генов, ассоциированных с ПЭ у русских, и 9 кластеров, содержащих 7966 генов, у якутов. При построении сети белок-белковых взаимодействий были выделены наиболее функционально активные гены: *CUL1*, *ANAPC11*, *LNK1*, *CDC20*, *UBE2L6*, *FBXO9*, *KLHL13*, *UBA3*, *KCTD7*, *RNF111* – у русских (рис. 2, а); *KLHL3*, *FBH1PSXL*, *ASB2*, *LRRC41*, *LMO7*, *RNF7*, *SKP2*, *FBXO2* – у якутов (см. рис. 2, б). Эти гены преимущественно участвуют в сборке и регуляции убиквитин-лигазного комплекса. Общими для обеих популяций оказался 1701 ген, ассоциированный с ПЭ. Функциональная аннотация этих генов показала их вовлеченность в процессы активности интерферона и функционирование убиквитин-лигазного комплекса (Trifonova et al., 2022).

Перспективы применения исследований транскриптома в криминалистике

Приведенные выше свидетельства о наличии межпопуляционной вариабельности в экспрессии генов среди различных популяций человека, а также факт существования специфичных маркеров, характерных для определенной популяционной группы, позволяют использовать эти знания в дополнение к стандартным протоколам, применяемым в криминалистике (Daca-Roszak, Zietkiewicz, 2019).

Транскриптомные данные могут служить дополнительным инструментом для идентификации индивидов, особенно в случаях, когда традиционные методы, такие как анализ STR-маркеров (short tandem repeats), оказываются

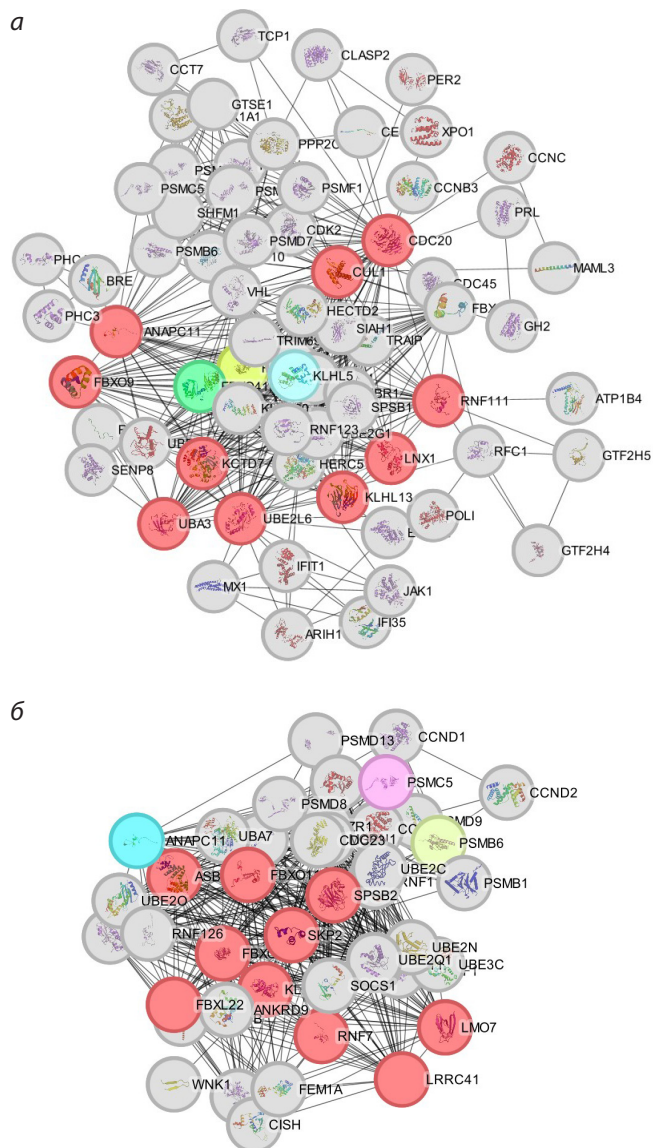


Рис. 2. Топ-10 генов-концентраторов (красные) с ближайшими соседними узлами (серые) для белок-белковой сети русских (а) и якутов (б).

недостаточно информативными из-за деградации ДНК. Исследования демонстрируют, что экспрессия генов обладает высокой индивидуальной специфичностью, обусловленной как генетическими вариациями, так и эпигенетическими модификациями (Spielman et al., 2007; Storey et al., 2007; Stranger et al., 2007; Price et al., 2008; Zhang et al., 2008; Fan et al., 2009; Lappalainen et al., 2013). Тщательно подобранные популяционно-специфичные транскриптомные маркеры могут использоваться в криминалистике аналогично ДНК-маркерам, чтобы указать популяционное происхождение судебно-медицинского образца, в частности, когда применение стандартных протоколов затруднено неоднородностью материала (смесь образцов).

На практике идентификация множественных участников путем генотипирования ДНК-маркеров в судебно-медицинских образцах является сложной или невыполнимой, если референсные ДНК-профили недоступны (Wes-

ten et al., 2009). Кроме того, в комплексе с идентификацией личности популяционно-специфичные маркеры можно применять для точной оценки времени смерти. Результаты использования анализа РНК в качестве дополнения к набору судебно-медицинских инструментов показывают, что паттерны экспрессии генов изменяются после смерти специфичным для ткани и человека образом и поэтому могут быть эффективны для предположения времени смерти (González-Herrera et al., 2013; Ferreira et al., 2018). Однако для успешного внедрения применения транскриптомных маркеров для методов судебно-медицинской экспертизы необходимы дальнейшие исследования, стандартизация протоколов и разработка специализированных баз данных.

Заключение

Исследования популяционной транскриптомики представляют собой мощный инструмент для анализа генетических и молекулярных механизмов, лежащих в основе сложных фенотипических признаков. Они позволяют выявить популяционно-специфические особенности транскриптомных профилей клеток и тканей индивидов, что может быть использовано как для фундаментальных научных целей, так и на практике в судебно-медицинской экспертизе, включая анализ биомаркеров и генетическую идентификацию образцов. Кроме того, популяционная транскриптомика открывает новые возможности для понимания молекулярных механизмов заболеваний в различных популяциях человека. Эксперименты последних лет продемонстрировали, что генетические и транскрипционные различия между популяциями могут играть ключевую роль в патогенезе аутоиммунных, инфекционных, онкологических заболеваний, а также заболеваний репродуктивной системы. Дальнейшие исследования в области популяционной транскриптомики могут привести к разработке новых подходов для диагностики, профилактики и лечения заболеваний, учитывающих популяционные особенности индивидов. Таким образом, популяционная транскриптомика является перспективным направлением молекулярной биологии, которое способно не только углубить наше понимание генетических и эпигенетических механизмов, лежащих в основе фенотипических различий между популяциями, но и создать научный фундамент для внедрения инновационных стратегий в медицинской практике.

Список литературы / References

- Акуленко Л.В., Сакварелидзе Н.Ю., Мацкевич В.А., Цахилова С.Г. Генотипические маркеры предрасположенности к преэклампсии. *Проблемы репродукции*. 2020;26(6):26-33. doi 10.17116/repro20202606126
- [Akulenko L.V., Sakvarelidze N.Yu., Mackevich V.A., Tsakhilova S.G. Genotype markers predispositions for preeclampsia. *Problemy Reproduktsii = Russ J Hum Reprod*. 2020;26(6):26-33. doi 10.17116/repro20202606126 (in Russian)]
- Бабовская А.А., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Популяционная транскриптомика преэклампсии. В: Биоинформатика регуляции и структуры геномов / системная биология. Четырнадцатая международная мультиконференция. Тез. докл., Россия, Новосибирск, 5–10 авг. 2024. Новосибирск: ФИЦ ИЦиГ СО РАН, 2024;761-762. doi 10.18699/bgrs2024-4.2-02
- [Babovskaya A.A., Trifonova E.A., Stepanov V.A. Population transcriptomics of preeclampsia. In: Bioinformatics of Genome Regula-

- tion and Structure / Systems Biology: Fourteenth International Multiconference: Abstracts, Russia, Novosibirsk, 5–10 August, 2024. Novosibirsk, 2024;762–763. doi 10.18699/bgrs2024-4.2-02]
- Степанов В.А. Эволюция генетического разнообразия и болезни человека. *Генетика*. 2016;52(7):852–864. doi 10.7868/S0016675816070109
- [Stepanov V.A. Evolution of genetic diversity and human diseases. *Russ J Genet*. 2016;52(7):746–756. doi 10.1134/S1022795416070103]
- 1000 Genomes Project Consortium; Abecasis G.R., Auton A., Brooks L.D., DePristo M.A., Durbin R.M., Handsaker R.E., Kang H.M., Marth G.T., McVean G.A. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*. 2012;491(7422):56–65. doi 10.1038/nature11632
- Allard J.E., Chandramouli G.V., Stagliano K., Hood B.L., Litzi T., Shoji Y., Boyd J., Berchuck A., Conrads T.P., Maxwell G.L., Risin-ger J.I. Analysis of *PSPHL* as a candidate gene influencing the racial disparity in endometrial cancer. *Front Oncol*. 2012;2:65. doi 10.3389/fonc.2012.00065
- Baust J.M., Buehring G.C., Campbell L., Elmore E., Harbell J.W., Nims R.W., Price P., Reid Y.A., Simone F. Best practices in cell culture: an overview. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2017;53(8):669–672. doi 10.1007/s11626-017-0177-7
- Beretta L., Barturen G., Vigone B., Bellocchi C., Hunzelmann N., De Langhe E., Cervera R., ... Kerick M., Alarcón-Riquelme M.E., Martin J.; PRECISEADS SSc substudy group; PRECISEADS Flow Cytometry study group. Genome-wide whole blood transcriptome profiling in a large European cohort of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1218–1226. doi 10.1136/annrheumdis-2020-217116
- Daca-Roszak P., Zietkiewicz E. Transcriptome variation in human populations and its potential application in forensics. *J Appl Genet*. 2019;60(3–4):319–328. doi 10.1007/s13353-019-00510-1
- Dixon A.L., Liang L., Moffatt M.F., Chen W., Heath S., Wong K.C., Taylor J., Burnett E., Gut I., Farrall M., Lathrop G.M., Abecasis G.R., Cookson W.O. A genome-wide association study of global gene expression. *Nat Genet*. 2007;39(10):1202–1207. doi 10.1038/ng2109
- Fan H.P.Y., Di Liao C., Fu B.Y., Lam L.C., Tang N.L. Interindividual and interethnic variation in genome-wide gene expression: insights into the biological variation of gene expression and clinical implications. *Clin Chem*. 2009;55(4):774–785. doi 10.1373/clinchem.2008.119107
- Fellenberg K., Busold C.H., Witt O., Bauer A., Beckmann B., Hauser N.C., Frohme M., Winter S., Dippon J., Hoheisel J.D. Systematic interpretation of microarray data using experiment annotations. *BMC Genomics*. 2006;7:319. doi 10.1186/1471-2164-7-319
- Ferreira P.G., Muñoz-Aguirre M., Reverter F., Sá Godinho C.P., Sousa A., Amadoz A., Sodaei R., ... Oliveira C., Dopazo J., Sammeth M., Ardlie K.G., Guigó R. The effects of death and post-mortem cold ischemia on human tissue transcriptomes. *Nat Commun*. 2018;9(1):490. doi 10.1038/s41467-017-02772-x
- Field L.A., Love B., Deyarmin B., Hooke J.A., Shriver C.D., Ellsworth R.E. Identification of differentially expressed genes in breast tumors from African American compared with Caucasian women. *Cancer*. 2012;118(5):1334–1344. doi 10.1002/cncr.26405
- Ghosh G., Grewal J., Männistö T., Mendola P., Chen Z., Xie Y., Laughon S.K. Racial/ethnic differences in pregnancy-related hypertensive disease in nulliparous women. *Ethn Dis*. 2014;24(3):283–289
- González-Herrera L., Valenzuela A., Marchal J.A., Lorente J.A., Villanueva E. Studies on RNA integrity and gene expression in human myocardial tissue, pericardial fluid and blood, and its postmortem stability. *Forensic Sci Int*. 2013;232(1–3):218–228. doi 10.1016/j.forsciint.2013.08.001
- Göring H.H.H., Curran J.E., Johnson M.P., Dyer T.D., Charlesworth J., Cole S.A., Jowett J.B., ... MacCluer J.W., Kissebah A.H., Collier G.R., Moses E.K., Blangero J. Discovery of expression QTLs using large-scale transcriptional profiling in human lymphocytes. *Nat Genet*. 2007;39(10):1208–1216. doi 10.1038/ng2119
- Gurdasani D., Barroso I., Zeggini E., Sandhu M.S. Genomics of disease risk in globally diverse populations. *Nat Rev Genet*. 2019;20(9):520–535. doi 10.1038/s41576-019-0144-0
- Hodgson J.A., Mulligan C.J., Al-Meerri A., Raaum R.L. Early back-to-Africa migration into the Horn of Africa. *PLoS Genet*. 2014;10(6):e1004393. doi 10.1371/journal.pgen.1004393
- Hoffjan S. Dissecting the genetic background of multifactorial diseases and traits – a major challenge for genetic research. *Mol Cell Probes*. 2016;30(6):345. doi 10.1016/j.mcp.2016.11.003
- Hrdlickova R., Toloue M., Tian B. RNA-Seq methods for transcriptome analysis. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2017;8(1):e1364. doi 10.1002/wrna.1364
- Hughes D.A., Kircher M., He Z., Guo S., Fairbrother G.L., Moreno C.S., Khaitovich P., Stoneking M. Evaluating intra- and inter-individual variation in the human placental transcriptome. *Genome Biol*. 2015;16:54. doi 10.1186/s13059-015-0627-z
- Idaghdour Y., Czika W., Shianna K.V., Lee S.H., Visscher P.M., Martin H.C., Miclaus K., Jadallah S.J., Goldstein D.B., Wolfinger R.D., Gibson G. Geographical genomics of human leukocyte gene expression variation in southern Morocco. *Nat Genet*. 2010;42(1):62–67. doi 10.1038/ng.495
- International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature*. 2003;426(6968):789–796. doi 10.1038/nature02168
- Johnson W.E., Li C., Rabinovic A. Adjusting batch effects in microarray expression data using empirical Bayes methods. *Biostatistics*. 2007;8(1):118–127. doi 10.1093/biostatistics/kxj037
- Kelley-Hedgpeath A., Lloyd-Jones D.M., Colvin A., Matthews K.A., Johnston J., Sowers M.R., Sternfeld B., Pasternak R.C., Chae C.U.; SWAN Investigators. Ethnic differences in C-reactive protein concentrations. *Clin Chem*. 2008;54(6):1027–1037. doi 10.1373/clinchem.2007.098996
- Kelly D.E., Hansen M.E.B., Tishkoff S.A. Global variation in gene expression and the value of diverse sampling. *Curr Opin Syst Biol*. 2017;1:102–108. doi 10.1016/j.coisb.2016.12.018
- Kinseth M.A., Jia Z., Rahmatpanah F., Sawyers A., Sutton M., Wang-Rodriguez J., Mercola D., McGuire K.L. Expression differences between African American and Caucasian prostate cancer tissue reveals that stroma is the site of aggressive changes. *Int J Cancer*. 2014;134(1):81–91. doi 10.1002/ijc.28326
- Kukurba K.R., Montgomery S.B. RNA sequencing and analysis. *Cold Spring Harb Protoc*. 2015;2015(11):951–969. doi 10.1101/pdb.top084970
- Lappalainen T., Sammeth M., Friedländer M.R., 't Hoen P.A., Monlong J., Rivas M.A., González-Porta M., ... Rosenstiel P., Guigó R., Gut I.G., Estivill X., Dermizakis E.T. Transcriptome and genome sequencing uncovers functional variation in humans. *Nature*. 2013;501(7468):506–511. doi 10.1038/nature12531
- Li J.W., Lai K.P., Ching A.K., Chan T.F. Transcriptome sequencing of Chinese and Caucasian population identifies ethnic-associated differential transcript abundance of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (*hnRNP*K). *Genomics*. 2014;103(1):56–64. doi 10.1016/j.ygeno.2013.12.005
- Martin A.R., Costa H.A., Lappalainen T., Henn B.M., Kidd J.M., Yee M.C., Grubert F., Cann H.M., Snyder M., Montgomery S.B., Bustamante C.D. Transcriptome sequencing from diverse human populations reveals differentiated regulatory architecture. *PLoS Genet*. 2014;10(8):e1004549. doi 10.1371/journal.pgen.1004549
- Martin D.N., Boersma B.J., Yi M., Reimers M., Howe T.M., Yfantis H.G., Tsai Y.C., Williams E.H., Lee D.H., Stephens R.M., Weissman A.M., Ambis S. Differences in the tumor microenvironment between African-American and European-American breast cancer patients. *PLoS One*. 2009;4(2):e4531. doi 10.1371/journal.pone.0004531
- Melé M., Ferreira P.G., Reverter F., DeLuca D.S., Monlong J., Sammeth M., Young T.R., ... Calvo M., Getz G., Dermizakis E.T., Ardlie K.G., Guigó R. Human genomics. The human transcriptome across tissues and individuals. *Science*. 2015;348(6235):660–665. doi 10.1126/science.aaa0355

- Mitchell K.A., Zingone A., Toulabi L., Boeckelman J., Ryan B.M. Comparative transcriptome profiling reveals coding and noncoding RNA differences in NSCLC from African Americans and European Americans. *Clin Cancer Res.* 2017;23(23):7412-7425. doi 10.1158/1078-0432.CCR-17-0527
- Nédélec Y., Sanz J., Baharian G., Szpiech Z.A., Pacis A., Dumaine A., Grenier J.C., ... Hernandez R.D., Pique-Regi R., Tung J., Yotova V., Barreiro L.B. Genetic ancestry and natural selection drive population differences in immune responses to pathogens. *Cell.* 2016; 167(3):657-669.e21. doi 10.1016/j.cell.2016.09.025
- Ness R.B., Haggerty C.L., Harger G., Ferrell R. Differential distribution of allelic variants in cytokine genes among African Americans and White Americans. *Am J Epidemiol.* 2004;160(11):1033-1038. doi 10.1093/aje/kwh325
- Price A.L., Butler J., Patterson N., Capelli C., Pascali V.L., Scarnicci F., Ruiz-Linares A., ... Nemesh J., Arbeitman L., Goldstein D.B., Reich D., Hirschhorn J.N. Discerning the ancestry of European Americans in genetic association studies. *PLoS Genetics.* 2008;4(1):e236. doi 10.1371/journal.pgen.0030236
- Quach H., Rotival M., Pothlichet J., Loh Y.E., Dannemann M., Zidane N., Laval G., ... Boland A., Deleuze J.F., Kelso J., Albert M.L., Quintana-Murci L. Genetic adaptation and Neandertal admixture shaped the immune system of human populations. *Cell.* 2016; 167(3):643-656.e17. doi 10.1016/j.cell.2016.09.024
- Raj T., Rothamel K., Mostafavi S., Ye C., Lee M.N., Replogle J.M., Feng T., ... Hacohen N., Mathis D., Benoist C., Stranger B.E., De Jager P.L. Polarization of the effects of autoimmune and neurodegenerative risk alleles in leukocytes. *Science.* 2014;344(6183): 519-523. doi 10.1126/science.1249547
- Rana S., Burke S.D., Karumanchi S.A. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1019-S1034. doi 10.1016/j.ajog.2020.10.022
- Sirugo G., Williams S.M., Tishkoff S.A. The missing diversity in human genetic studies. *Cell.* 2019;177(1):26-31. doi 10.1016/j.cell.2019.04.032
- Spielman R.S., Bastone L.A., Burdick J.T., Morley M., Ewens W.J., Cheung V.G. Common genetic variants account for differences in gene expression among ethnic groups. *Nat Genet.* 2007;39(2):226-231. doi 10.1038/ng1955
- Steinberg K.M., Antonacci F., Sudmant P.H., Kidd J.M., Campbell C.D., Vives L., Malig M., ... Froment A., Donnelly M.P., Kidd K.K., Tishkoff S.A., Eichler E.E. Structural diversity and African origin of the 17q21.31 inversion polymorphism. *Nat Genet.* 2012;44(8):872-880. doi 10.1038/ng.2335
- Storey J.D., Madeoy J., Strout J.L., Wurfel M., Ronald J., Akey J.M. Gene-expression variation within and among human populations. *Am J Hum Genet.* 2007;80(3):502-509. doi 10.1086/512017
- Stranger B.E., Nica A.C., Forrest M.S., Dimas A., Bird C.P., Beazley C., Ingle C.E., Dunning M., Flicek P., Koller D., Montgomery S., Tavaré S., Deloukas P., Dermitzakis E.T. Population genomics of human gene expression. *Nat Genet.* 2007;39(10):1217-1224. doi 10.1038/ng2142
- Stranger B.E., Montgomery S.B., Dimas A.S., Parts L., Stegle O., Ingle C.E., Sekowska M., Gutierrez-Arcelus M., Nisbett J., Nica A.C., Beazley C., Durbin R. Patterns of cis regulatory variation in diverse human populations. *PLoS Genet.* 2012;8(4):e1002639. doi 10.1371/journal.pgen.1002639
- Thames A.D., Irwin M.R., Breen E.C., Cole S.W. Experienced discrimination and racial differences in leukocyte gene expression. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;106:277-283. doi 10.1016/j.psyneuen.2019.04.016
- Torchin H., Ancel P.Y., Jarreau P.H., Goffinet F. Epidemiology of preterm birth: prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2015;44(8):723-731. doi 10.1016/j.jgyn.2015.06.010
- Trifonova E., Babovskaya A., Zarubin A., Markov A., Stepanov V. Placental tissue co-expression networks across Russians and Yakuts identify key genes and pathways for preeclampsia. *Eur J Hum Genet.* 2022;30:108-109. doi 10.1038/s41431-021-01026-1
- Wallace T.A., Prueitt R.L., Yi M., Howe T.M., Gillespie J.W., Yfantis H.G., Stephens R.M., Caporaso N.E., Loffredo C.A., Ambis S. Tumor immunobiological differences in prostate cancer between African-American and European-American men. *Cancer Res.* 2008; 68(3):927-936. doi 10.1158/0008-5472.CAN-07-2608
- Way G.P., Rudd J., Wang C., Hamidi H., Fridley B.L., Konecny G.E., Goode E.L., Greene C.S., Doherty J.A. Comprehensive cross-population analysis of high-grade serous ovarian cancer supports no more than three subtypes. *G3 (Bethesda).* 2016;6(12):4097-4103. doi 10.1534/g3.116.033514
- Wei P., Milbauer L.C., Enenstein J., Nguyen J., Pan W., Hebbel R.P. Differential endothelial cell gene expression by African Americans versus Caucasian Americans: a possible contribution to health disparity in vascular disease and cancer. *BMC Med.* 2011;9:2. doi 10.1186/1741-7015-9-2
- Westen A.A., Matai A.S., Laros J.F., Meiland H.C., Jasper M., de Leeuw W.J., de Knijff P., Sijen T. Tri-allelic SNP markers enable analysis of mixed and degraded DNA samples. *Forensic Sci Int Genet.* 2009;3(4):233-241. doi 10.1016/j.fsigen.2009.02.003
- Whitney A.R., Diehn M., Popper S.J., Alizadeh A.A., Boldrick J.C., Relman D.A., Brown P.O. Individuality and variation in gene expression patterns in human blood. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100(4):1896-1901. doi 10.1073/pnas.252784499
- Wolf M., Hubel C.A., Lam C., Sampson M., Ecker J.L., Ness R.B., Rajakumar A., Daftary A., Shakir A.S., Seely E.W., Roberts J.M., Sukhatme V.P., Karumanchi S.A., Thadhani R. Preeclampsia and future cardiovascular disease: potential role of altered angiogenesis and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12): 6239-6243. doi 10.1210/jc.2004-0548
- Yang H.C., Lin C.W., Chen C.W., Chen J.J. Applying genome-wide gene-based expression quantitative trait locus mapping to study population ancestry and pharmacogenetics. *BMC Genomics.* 2014; 15:319. doi 10.1186/1471-2164-15-319
- Yin L., Coelho S.G., Ebsen D., Smuda C., Mahns A., Miller S.A., Beer J.Z., Kolbe L., Hearing V.J. Epidermal gene expression and ethnic pigmentation variations among individuals of Asian, European and African ancestry. *Exp Dermatol.* 2014;23(10):731-735. doi 10.1111/exd.12518
- Zhang W., Duan S., Kistner E.O., Bleibel W.K., Huang R.S., Clark T.A., Chen T.X., Schweitzer A.C., Blume J.E., Cox N.J., Dolan M.E. Evaluation of genetic variation contributing to differences in gene expression between populations. *Am J Hum Genet.* 2008;82(3): 631-640. doi 10.1016/j.ajhg.2007.12.015

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 18.02.2025. После доработки 03.04.2025. Принята к публикации 04.04.2025.

doi 10.18699/vjgb-25-77

Полиморфизм митохондриальных геномов у восточнославянского населения Северо-Востока Сибири

Б.А. Малярчук , Г.А. Денисова , А.Н. Литвинов 

Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, Россия
 malbor@mail.ru

Аннотация. Информация о полиморфизме митохондриальной ДНК (мтДНК) на популяционном уровне вызывает большой интерес со стороны исследователей в области популяционной и этнической генетики, судебной медицины и криминалистики. В настоящей работе получены данные об изменчивости целых митохондриальных геномов у пришлового восточнославянского населения Северо-Востока Сибири (на примере Магаданской области), а также новые сведения об изменчивости мтДНК у жителей Магаданской области – русских ($N = 49$) и украинцев ($N = 15$) – по материнской линии, а также метисного происхождения – русских по материнской линии и коренных жителей (коряки, эвены, ительмены) по отцовской линии ($N = 4$). Кроме этого, для повышения информативности филогеографического анализа секвенированы митогеномы русских Новгородской, Калужской и Ярославской областей ($N = 15$). Результаты проведенного исследования показали, что митохондриальный генофонд пришлового восточнославянского населения Магаданской области характеризуется высоким уровнем генетического разнообразия. Результаты анализа генетической дифференциации популяций русского населения России по данным об изменчивости целых митохондриальных геномов свидетельствуют о низком уровне межпопуляционных различий ($F_{st} = 0.15 \%$, $P = 0.2$). По результатам многомерного шкалирования F_{st} -дистанций русские Магаданской области кластеризуются с русскими юго-западной части страны – популяциями Белгородской и Орловской областей. В генофонде русского населения Магаданской области преобладают гаплотипы мтДНК западноевразийского (включая европейское) происхождения. Доля гаплотипов восточноазиатского происхождения у русских невелика (4.8 %), однако часть из них (гаплогруппы F1b1 и Z1a1a), согласно результатам филогеографического анализа, длительное время эволюционировала в генофондах популяций Восточной Европы. Среди европейских по происхождению гаплотипов мтДНК у магаданских русских преобладают восточноевропейские варианты, а также у них высока доля гаплотипов мтДНК, специфичных для славян (19.4 %). В митохондриальных генофондах русских и украинцев Магаданской области обнаружены редкие гаплотипы, родственные материнским линиям императрицы Александры Федоровны Романовой (гаплогруппа H1af2) и князя Дмитрия, сына князя Александра Невского (гаплогруппа F1b1-a3a2a).

Ключевые слова: митохондриальный геном; генетический полиморфизм; молекулярная филогеография; восточные славяне; Северо-Восток Сибири

Для цитирования: Малярчук Б.А., Денисова Г.А., Литвинов А.Н. Полиморфизм митохондриальных геномов у восточнославянского населения Северо-Востока Сибири. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025; 29(5):704-710. doi 10.18699/vjgb-25-77

Mitochondrial genome polymorphism in the East Slavic population of Northeastern Siberia

B.A. Malyarchuk , G.A. Denisova , A.N. Litvinov 

Institute of Biological Problems of the North of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia
 malbor@mail.ru

Abstract. Data on mitochondrial DNA (mtDNA) polymorphism at the population level are of significant interest to researchers in the fields of population and ethnic genetics, forensic medicine, and forensic science. In the present study, we have obtained data on the variability of whole mitochondrial genomes in the immigrant East Slavic population of Northeastern Siberia (using the Magadan region as an example). The study yielded novel data concerning mtDNA variability in the Magadan region's inhabitants comprising maternal lineages of Russians ($N = 49$) and Ukrainians ($N = 15$), as well as individuals with a mixture of maternal and paternal ancestries, including Russians on the maternal side and indigenous populations (Koryaks, Evenes, and Itelmens) on the paternal side ($N = 4$). In addition, the mitogenomes of the Russian population from the Novgorod, Kaluga, and Yaroslavl regions ($N = 15$) were sequenced to enhance the power of the phylogeographic analysis. The results of the study demonstrated that the mitochondrial gene pool of the East Slavic immigrant population in the Magadan region is characterized by a high

level of diversity. The analysis of genetic differentiation of Russian populations within Russia, as measured by the variability of complete mitochondrial genomes, revealed a low level of interpopulation differences ($F_{st} = 0.15$, $P = 0.2$). The results of multidimensional scaling of F_{st} distances indicate that the Russians residing in the Magadan region are genetically similar to the Russian populations inhabiting the southwestern part of the country, specifically the Belgorod and Orel regions. The gene pool of the Russian population in the Magadan region is predominantly characterized by mtDNA haplotypes of West Eurasian (including European) origin. The prevalence of East Asian-derived haplotypes among the Russian population is relatively low, accounting for approximately 4.8 % of the total. However, certain East Asian-specific haplogroups, such as F1b1 and Z1a1a, have demonstrated a prolonged presence in the gene pools of Eastern European populations, as evidenced by phylogeographic analysis. Among the European mtDNA haplotypes of Russians from the Magadan region, Eastern European variants predominate, and they also have a high proportion of mtDNA haplotypes specific to Slavs (19.4 %). Furthermore, rare mtDNA haplotypes have been identified in the mitochondrial gene pools of Russians and Ukrainians residing in the Magadan region. These rare haplotypes are linked to the maternal lines of Empress Alexandra Fedorovna Romanova (haplogroup H1af2) and Prince Dmitry, son of Prince Alexander Nevsky (haplogroup F1b1-a3a2a).

Key words: mitochondrial genome; genetic polymorphism; molecular phylogeography; Eastern Slavs; Northeastern Siberia

For citation: Malyarchuk B.A., Denisova G.A., Litvinov A.N. Mitochondrial genome polymorphism in the East Slavic population of Northeastern Siberia. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(5):704-710. doi 10.18699/vjgb-25-77

Введение

Митохондриальная ДНК (мтДНК) наследуется по материнской линии без рекомбинаций и представляет тем самым очень информативную генетическую систему для исследования генетической истории популяций и реконструкции миграций. Интерес к изучению процессов формирования пришлого населения Сибири, имеющего восточноевропейское (преимущественно русское) происхождение, с помощью маркеров мтДНК возник еще на этапе первых популяционных исследований полиморфизма ДНК митохондрий в России (Лемза, Соколова, 1992; Мальярчук и др., 1994; Деренко, Мальярчук, 1996; Казаковцева и др., 1998). Эти и более поздние исследования (Gubina et al., 2014) показали, что пришлое население Сибири, как и ожидалось, характеризуется высоким разнообразием митохондриальных линий преимущественно европейского происхождения. Это обусловлено миграционными процессами, начатыми в XVI–XVII вв. в связи с освоением Сибири русскими землепроходцами и продолжившимися позже во времена капиталистического и социалистического развития российского общества.

Аналогично исследования полиморфизма мтДНК у русских староверов Сибири, обособившихся в середине XVII в., выявили, что генетическая структура староверов соответствует таковой для европейских популяций, включая русских, хотя частота восточноазиатского компонента в генофонде русских староверов несколько выше, чем у современных русских Новосибирской области (Gubina et al., 2014). Это может быть обусловлено более интенсивными брачными связями староверов с коренным населением Сибири на протяжении нескольких веков соседствования.

Между тем исследования полиморфизма мтДНК у русских старожилов – потомков русских служилых и промысловых людей, обосновавшихся на Крайнем Севере Восточной Сибири также с середины XVII в., продемонстрировали очень высокий вклад восточноазиатских гаплотипов (100 % у походчан и марковцев, 67 % у русскоустыинцев) в генофонды русских старожилов (Сукерник и др., 2010; Borisova et al., 2024). Очевидно, что это обусловлено особенностями истории формирования по-

пуляций русских старожилов, а именно брачными связями выходцев из Восточной Европы (казаков, купцов, промышленников) с коренными жителями, преимущественно юкагирского происхождения (Сукерник и др., 2010; Solovyev et al., 2023; Borisova et al., 2024).

Сходным образом организованы генетические структуры и современного коренного населения на Северо-Востоке Сибири. В генофондах коряков, эвенков и чукчей также наблюдается асимметрия по вкладу материнских (по мтДНК) и отцовских (по Y-хромосоме) линий европейского происхождения – отцовские линии такого рода резко преобладают над материнскими (Балановская и др., 2020; Агджоян и др., 2021; Derenko et al., 2023; Solovyev et al., 2023; Мальярчук, Деренко, 2024; Borisova et al., 2024). На территории Магаданской области в XVII–XVIII вв. также стали появляться первые поселения, основанные русскими землепроходцами и торговцами (Тауйск, Гижигинск, Ямск, Ола и другие поселки). Однако лишь начиная с 1930-х годов в регион направились сотни тысяч людей – главным образом в связи с хозяйственным освоением этого богатого региона Сибири. Таким образом, в Магаданской области стало складываться так называемое пришлое население, представленное в основном русскими (81.5 %) и украинцами (6.3 %) (по данным Росстата за 2010 г.). Доля коренного аборигенного населения составляет около 3 % от всего населения Магаданской области численностью 133 387 человек (по данным Росстата 2024 г.).

В настоящей работе представлены данные об изменчивости целых митохондриальных геномов у пришлого населения Магаданской области с целью филогеографической идентификации митохондриальных гаплотипов и исследования межпопуляционных взаимоотношений русского населения Российской Федерации.

Материалы и методы

Определены нуклеотидные последовательности целых митохондриальных геномов у русских по материнской линии жителей Магаданской области (г. Магадан и поселки Северо-Эвенского района; $N = 49$). Для проведения филогеографического анализа также секвенированы ми-

тохондриальные геномы жителей Магаданской области: 15 украинцев (по материнской линии) и 4 индивидумов метисного происхождения – русских по материнской линии и коренных жителей (коряки, эвены, ительмены) по отцовской линии (Приложение, табл. S1)¹.

Кроме этого, для повышения информативности филогеографического анализа секвенированы митогеномы русского населения Новгородской, Калужской и Ярославской областей ($N = 10, 3$ и 2 соответственно) (см. табл. S1). Для секвенирования целых молекул мтДНК использованы методы и подходы, описанные нами ранее (Деренко, Маларчук, 2010). Нуклеотидные последовательности митохондриальных геномов депонированы в GenBank (www.ncbi.nlm.nih.gov) под номерами PQ285752-PQ285800, PQ300111-PQ300129 и PQ283331-PQ283345.

Филогенетические взаимоотношения между нуклеотидными последовательностями мтДНК анализировали с помощью метода максимальной экономии, реализованного в пакете компьютерных программ mtPhyl v4.015 (<https://isogg.org/wiki/MtPhyl>). Полиморфизм длины участков мтДНК 16180-16193, 309-315 и 514-524, а также замену в нуклеотидной позиции 16519 при построении деревьев не учитывали. Для определения эволюционного возраста монофилетических кластеров мтДНК использовали заложенные в программе mtPhyl молекулярные часы, основанные на коррекции долговременной филогенетической скорости мутаций в мтДНК человека (одна нуклеотидная замена в целом митогеноме за 3624 года, или 1.665×10^{-8} замен на сайт в год) с учетом действия отрицательного отбора (Soares et al., 2009).

В работе использована филогенетическая классификация гаплогрупп мтДНК, предложенная разработчиками ресурса PhyloTree (www.phylotree.org). Кроме этого, применяли регулярно обновляемую классификацию вариантов мтДНК, представленную ресурсом YFull MTree (<https://www.yfull.com/mtree/>). Монофилетические кластеры мтДНК учитывались нами как этноспецифичные, если не менее 75 % гаплотипов мтДНК в кластере были характерны только для представителей определенной этнической группы (например, русские) или этнической общности (славяне). Для филогеографического анализа мтДНК использовали информацию об изменчивости целых митогеномов у представителей различных популяций человека, согласно данным GenBank, Logan DNA Project (<http://www.ianlogan.co.uk>), YFull MTree. По состоянию на конец 2024 г. в GenBank содержится более 61 000 митохондриальных геномов от представителей различных этнических групп мира (<https://www.mitomap.org/foswiki/bin/view/MITOMAP/GBFreqInfo>). Этническая принадлежность исследованных образцов установлена на основании сведений, представленных в базах данных.

Для проведения сравнительного анализа полногеномной изменчивости мтДНК на популяционном уровне задействовали опубликованные ранее данные для популяций русских европейской части страны (Malyarchuk et al., 2017). В выборку русского населения Магаданской области, кроме 49 новых последовательностей мтДНК, вошли

секвенированные ранее 13 митохондриальных геномов (см. табл. S1). Параметры генетического разнообразия в популяциях рассчитывали с помощью программ пакета DnaSP 5.10.01 (Librado, Rozas, 2009). Анализ молекулярной изменчивости (AMOVA, *Fst*-анализ), основанный на попарных нуклеотидных различиях между митогеномами, выполняли с помощью пакета программ Arlequin 3.5.1.2 (Excoffier, Lischer, 2010). Расположение популяций в двухмерном пространстве исследовали с применением метода многомерного шкалирования межпопуляционных *Fst*-различий, реализованного в пакете программ STATISTICA10 package (StatSoft Inc.).

Результаты и обсуждение

Межпопуляционные различия русского населения по данным об изменчивости целых митохондриальных геномов

Анализ изменчивости мтДНК показал, что исследованная выборка русского населения Магаданской области (49 новых и 13 ранее секвенированных митогеномов) на популяционном уровне не отличается от других выборок русского населения европейской части России по основным параметрам генетического разнообразия (табл. 1). По этим показателям русские Магаданской области занимают промежуточное положение среди популяций русских, для которых самые низкие значения среднего числа попарных нуклеотидных различий (k) наблюдаются у русских Псковской и Новгородской областей, а самые высокие – у русских Владимирской области. Параметр Tajima's D, используемый для тестирования нейтральности эволюции мтДНК в популяциях, у русских Магаданской области имеет значимо отрицательное значение, что характерно и для других европейских популяций, включая русских (Литвинов и др., 2020). Это свидетельствует о воздействии отрицательного отбора на изменчивость мтДНК.

Анализ *Fst*-различий между митохондриальными геномами русского населения показал отсутствие межпопуляционных различий ($Fst = 0.15 \%$, $P = 0.2$). При попарных сравнениях статистически значимые различия выявляются только между популяцией Владимирской области и северо-западными популяциями русского населения Псковской и Новгородской областей (табл. 2). Между тем по результатам многомерного шкалирования межпопуляционных *Fst*-различий видно, что выборка русского населения Магаданской области группируется с юго-западными популяциями Белгородской и Орловской областей и значительно удалена, как и остальные русские популяции, от русских Владимирской области (рис. 1).

Филогеографический анализ гаплотипов мтДНК пришлого восточнославянского населения Магаданской области

Генофонд русского населения Магаданской области представлен главным образом гаплогруппами мтДНК западноевразийского происхождения (95.2 %) (см. табл. S1). Наиболее частыми являются гаплогруппы H (37.1 %), T (16.1 %), U (14.5 %), J (6.5 %), HV (4.8 %). Сходные спектры митохондриальных гаплогрупп характерны и

¹ Табл. S1 и рис. S1 Приложения см. по адресу:
<https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2025-29/appx23.xlsx>

Таблица 1. Генетические параметры в популяциях русского населения по данным об изменчивости целых митохондриальных геномов

Популяция	<i>N</i>	<i>n</i>	<i>s</i>	<i>h</i>	π	<i>k</i>	Tajima's D (<i>p</i> -value)
Магадан ¹	62	61	416	0.999 ± 0.003	0.0018 ± 0.0009	30.24	-2.39 (< 0.01)
Белгород ²	64	64	437	1.0 ± 0.003	0.0018 ± 0.0009	30.18	-2.39 (< 0.01)
Орел ²	48	48	311	1.0 ± 0.004	0.0017 ± 0.0009	28.44	-2.18 (< 0.01)
Владимир ²	73	71	433	0.999 ± 0.002	0.0019 ± 0.0009	31.38	-2.27 (< 0.01)
Тула ²	59	59	418	1.0 ± 0.003	0.0018 ± 0.0009	29.38	-2.41 (< 0.01)
Псков ²	68	66	368	0.999 ± 0.003	0.0016 ± 0.0008	26.88	-2.29 (< 0.01)
Великий Новгород ²	64	63	404	1.0 ± 0.003	0.0017 ± 0.0009	27.99	-2.41 (< 0.01)
Русские в целом ¹	438	419	1224	0.9997 ± 0.0002	0.0018 ± 0.0009	29.19	-2.59 (< 0.001)

Примечание. *N* – размер выборки; *n* – количество гаплотипов; *s* – количество полиморфных сайтов; *h* – гаплотипическое разнообразие; π – нуклеотидное разнообразие; *k* – среднее число попарных нуклеотидных различий.

Ссылки: ¹ настоящая работа; ² Malyarchuk et al., 2017.

Таблица 2. *Fst*-различия между популяциями русского населения по данным об изменчивости нуклеотидных последовательностей целых митогеномов

Популяция	Белгород	Орел	Владимир	Тула	Псков	Великий Новгород
Белгород	0					
Орел	0	0				
Владимир	0.0048	0.0025	0			
Тула	0.0007	0	0.0085	0		
Псков	0	0	0.0115*	0.0043	0	
Великий Новгород	0	0	0.0093*	0.0026	0	0
Магадан	0.0005	0	0	0.0039	0.0013	0

Примечание. Значения *Fst* основаны на попарных нуклеотидных различиях между гаплотипами мтДНК и показаны под диагональю.

* Статистически значимые различия (*P* < 0.05).

для других популяций русского населения Восточной Европы (Morozova et al., 2012; Kushniarevich et al., 2015; Malyarchuk et al., 2017).

По результатам филогенетического анализа, в исследованной выборке русского населения Магаданской области (*N* = 62) зарегистрировано 62 гаплотипа мтДНК, т. е. идентичных гаплотипов не обнаружено. Филогеографический анализ показал, что гаплотипы мтДНК, выявленные у русских Магаданской области, распространены в основном у населения Европы (см. табл. S1, рис. S1). Лишь три гаплотипа относятся к гаплогруппам, распространенным в Западной Азии (гаплогруппы H-7630-11113-12172, R0a1a5 и M5a1b и, соответственно, образцы 10_R, 2_R и 44_R), и два гаплотипа остались неидентифицированными по происхождению. Примерно четверть магаданской выборки (25.8 %) составляют гаплотипы мтДНК, распространенные у населения Восточной Европы. Почти 20 % гаплотипов русских Магаданской области относятся к подгруппам мтДНК, распространенным преимущественно среди славян (гаплогруппы HV-15617, HV6a1, H1b2g, H13a2b, U4d2b, U5a1a1h, U5a2b1g, U5a2a1o, K1c1e, K2b1, J1c3a1, V7a) (см. рис. S1). Ряд образцов (11.3 %) попадает в гаплогруппы, обнаруженные пока в основном среди русского населения (H5a1a, J1c4b1, I1a1c-10454, W1c-10086-12136, R1a1a1, F1b1-a3a2a). Частота прибалтийско-финского компонента (H1n4, H49, U5b1b1a, Z1a1a) составила 8.1 %.

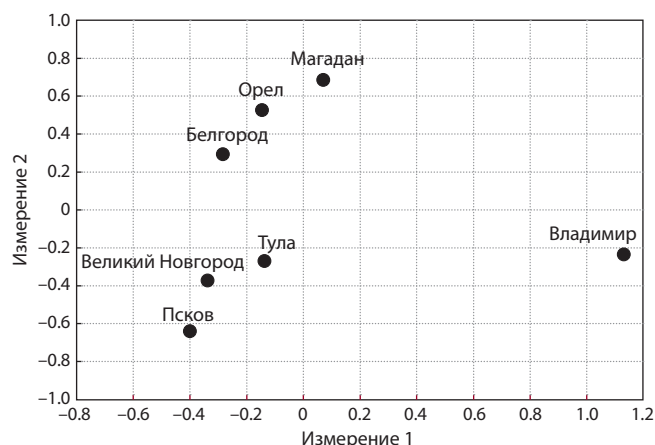


Рис. 1. Результаты многомерного шкалирования межпопуляционных *Fst*-значений, основанных на попарных нуклеотидных различиях между последовательностями целых митохондриальных геномов из различных популяций русского населения. Величина стресса равна 0.00003.

Три гаплотипа мтДНК, выявленные у русских Магаданской области, относятся к гаплогруппам восточноазиатского происхождения: F1b1, Z1a1a и N9a2a2. Однако, как показал филогеографический анализ, только гаплогруппа N9a2a2 имеет исключительно восточноазиат-

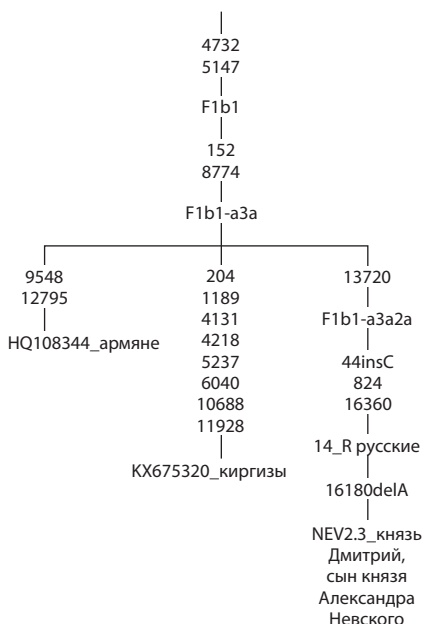


Рис. 2. Филогенетическое дерево мтДНК гаплогруппы F1b1-a3a.

На ветвях отмечены нуклеотидные позиции, в которых произошли транзиции. 16180delA означает делецию А в позиции 16180. Указаны также номера образцов в GenBank и этническая принадлежность.

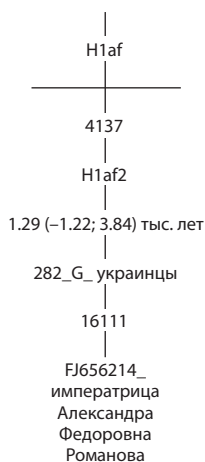


Рис. 3. Филогенетическое дерево мтДНК гаплогруппы H1af.

На ветвях отмечены нуклеотидные позиции, в которых произошли транзиции, а также указан эволюционный возраст подгруппы H1af2.

ское распространение, поскольку она обнаружена только у японцев (см. рис. S1). Гаплотип, относящийся к гаплогруппе Z1a1a, маркирует собой, вероятнее всего, участие финно-угорских племен в этногенезе русских (Lunkina et al., 2004). Эта гаплогруппа мтДНК характерна для населения Северо-Восточной Европы (особенно

Фенноскандии), и предполагается, что она появилась в генофонде саамов и финнов с востока из Волго-Уральского региона примерно 3 тыс. лет тому назад (Tambets et al., 2004; Ingman, Gyllensten, 2007). F1b1-гаплотип, обнаруженный у русских Магаданской области, интересен тем, что он относится (согласно классификации ресурса YFull MTtree) к подгруппе F1b1-a3a2a, распространенной только среди современного русского населения Курской, Белгородской и Брянской областей (см. табл. S1). Филогенетический анализ показал, что этот гаплотип почти идентичен (за исключением делеции в позиции 16180) F1b1-гаплотипу, найденному у князя Дмитрия, сына князя Александра Невского, и имеющему, возможно, половецкое происхождение (Жур и др., 2023) (рис. 2).

Филогеографический анализ 15 митогеномов украинского происхождения также продемонстрировал, что выявленные гаплотипы мтДНК распространены преимущественно в европейских популяциях (см. табл. S1). Три гаплотипа принадлежат к славяно-специфичным гаплогруппам мтДНК (H6c1, H1u5a2, HV9b1a1), один гаплотип относится к гаплогруппе U5b1b1a1d, распространенной преимущественно среди финнов. В украинской выборке Магаданской области обнаружен также гаплотип, принадлежащий к редкой гаплогруппе H1af2, которая известна тем, что к ней относится материнская линия, выявленная у императрицы Александры Федоровны Романовой (рис. 3).

В базе данных GenBank отсутствуют другие (кроме «царской») H1af2-последовательности, несмотря на большой объем базы данных (более 61 000 митогеномов различной этнической принадлежности), а в базе данных YFull MTtree представлены дополнительные H1af2-образцы YF129594 и YF109892, но по ним недоступна как информация об этническом происхождении, так и сами нуклеотидные последовательности. Проведенное нами исследование позволило обнаружить H1af2-гаплотип, родственник гаплотипу русской царицы, у индивидуума украинского происхождения, а эволюционный возраст подгруппы H1af2 составил примерно 1.3 тыс. лет. По данным YFull MTtree, возраст этой гаплогруппы несколько больше – 3.2 тыс. лет. Согласно генеалогическим данным, материнская линия русской царицы (и королевы Великобритании Виктории соответственно) имеет западноевропейское (по всей видимости, французское) происхождение.

Филогеографический анализ индивидуумов смешанного происхождения показал, что гаплотипы двух человек (коряков по отцовской линии) относятся к гаплогруппам, распространенным преимущественно среди финнов (K1c1 и U5b1b1a). Два других гаплотипа мтДНК принадлежат к гаплогруппам, по которым пока трудно идентифицировать более локальное происхождение; оба эти гаплотипа, J2b1a11 и U5a1a1a, распространены в европейских популяциях.

Заключение

Результаты исследования показали, что митохондриальный генофонд прошлого восточнославянского населения Северо-Востока Сибири (на примере жителей Магаданской области) характеризуется высоким уровнем разнообразия. Вместе с тем генетическая дифференциация популяций русского населения России, по данным анализа изменчивости целых митохондриальных геномов, очень низка, что свидетельствует о высоком уровне сходства гаплотипов мтДНК, распространенных в различных популяциях русских. Митохондриальный генофонд русского населения Магаданской области существенно не отличается от генофондов других популяций русских европейской части страны, а по результатам многомерного шкалирования *Fst*-дистанций, магаданские русские кластеризуются с русскими популяциями юго-западной части страны – Белгородской и Орловской областей. Этим современное население Северо-Востока Сибири отличается от популяций русских старожитов, сформировавшихся на Крайнем Севере Восточной Сибири с середины XVII в. Русские старожилы характеризуются очень высоким вкладом восточноазиатских (преимущественно юкагирских) гаплотипов мтДНК (Сукерник и др., 2010; Borisova et al., 2024). По результатам анализа полиморфизма Y-хромосомы и аутосомных локусов, европейские варианты полиморфизма, сохранившиеся в этих популяциях (наряду с русским языком и культурой), своим происхождением связаны главным образом с населением

Северо-Восточной Европы, что свидетельствует в пользу «поморской» гипотезы происхождения русских старожилов арктического побережья (Solovyev et al., 2023).

В генофонде русских и украинских по материнской линии жителей Магаданской области преобладают гаплотипы мтДНК европейского происхождения. Доля гаплотипов восточноазиатского происхождения у русских невелика (4.8 %), а при более детальном рассмотрении с помощью филогеографического анализа оказалось, что F1b1- и Z1a1a-гаплотипы, хотя и имели изначально восточноазиатское происхождение, длительное время эволюционировали в генофондах восточноевропейских популяций. Среди европейских по происхождению гаплотипов мтДНК у русских Магаданской области преобладают восточноевропейские варианты, а также у них высока доля гаплотипов мтДНК, специфичных для славян (19.4 %). Ранее столь высокие частоты славяно-специфичных линий мтДНК были обнаружены только у украинцев – 23.6 % (Malyarchuk, Derenko, 2023).

Также интересны и перспективны в плане дальнейших исследований находки в митохондриальных генофондах современных русских и украинцев редких гаплотипов, родственных материнским линиям императрицы Александры Федоровны Романовой и князя Дмитрия, сына князя Александра Невского.

Список литературы / References

- Агджоян А.Т., Богунова А.А., Каменщикова Е.Н., Запорожченко В.В., Богунов Ю.В., Балановский О.П., Балановская Е.В. Генетический портрет чукчей Камчатки (по развернутой панели маркеров Y-хромосомы). *Вестник Московского университета. Серия XXIII: Антропология*. 2021;1:80-92. doi 10.32521/2074-8132.2021.1.080-092
- [Agdzhoyan A.T., Bogunova A.A., Kamenshchikova E.N., Zaporozhchenko V.V., Bogunov Y.V., Balanovsky O.P., Balanovska E.V. The Chukchi of Kamchatka: a genetic portrait based on the wide array of Y-chromosome markers. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seria XXIII. Antropologia = Moscow University Anthropology Bulletin*. 2021;1:80-92. doi 10.32521/2074-8132.2021.1.080-092 (in Russian)]
- Балановская Е.В., Богунов Ю.В., Богунова А.А., Каменщикова Е.Н., Пылев В.Ю., Бычковская Л.С., Балановский О.П., Лавряшина М.Б. Демографический портрет коряков севера Камчатки. *Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология*. 2020;4:111-122. doi 10.32521/2074-8132.2020.4.111-122
- [Balanovska E.V., Bogunov Y.V., Bogunova A.A., Kamenshchikova E.N., Pylev V.Y., Bychkovskaya L.S., Balanovsky O.P., Lavryashina M.B. Demographic portrait of Koryaks from Northern Kamchatka. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seria XXIII. Antropologia = Moscow University Anthropology Bulletin*. 2020;4:111-122. doi 10.32521/2074-8132.2020.4.111-122 (in Russian)]
- Деренко М.В., Мальярчук Б.А. Сравнительный анализ ПДРФ митохондриальной ДНК в популяциях восточных славян России. *Генетика*. 1996;32(6):815-821
- [Derenko M.V., Malyarchuk B.A. Comparative analysis of RFLP of mitochondrial DNA from Eastern Slavic populations in Russia. *Genetika*. 1996;32(6):815-821 (in Russian)]
- Деренко М.В., Мальярчук Б.А. Молекулярная филогеография населения Северной Евразии по данным об изменчивости митохондриальной ДНК. Магадан: СВНЦ ДВО РАН, 2010
- [Derenko M.V., Malyarchuk B.A. Molecular Phylogeography of Populations of Northern Eurasia Based on Mitochondrial DNA Variability Data. Magadan: NESCF FEB RAS, 2010 (in Russian)]

- Жур К.В., Шарко Ф.С., Седов В.В., Добровольская М.В., Волков В.Г., Максимов Н.Г., Сеславин А.Н., Макаров Н.А., Прокхорчук Е.Б. Рюриковичи: первый опыт реконструкции генетического облика правящего рода средневековой Руси по данным палеогеномики. *Acta Naturae*. 2023;15(3):50-65. doi 10.32607/actanaturae.23425
- [Zhur K.V., Sharco F.S., Sedov V.V., Dobrovolskaya M.V., Volkov V.G., Maksimov N.G., Seslavine A.N., Makarov N.A., Prokhorchouk E.B. The Rurikids: the first experience of reconstructing the genetic portrait of the ruling family of Medieval Rus' based on paleogenomic data. *Acta Naturae*. 2023;15(3):50-65. doi 10.32607/actanaturae.23425]
- Казакотцева М.А., Воевода М.И., Бабенко В.Н., Осипова Л.П. Полиморфизм рестрикционных сайтов контрольного региона митохондриальной ДНК в популяциях русских староверов и прошлого славянского населения Севера Сибири. *Генетика*. 1998;34(4):544-550
- [Kazakovtseva M.A., Voevoda M.I., Babenko V.N., Osipova L.P. Restriction-site polymorphism of the mitochondrial DNA control region in populations of Russian Old Believers and migrant Slavic populations in Northern Siberia. *Russ J Genet*. 1998;34(4):439-444]
- Лемза С.В., Соколова О.В. Рестрикционный полиморфизм митохондриальной ДНК среди русского населения Западной Сибири. *Генетика*. 1992;28(5):136-140
- [Lemza S.V., Sokolova O.V. Restriction polymorphism of mitochondrial DNA among the Russian population of Western Siberia. *Genetika = Genetics (Moscow)*. 1992;28(5):136-140 (in Russian)]
- Литвинов А.Н., Мальярчук Б.А., Деренко М.В. Характер молекулярной эволюции митохондриальных геномов русского населения Восточной Европы. *Вестник СВНЦ ДВО РАН*. 2020;2:107-113. doi 10.34078/1814-0998-2020-2-107-113
- [Litvinov A.N., Malyarchuk B.A., Derenko M.V. The nature of the molecular evolution of the mitochondrial genomes of the Russian population of East Europe. *Vestnik Severo-Vostochnogo Nauchnogo Centra DVO RAN = The Bulletin of the North-East Scientific Center FEB RAS*. 2020;2:107-113. doi 10.34078/1814-0998-2020-2-107-113 (in Russian)]
- Мальярчук Б.А., Деренко М.В. Генетическая история коряков и эвенов Магаданской области по данным о полиморфизме Y-хромосомы. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(1):90-97. doi 10.18699/vjgb-24-11
- [Malyarchuk B.A., Derenko M.V. Genetic history of the Koryaks and Evens of the Magadan region based on Y-chromosome polymorphism data. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektii = Vavilov J Genet Breed*. 2024;28(1):90-97. doi 10.18699/vjgb-24-11]
- Мальярчук Б.А., Лапинский А.Г., Балмышева Н.П., Буторина О.Т., Соловеченчук Л.Л. ПДРФ митохондриальной ДНК у жителей г. Магадана. *Генетика*. 1994;30(1):112-114
- [Malyarchuk B.A., Lapinsky A.G., Balmysheva N.P., Butorina O.T., Solovenchuk L.L. RFLP of mitochondrial DNA in the population of Magadan city. *Genetika = Genetics (Moscow)*. 1994;30(1):112-114 (in Russian)]
- Сукерник Р.И., Володько Н.В., Мазунин И.О., Ельцов Н.П., Стариковская Е.Б. Генетическая история русских старожилов полярного севера Восточной Сибири по результатам анализа изменчивости мтДНК. *Генетика*. 2010;46(11):1571-1579
- [Sukernik R.I., Volod'ko N.V., Mazunin I.O., Eltsov N.P., Starikovskaya E.B. The genetic history of Russian old settlers of polar north-eastern Siberia. *Russ J Genet*. 2010;46(11):1386-1394. doi 10.1134/S1022795410110153]
- Borisova T.V., Solovyev A.V., Romanov G.P., Teryutin F.M., Pshenikova V.G., Barashkov N.A., Fedorova S.A. Analysis of the mitochondrial gene pool structure of Russian old-settlers of the Arctic coast of Yakutia from village Russkoye Usty'e. *Russ J Genet*. 2024;60(11):1538-1547. doi 10.1134/S1022795424071096
- Derenko M., Denisova G., Litvinov A., Dambueva I., Malyarchuk B. Mitogenomics of the Koryaks and Evens of the northern coast of the Sea of Okhotsk. *J Hum Genet*. 2023;68(10):705-712. doi 10.1038/s10038-023-01173-x

- Excoffier L., Lischer H.E. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol Ecol Resour.* 2010;10(3):564-567. doi 10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x
- Gubina M.A., Babenko V.N., Damba L.D., Ponomareva M.N., Konovalova N.A., Voevoda M.I. Polymorphism of mitochondrial DNA in Old Believers from Siberia. *Russ J Genet.* 2014;50(6):638-652. doi 10.1134/S1022795414060040
- Ingman M., Gyllensten U. A recent genetic link between Sami and the Volga-Ural region of Russia. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:115-120. doi 10.1038/sj.ejhg.5201712
- Kushniarevich A., Utevska O., Chuhryaeva M., Agdzhoyan A., Dibirova K., Uktveryte I., Möls M., ... Balanovska E., Metspalu M., Kivisild T., Villems R., Balanovsky O. Genetic heritage of the Balto-Slavic speaking populations: a synthesis of autosomal, mitochondrial and Y-chromosomal data. *PLoS One.* 2015;10(9):e0135820. doi 10.1371/journal.pone.0135820
- Librado P., Rozas J. DnaSP v5: a software for comprehensive analysis of DNA polymorphism data. *Bioinformatics.* 2009;25(11):1451-1452. doi 10.1093/bioinformatics/btp187
- Lunkina A.V., Denisova G.A., Derenko M.V., Malyarchuk B.A. Mitochondrial DNA variation in two Russian populations from Novgorod oblast. *Russ J Genet.* 2004;40(7):795-799. doi 10.1023/B:RUGE.0000036530.09850.70
- Malyarchuk B.A., Derenko M.V. Mitochondrial gene pool of Ukrainians in the context of variability of whole mitogenomes in Slavic peoples. *Russ J Genet.* 2023;59(1):88-96. doi 10.1134/S1022795423010088
- Malyarchuk B., Litvinov A., Derenko M., Skonieczna K., Grzybowski T., Grosheva A., Shneider Y., Rychkov S., Zhukova O. Mitogenomic diversity in Russians and Poles. *Forensic Sci Int Genet.* 2017;30:51-56. doi 10.1016/j.fsigen.2017.06.003
- Morozova I., Evsyukov A., Kon'kov A., Grosheva A., Zhukova O., Rychkov S. Russian ethnic history inferred from mitochondrial DNA diversity. *Am J Phys Anthropol.* 2012;147(3):341-351. doi 10.1002/ajpa.21649
- Soares P., Ermini L., Thomson N., Mormina M., Rito T., Röhl A., Salas A., Oppenheimer S., Macaulay V., Richards M.B. Correcting for purifying selection: an improved human mitochondrial molecular clock. *Am J Hum Genet.* 2009;84(6):740-759. doi 10.1016/j.ajhg.2009.05.001
- Solovyev A.V., Borisova T.V., Romanov G.P., Teryutin F.M., Pshenikova V.G., Nikitina S.E., Alekseev A.N., Barashkov N.A., Fedorova S.A. Genetic history of Russian Old-Settlers of the Arctic coast of Yakutia from the settlement of Russkoye Ust'ye inferred from Y chromosome data and genome-wide analysis. *Russ J Genet.* 2023; 59(9):949-955. doi 10.1134/S1022795423090119
- Tambets K., Rootsi S., Kivisild T., Help H., Serk P., Loogväli E.L., Tolk H.V., ... Ferák V., Füredi S., Komel R., Beckman L., Villems R. The western and eastern roots of the Saami – the story of genetic “outliers” told by mitochondrial DNA and Y chromosomes. *Am J Hum Genet.* 2004;74(4):661-682. doi 10.1086/383203

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 15.01.2025. После доработки 24.02.2025. Принята к публикации 25.02.2025.

doi 10.18699/vjgb-25-78

Особенности генофондов лесных и тундровых ненцев по гаплогруппам Y-хромосомы

В.Н. Харьков , Л.В. Валихова¹, Д.С. Адамов², А.А. Зарубин , И.Ю. Хитринская , В.А. Степанов 

¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

² Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

 vladimir.kharkov@medgenetics.ru

Аннотация. Исследованы лесные и тундровые ненцы из различных районов Ямало-Ненецкого автономного округа по маркерам Y-хромосомы. Представлены результаты генетической структуры ненецких родов по 44 STR-маркерам Y-хромосомы с учетом их принадлежности к субэтносам (тундровые и лесные ненцы), а также к фратриям Харючи («настоящие ненцы») и Вануйто («иноплеменники»). Количество ненцев ($N = 606$) делится на тундровых ($N = 536$) и лесных ($N = 70$). Для родов, принадлежащих к фратрии Харючи, специфична сублиния N1a2b1b1a~B170, а для родов фратрии Вануйто – N1a2b1b1b-B172. У большинства родов, относящихся к субэтносу лесных ненцев, присутствует гаплогруппа N1a2b1-B478. Все мужчины рода Пяк, доминирующего у лесных ненцев, принадлежат к специфичной гаплогруппе N1a1a1a2a1c1~. Результаты работы свидетельствуют о том, что родовые объединения ненцев, как правило, имеют общего предка по мужской линии, для них характерен недавний эффект основателя. Каждый ненецкий род имеет свой специфичный кластер гаплотипов, равноудаленных друг от друга. Структура гаплотипов и гаплогрупп Y-хромосомы в составе ненецкого генофонда демонстрирует наследие ненцев от хантов и энцев. Для многих образцов из этих выборок показаны индивидуальные редкие гаплотипы, которые отсутствуют в базах данных и значительно отличаются от других гаплотипов, обнаруженных в этих популяциях. Они относятся к различным редким ветвям гаплогрупп Y-хромосомы, обнаруженным только в этих выборках. Часть образцов формирует отдельные варианты гаплотипов, которые не были описаны ранее, и позволяет более подробно охарактеризовать филогению этих линий. Лесные и тундровые ненцы существенно различаются по составу гаплогрупп, что полностью соответствует данным этнологов и лингвистов о происхождении этих популяций. У лесных ненцев преобладают гаплогруппа N1a1a1a1a2a1c1~Y13850, Y13852, Y28540 CTS9108 (xY24219,Y24375) и с небольшой частотой гаплогруппа N1a2b1-B478, Z35080, Z35081, Z35082, Z35083, Z35084 (xH169). У тундровых ненцев доминируют три гаплогруппы, N1a2b1b1a~B170 (xZ35104), N1a1a1a1a2a1c1~Y13850, Y13852, Y13138, RH3340 (xY24219,Y24365) и N1a2b1b1b-B172, Z35108.

Ключевые слова: генофонд; популяции человека; генетическое разнообразие; Y-хромосома; ненцы

Для цитирования: Харьков В.Н., Валихова Л.В., Адамов Д.С., Зарубин А.А., Хитринская И.Ю., Степанов В.А. Особенности генофондов лесных и тундровых ненцев по гаплогруппам Y-хромосомы. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(5):711-721. doi 10.18699/vjgb-25-78

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-64-00060, <https://rscf.ru/project/22-64-00060/>

The Forest and Tundra Nenets: differences in Y-chromosome haplogroups

V.N. Kharkov , L.V. Valikhova¹, D.S. Adamov², A.A. Zarubin , I.Yu. Khitrinskaya , V.A. Stepanov 

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

² Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

 vladimir.kharkov@medgenetics.ru

Abstract. The Forest and Tundra Nenets in different areas of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug were studied using Y-chromosome markers. The results of analyzing the genetic structure of Nenets clans using 44 STR markers of the Y chromosome are presented, taking into account their presence in subethnoses (Tundra and Forest Nenets), as well as to the Kharyuchi ("true Nenets") and Vanuuto ("foreigners") phratries. The number of the Nenets ($N = 606$) includes the Tundra ($N = 536$) and Forest ($N = 70$) Nenets. Sublineage N1a2b1b1a~B170 is specific for the clans in the Kharyuchi phratry, and sublineage N1a2b1b1b-B172, for the clans in the Vanuuto phratry. Most Forest Nenets clans have haplogroup N1a2b1-B478. All males of the Pyak clan, which is prevalent in the Forest Nenets, have a specific haplogroup, N1a1a1a1a2a1c1~. The results of the study suggest that the Nenets clan associations typi-

cally have a common ancestor in the male line and are characterized by a recent founder effect. Each Nenets clan has its own specific cluster of haplotypes, equidistant from each other. The structure of Y-chromosome haplotypes and haplogroups in the Nenets gene pool includes the Nenets heritage from the Khanty and Enets. Many samples from these sample sets were shown to have rare haplotypes that were absent from the baseline data and to differ significantly from the other haplotypes found in the populations. They belong to various rare branches of the Y-chromosome haplogroups found only in these sample sets. Some samples form haplotype variants that have not been described previously and allow us to characterize the phylogeny of these lineages in more detail. The Forest and Tundra Nenets differ greatly in the composition of haplogroups, which is fully consistent with ethnological and linguistic data on the origin of these populations. The predominant haplogroups are N1a1a1a1a2a1c1~Y13850, Y13852, Y28540 CT59108 (xY24219, Y24375) and N1a2b1-B478, Z35080, Z35081, Z35082, Z35083, Z35084 (xB169) in the Forest Nenets, and N1a2b1b1a~B170 (xZ35104), N1a1a1a1a2a1c~Y13850, Y13852, Y13138, PH3340 (xY24219, Y24365) and N1a2b1b1b-B172, Z35108 in the Tundra Nenets.

Key words: gene pool; human populations; genetic diversity; Y chromosome; Nenets

For citation: Kharkov V.N., Valikhova L.V., Adamov D.S., Zarubin A.A., Khitrinskaya I.Yu., Stepanov V.A. The Forest and Tundra Nenets: differences in Y-chromosome haplogroups. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov J Genet Breed*. 2025;29(5):711-721. doi 10.18699/vjgb-25-78

Введение

Ненцы – коренной народ северных территорий Западной Сибири и восточно-европейской части Приуралья. По данным Всероссийской переписи 2021 г. их насчитывалось 49 646 человек. Они делятся на европейских и сибирских. Европейские ненцы проживают в Ненецком автономном округе Архангельской области, сибирские – в Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО) Тюменской области и Долгано-Ненецком Таймырском муниципальном районе Красноярского края. Очень небольшая часть ненцев проживает в Ханты-Мансийском автономном округе, в Мурманской области и Республике Коми. Вместе с энецким, нганасанским и селькупским языками ненецкий язык входит в самодийскую группу уральской языковой семьи. По антропологическим признакам ненцы относятся к монголоидам.

Ненцы делятся на лесных, живущих в районе рек Таз и Пур Пуровского района ЯНАО, и тундровых, населяющих северное Приобье Ямальского, Тазовского и Надымского районов. Численность лесных ненцев очень небольшая и составляет примерно 1500 человек. По имеющимся данным, лесные ненцы сохранили архаичные черты ненецкой общности. В фенотипе лесных ненцев ярче выражен монголоидный компонент: меньше развита борода, наличие эпикантуса, более плоское лицо, ниже переносье, но при этом эти признаки сочетаются с признаками европеоидов: светлоглазость, поднятый кончик носа и основание носа. Узкий нос сближает лесных ненцев с тунгусо-маньчжурскими народностями Сибири и юкагирами, типологически сходными между собой. Исходя из этих данных, некоторые антропологи предполагают, что именно родственные юкагирам аборигенные племена были предшественниками самодийцев на современной территории, заселенной ненцами (Алексеева и др., 1972).

Самодийские языки делятся на две группы: северосамодийские (ненецкий, энецкий, нганасанский) и южносамодийские (селькупский и языки саянского нагорья) (Майтинская, 1966). Внутри ненецкого языка выделяются два диалекта: тундровый, на котором говорят 95 % ненцев, и лесной. Тундровый диалект, в свою очередь, подразделяется на три говора: западный, восточный и большеземельский, который лег в основу литературного ненецкого языка (Терещенко, 1956; Хомич, 1976). Лесной

диалект используется у ненцев, населяющих таежную зону. Понимание между ненцами, владеющими тундровым и лесным диалектом, очень затруднено, так как в двух диалектах имеются значительные различия в области фонетики. Некоторые особенности фонетики тундрового диалекта могут быть связаны с сохранением этих звуков из уральского праязыка или они появились вторично, благодаря языку аборигенов, проживающих на тундровых территориях. В пользу второго варианта свидетельствует то, что подобные звуки встречаются также в языках чукчей, коряков, эскимосов (UNESCO, 2010).

Такая значительная разница в двух ненецких диалектах по фонетическим, лексическим и морфологическим особенностям может быть объяснена более тесной связью лесных ненцев с представителями энецкого, нганасанского диалектов, а также некоторые особенности диалекта лесных ненцев сближают его с хантыйским языком. Это еще раз подтверждает, что лесные ненцы – более ранняя автохтонная группа ненцев.

Родовая структура ненцев хорошо изучена антропологами и этнографами (Волжанина, 2017). Браки у ненцев всегда были строго экзогамными. У тундровых ненцев роды объединялись в две фратрии. Первая из них – Харючи («настоящие ненцы»), в которую вошли все роды самодийского происхождения. Вторая фратрия – Вануйто («иноплеменники»), состоящая из родов, восходящих к коренному населению этих территорий, а также включенных в нее родов энецкого и хантыйского происхождения (Хомич, 1976).

Различия по составу и частотам гаплогрупп Y-хромосомы между этими двумя фратриями показаны в нашей предыдущей статье (Харьков и др., 2021), в которой выявлены особенности частот гаплогрупп между двумя ненецкими фратриями и родами тундровых ненцев, которые имели происхождение от самодийцев, энецов и хантов.

Задачи данной статьи – увеличение выборки тундровых ненцев и их сравнение с новыми выборками лесных ненцев по гаплогруппам Y-хромосомы.

Изучение структуры генофондов популяций человека – одно из ключевых направлений современной генетики. В последние годы произошел настоящий прорыв в популяционной генетике, связанный с широким внедрением методов секвенирования, как для полногеномного

генотипирования образцов, так и для поиска новых информативных SNP-маркеров в различных гаплогруппах Y-хромосомы. Это позволяет анализировать различия генофондов тундровых и лесных ненцев ЯНАО, помимо этнического и субэтнического уровня, также на уровне родов. Если два человека принадлежат к разным гаплогруппам, между ними не может быть родства по мужской линии. Генетическое родство определяется по схожести других показателей – гаплотипов с увеличением числа YSTR для более подробной детализации различий между ними.

Основной проблемой до недавнего времени оставался дефицит информативных SNP-маркеров для детального анализа филогенетической структуры и происхождения различных гаплогрупп. Новые базовые и терминальные SNP Y-хромосомы извлекаются из данных полных геномов для более детального анализа разделения специфичных линий этих гаплогрупп. Количество SNP, обнаруженных за последние годы, достигает многих тысяч. Многие SNP подтверждены на ограниченном наборе образцов, и данные о частотах определяемых ими сублиний в реальных этнических группах отсутствуют или являются весьма приблизительными в силу нерепрезентативности исследованных выборок.

Подробный анализ гаплогрупп на основе генотипирования SNP и STR Y-хромосомы – один из самых эффективных методов изучения генетического разнообразия популяций человека. Он позволяет более точно реконструировать происхождение отдельных сублиний внутри гаплогрупп, рассчитывать их возраст и эффекты основателя, а также описывать демографический рост популяций и филогению конкретных вариантов всех гаплогрупп Y-хромосомы. Данный метод обеспечивает более высокий уровень географической дифференциации среди вариантов Y-хромосомы по сравнению с митохондриальной ДНК (мтДНК) и аутосомами. Эти данные могут быть использованы для изучения миграционных событий и истории этнических групп (Underhill et al., 2000; Адамов и др., 2024; Adamov, Fedorova, 2024). Для ДНК-маркеров Y-хромосомы показан самый высокий уровень генетической дифференциации между популяциями по сравнению с любыми другими генетическими системами.

Целью этого исследования стал комплексный анализ частот гаплогрупп и различий по гаплотипам Y-хромосомы в популяциях лесных и тундровых ненцев. Для решения вопросов различий между ними определена структура азиатских гаплогрупп N1a1 и N1a2 и получены данные по YSTR для уточнения возраста и взаимосвязи между различными ветвями этих гаплогрупп.

Материалы и методы

Материал исследования составили образцы ДНК мужчин из различных популяций тундровых ($N = 536$) и лесных ненцев ($N = 70$). За последние несколько лет нами была увеличена численность выборки лесных и тундровых ненцев, которая включила в их состав дополнительные небольшие по численности роды, не входившие в популяционную выборку, которая была опубликована в прошлой статье (Харьков и др., 2021). Увеличение количества образцов для различных популяционных выборок

коренного населения России вносит существенный вклад в изучение особенностей специфики их генофондов по Y-хромосомным гаплогруппам. Образцы тундровых ненцев были собраны в поселках Тазовский, Антипаюта, Гыда, Самбург, Аксарка, Белоярск, Яр-Сале, Сюнай-Сале, Надым. Образцы лесных ненцев собраны в поселках Тарко-Сале и Харампур. Во фратрию Харючи входят самодийские роды Адер, Анагуричи, Вора, Вылко, Евай, Лапсуй, Ненянг, Окотэтто, Сусой, Сэротэтто, Тадибе, Талеев, Тогой, Тэсида, Худи, Хэно, Ядне, Яндо, Яптунай. Во фратрию Вануйто входят самодийские роды Вануйто, Вэнго, Пуйко, Яр, Яптик, Яунгад; энецкие роды Марык, Оковай, Тёр; хантыйские роды Вэхо, Неркаги, Пурунгуи, Салиндер, Тибичи. Европейские роды ненцев Лаптандер, Пырырко, Сядай, Тайбери не входят в состав фратрии Харючи и Вануйто. В состав лесных ненцев входят основной род Пяк, самодийский род Вэлло, Сегой; энецкие роды Айваседо, Няч, Тёр (Квашнин, 2011).

Материал получен в ходе совместных научно-практических медицинских экспедиций с 2019 по 2024 г. и депонирован в биоресурсной коллекции «Биобанк населения Северной Евразии». Забор первичного биологического материала (венозной крови) у доноров производили с соблюдением процедуры письменного информированного согласия на проведение исследования. На каждого донора составлялась анкета с его родословной, указанием этнической принадлежности и мест рождения предков. В исследование включены только образцы ДНК доноров-мужчин, по результатам анкетирования отрицавших факт метисации по отцовской линии с представителями других этносов минимум в трех поколениях.

Для изучения состава и структуры гаплогрупп Y-хромосомы в исследование были включены две системы генетических маркеров: диаллельные локусы, представленные SNP, и полиаллельные высоковариабельные микросателлиты (YSTR). С помощью 357 SNP-маркеров определяли принадлежность мужчин к различным гаплогруппам. Часть из них формирует основные базовые линии гаплогрупп, остальные терминальные SNP присутствуют в специфичных сублиниях у разных родственных друг другу родов.

Генотипирование терминальных SNP-маркеров проводили с применением полимеразной цепной реакции и последующего анализа фрагментов ДНК с помощью ПДРФ-анализа (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). Для специфичных терминальных SNP по отдельным сублиниям проводилось генотипирование небольшого количества образцов по данным их YSTR-гаплотипов и результатам NGS-секвенирования Y-хромосомы. Обозначение гаплогрупп приводится с привязкой к ISOGG 2019 Y-DNA Haplogroup Tree.

Анализ STR-гаплотипов внутри гаплогрупп выполняли с использованием 44 STR-маркеров нерекombинирующей части Y-хромосомы (DYS19, 385a, 385b, 388, 389I, 389II, 390, 391, 392, 393, 426, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 442, 444, 445, 448, 449, 456, 458, 460, 461, 481, 504, 505, 518, 525, 531, 533, 537, 552, 570, 576, 635, 643, YCAIIa, YCAIIb, GATA H4.1, Y-GATA-A10, GGAAT1B07). STR-маркеры генотипировали с помощью капиллярного электрофореза на приборах ABI Prism 3730 и Нанофор-05.

Экспериментальные исследования осуществлены на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием «Медицинская геномика» (НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ). Построение медианных сетей гаплотипов Y-хромосомы выполняли с использованием программы Network v.10.2.0.0 (Fluxus Technology Ltd; www.fluxus-engineering.com) по методу медианных сетей Бандельта (Bandelt et al., 1999). Оценку возраста генерации наблюдаемого разнообразия гаплотипов в гаплогруппах проводили методом ASD (Zhitovotovsky et al., 2004) на основании среднеквадратичных различий в числе повторов между всеми маркерами. При расчете возраста родов по отдельным гаплогруппам исключались единичные образцы, которые значительно выбивались из общего кластера гаплотипов. Расчеты выполняли для родовых групп численностью не менее пяти образцов. Возраст поколения принимался равным 30 годам, темп мутирования – 0.0033 на локус на поколение (Balanovsky, 2017).

Отбор производных вариантов YSNP для оценки возраста гаплогрупп осуществлялся по координате референсной последовательности hg38, попадающей в пределы регионов combBED, примерно соответствующих последовательностям эухроматина X-degenerated. Последовательность combBED состоит из 857 участков Y-хромосомы, общей длиной 8.47 Мб (Adamov et al., 2015). Расчет погрешности оценки возраста основывается на предположении о пуассоновском характере процесса SNP-мутаций (Poznik et al., 2013). Эти позиции SNP извлечены из данных секвенирования полных геномов у 54 образцов мужчин ненцев.

Результаты и обсуждение

После генотипирования SNP-маркеров Y-хромосомы и YSTR-маркеров было показано сильное различие между лесными и тундровыми ненцами по составу гаплогрупп.

Роды лесных ненцев принадлежат к двум основным гаплогруппам – N1a1a1a1a2a1c1~Y13850, Y13852, Y28540 CTS9108 (xY24219,Y24375) и N1a2b1-B478, Z35080, Z35081, Z35082, Z35083, Z35084 (xB169), доминирующим у них по частоте, и всего три образца, принадлежащие к гаплогруппе N1a2b1b1-B170, относятся к роду Сегой. У тундровых ненцев набор гаплогрупп более разнообразен. Са-

мыми частыми являются гаплогруппы N1a2b1b1a~B170 (xZ35104), N1a1a1a1a2a1c~Y13850, Y13852, Y13138, PH3340 (xY24219,Y24365) и N1a2b1b1b-B172, Z35108, остальные гаплогруппы с меньшей частотой приведены в табл. 1. Лесные и тундровые ненцы не совпадают по частотам гаплогрупп Y-хромосомы, и их роды существенно отличаются по гаплотипам различных сублиний.

Гаплогруппа Y-хромосомы N1a2b-P43 (ранее обозначавшаяся как N1b и N2), доминирующая у тундровых ненцев (69.8 %), встречается с неравномерным распределением среди восточноазиатских, сибирских и восточно-европейских популяций. Наибольшая доля присутствует в популяциях Западной Сибири у нганасан (92 %), энцев (78 %) и ненцев (57 %) (Karafet et al., 2002; Tambets et al., 2004; Derenko et al., 2007; Rootsi et al., 2007; Mirabal et al., 2009; Ilumäe et al., 2016; Харьков и др., 2021).

Две ветви гаплогруппы Y-хромосомы N1a1a1a1a2-Z1936 присутствуют у родов тундровых ненцев (Лаптандер, Неркаги, Салиндер, Тибичи и Яр), и параллельная им ветвь этой гаплогруппы есть у лесных ненцев рода Пяк.

Гаплогруппа Q1b1a3b1-BZ99 обнаружена только у трех мужчин из рода Анагуричи ямальских ненцев. Она имеет южносибирское происхождение, но очень низкую частоту в большинстве популяций Сибири, поэтому сопоставить ее наследие у ненцев с аборигенным или пришлым самодийским населением пока не представляется возможным. В полногеномных данных, полученных с использованием метода Admixture, практически полностью отсутствуют сведения о составе Y-гаплогрупп древнего аборигенного населения этих территорий с названием Сихиртя. По данным этнографов, пришлые самодийцы брали себе в жены их дочерей (Народы Западной Сибири..., 2005). Численность мужчин этого аборигенного населения существенно сократилась из-за столкновений с предками ненцев и распространения различных инфекционных заболеваний за последние несколько сотен лет. Они были охотниками, схожими с юкагирами, и их численность не увеличивалась из поколения в поколение, так как они не освоили оленеводство (Хомич, 1970).

Популяционные выборки гыданских и ямальских ненцев полностью совпадают по составу гаплогрупп, но значительно различаются по их частоте (табл. 2). У тазовских ненцев максимальная частота характерна для

Таблица 1. Частота встречаемости гаплогрупп Y-хромосомы у тундровых и лесных ненцев

Гаплогруппы	Ненцы	
	тундровые	лесные
N1a2b1-B478, Z35080, Z35081, Z35082, Z35083, Z35084 (xB169)	6.8 % (36)	18.6 % (13)
N1a2b1b1a~B170 (xZ35104)	45.8 % (243)	4.2 % (3)
N1a2b1b1b-B172, Z35108	14.1 % (75)	–
N1a2b2a1-VL97, Y3185 (xZ35049,Z35070)	3.1 % (16)	–
N1a1a1a1a2-Z1936 (xL1034, CTS9925, PF967.2)	10.7 % (57)	–
N1a1a1a1a2a1c~Y13850, Y13852, Y13138, PH3340 (xY24219,Y24365)	18.8 % (100)	–
N1a1a1a1a2a1c1~Y13850, Y13852, Y28540 CTS9108 (xY24219,Y24375)	–	77.2 % (54)
Q1b1a3b1-BZ99 (xB30)	0.7 % (4)	–

Таблица 2. Распределение гаплогрупп Y-хромосомы у ямальских, гыданских и тазовских ненцев

Род	Гаплогруппы								Общее число
	N1a2b1-B478, Z35080, Z35081, Z35082, Z35083, Z35084 (xВ169)	N1a2b1b1a~B170 (xZ35104)	N1a2b1b1b-B172, Z35108	N1a2b2a1-VL97, Y3185 (xZ35049, Z35070)	N1a1a1a1a2-Z1936 (xL1034, CTS9925, PF967.2)	N1a1a1a1a2a1c~-Y13850, Y13852, Y13138, PH3340 (xY24219, Y24365)	N1a1a1a1a2a1c1~-Y13850, Y13852, Y28540 CTS9108 (xY24219, Y24375)	Q1b1a3b1-BZ99 (xВ30)	
Адер	–	6 ~440 лет (SD = 172)	–	–	1	–	–	–	7
Агичев	–	–	–	–	–	–	1	–	1
Айваседо	10 ~520 лет (SD = 159)	1	–	–	–	–	1	–	12
Анагуричи	–	–	–	–	–	–	–	3	3
Вануйто	–	–	58 ~110 лет (SD = 19)	–	–	–	–	–	58
Вора	3	–	–	–	–	2	–	–	5
Вылко	4	–	–	–	–	–	–	–	4
Вэлло	–	6 ~460 лет (SD = 164)	2	–	–	–	–	–	8
Вэнго	–	1	1	5	–	–	–	–	7
Вэхо	–	–	–	1	–	–	–	–	1
Евай Явай	–	7 ~420 лет (SD = 135)	–	–	–	–	–	–	7
Лапсуй	–	55 ~310 лет (SD = 140)	–	–	–	2	–	–	57
Лаптандер	–	–	–	–	31 ~110 лет (SD = 41)	–	–	–	31
Ледков	–	–	–	–	1	–	–	–	1
Марык	6 ~230 лет (SD = 115)	–	–	–	–	–	–	–	6
Ненянг	–	4	–	–	–	–	–	–	4
Неркаги	–	–	–	–	–	10 ~280 лет (SD = 117)	–	–	10
Няч	8 ~400 лет (SD = 210)	1	–	–	–	1	–	–	10
Оковай	2	–	–	–	–	–	–	–	2
Окотэтто	–	4	1	–	–	–	–	–	5
Пуйко	–	–	4	–	–	–	–	–	4
Пурунгуи	–	–	6 ~140 лет (SD = 74)	–	–	–	–	–	5
Пырырко	1	–	–	–	–	–	–	–	1
Пяк	–	–	–	–	–	–	52 ~560 лет (SD = 183)	–	52

Окончание табл. 2

Род	Гаплогруппы								Общее число
	N1a2b1-B478, Z35080, Z35081, Z35082, Z35083, Z35084 (xB169)	N1a2b1b1a~ -B170 (xZ35104)	N1a2b1b1b- B172, Z35108	N1a2b2a1- VL97, Y3185 (xZ35049, Z35070)	N1a1a1a1a2- Z1936 (xL1034, CTS9925, PF967.2)	N1a1a1a1a2a1c~ -Y13850, Y13852, Y13138, PH3340 (xY24219, Y24365)	N1a1a1a1a2a1c1~ -Y13850, Y13852, Y28540 CTS9108 (xY24219, Y24375)	Q1b1a3b1- BZ99 (xB30)	
Салиндер	–	–	–	–	–	56 ~600 лет (SD = 230)	–	–	56
Сегой	–	6 ~450 лет (SD = 189)	–	–	–	–	–	–	6
Сусой	–	7 ~80 лет (SD = 45)	–	–	–	–	–	–	7
Сэротэтто	–	6 ~110 лет (SD = 84)	–	–	–	–	–	–	6
Сядай	2	–	–	–	–	–	–	–	2
Тадибе	–	2	–	–	–	–	–	–	2
Тайбери	–	–	–	1	4	2	–	–	7
Талеев	2	–	–	–	2	–	–	–	4
Тёр	5	3	–	–	–	–	–	–	8
Тибичи	–	3	–	–	–	14 ~160 лет (SD = 71)	–	–	17
Тогой	–	4	–	–	–	3	–	–	7
Тоголя	–	–	–	–	1	–	–	–	1
Тэдидо	–	–	–	–	–	1	–	–	1
Тэсида	–	21 ~70 лет (SD = 41)	–	–	–	–	–	–	21
Хардю	1	–	–	–	–	–	–	–	1
Худи	1	8 ~90 лет (SD = 48)	–	–	–	–	–	–	9
Хэно	1	–	–	–	–	1	–	–	2
Ядне	–	53 ~160 лет (SD = 85)	–	1	–	2	–	–	56
Яндо	–	19 ~180 лет (SD = 86)	–	–	–	–	–	–	19
Яптик	3	1	–	–	–	–	–	–	4
Яптунай	–	25 ~230 лет (SD = 92)	–	–	–	–	–	–	25
Яр	–	11 ~160 лет (SD = 94)	2	13 ~520 лет (SD = 111)	17 ~581 год (SD = 240)	6 ~33 года (SD = 35)	–	–	49
Яунгат	–	–	1	–	–	–	–	–	1

N1a2b1b1-B170, что соответствует доле мужчин, принадлежащих к фратрии Харючи. У ямальских ненцев более трети по частоте занимает гаплогруппа N1a1a1a2-Z1936, к которой относятся практически все представители рода Лаптандер и часть рода Яр, являющиеся потомками европейских ненцев Тыся (Квашнин, 2011).

Гаплогруппа N1a2b1b1-B170. Максимальной по частоте у тундровых ненцев является именно эта гаплогруппа. Для ненцев характерно ее разделение на специфические варианты гаплотипов, которые практически полностью совпадают с разделением их на роды. Она полностью доминирует во фратрии Харючи, которая включает в себя роды Адер, Евай (Явай), Лапсуй, Ненянг, Сегой, Сусой, Сэротэтто, Тэсида, Худи, Ядне, Яндо, Яптунай (см. табл. 2). Возраст данной линии, оцененный нами по YSTR-маркерам, составляет ~500 лет ($SD = 111$). Возраст ее, по данным секвенирования YSNP, из полногеномных данных образцов ненцев ~1030 лет, в ранних исследованиях был определен в ~1650 лет (Plumäe et al., 2016). Эта гаплогруппа также обнаружена у нескольких мужчин рода Вэлло, относящихся к лесным ненцам, он формально не входит в состав фратрии Харючи. Еще один род, который не входит в данную фратрию, но принадлежит к данной сублинии, – Яр (входит во фратрию Вануйто).

Медианная сеть N1a2b1b1a-B170, в которую входят мужчины фратрии Харючи, имеет типичную звездообразную структуру, с явно выделяющимся центральным гаплотипом, от которого берут начало все остальные гаплотипы. Включение практически всех родов фратрии в эту гаплогруппу подтверждает теорию об общности и единстве происхождения тундровых ненцев от общего мужского предка по отцовским линиям. Возраст этой гаплогруппы, оцененный по SNP-маркерам (~1030 лет), не совсем совпадает с примерным временем основной миграции самодийских племен с территории Кулайской культуры на Крайний Север (Народы Западной Сибири..., 2005). Их переселение началось в III–II вв. до н. э., а общий предок всех мужчин фратрии Харючи по мужской линии сформировался около 1000 лет назад.

Расчет возраста ненецких родов, которые относятся к этой гаплогруппе по YSTR, указан в табл. 2. Время общего предка для каждого отдельного рода приблизительно совпадает с данными этнографов. Род Адер (~440 лет) является одним из самых древних родов среди ненцев фратрии Харючи, и предки этого рода одними из первых стали осваивать территорию к востоку от Ямала. Впервые он был зафиксирован в ясачной книге 1695 г. (Квашнин, 2001). Род Лапсуй (~310 лет) отделился от третьей ватаги Харючи в середине XIX в., а род Сусой (~80 лет, в свою очередь отделился от рода Окотетто в 20-е годы XX в. (Квашнин, 2001). Возраст второго по численности рода Ядне ~160 лет. На рис. 1 и 2 приведены медианные сети самых больших по количеству мужчин родов Лапсуй $N = 55$ (см. рис. 1) и Ядне $N = 53$ (см. рис. 2).

Гаплогруппа N1a2b1b1b-B172, Z35108. Для фратрии тундровых ненцев Вануйто характерна другая параллельная линия – N1a2b1-B172. Ее носители принадлежат к родам Вануйто, Вэлло, Пурунгуи, Пуйко, Яр и Яунгат. Время формирования этой более древней ненецкой ветви по YSNP ~1420 лет. Возраст этих родов также указан в

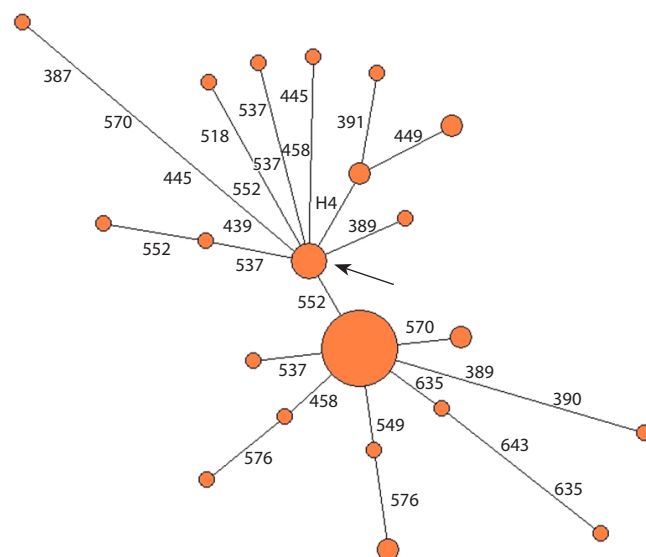


Рис. 1. Медианная сеть YSTR-гаплотипов гаплогруппы N1a2b1b1a-B170 у рода Лапсуй.

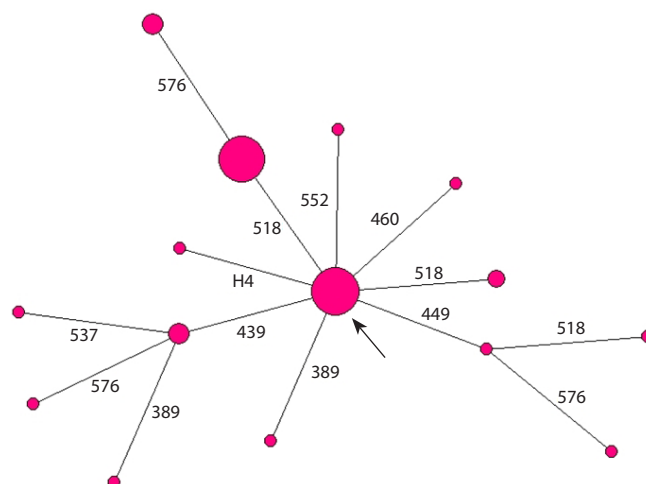
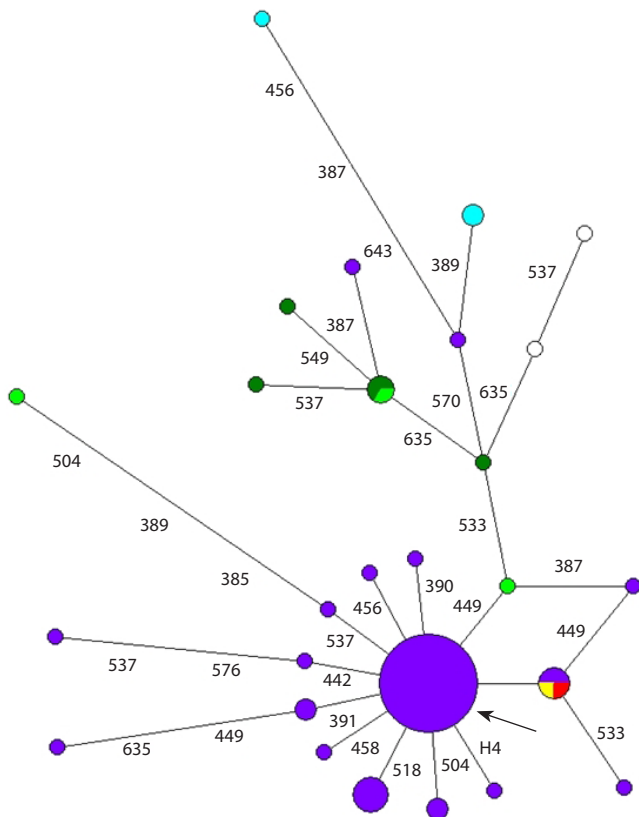


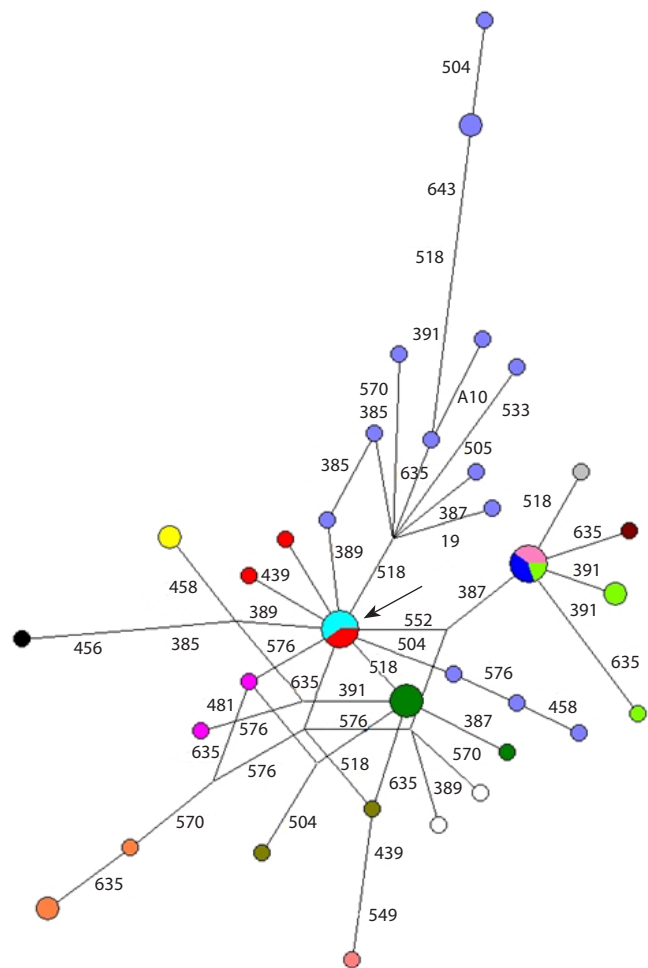
Рис. 2. Медианная сеть YSTR-гаплотипов гаплогруппы N1a2b1b1a-B170 у рода Ядне.

табл. 2. Общий возраст родов Пурунгуи, Пуйко, Вэлло и Яр составил ~240 лет ($SD = 71$). Так же, как и для фратрии Харючи, возраст данных родов совпадает со временем их происхождения. Впервые эти роды зафиксированы в материалах Сургутской церкви в 1880 г., а род Вэлло – в 1860 г. (Квашнин, 2001). Эта линия, присутствующая у ненцев, унаследована ими от предков хантов по мужской линии. Практически каждый из этих родов ненцев характеризуется полным доминированием специфичной субветви N1a2b1b1b-B172, Z35108 с терминальными SNP и со специфичным спектром гаплотипов, подчеркивающим недавний эффект основателя. На севере ханты вступали в контакт с ненцами, часть их была ассимилирована ими, что подтверждается этнографическими данными, а также нашим исследованием родовой структуры гыданских ненцев по маркерам Y-хромосомы (Харьков и др., 2021).



Сиреневым цветом обозначен род Вануито, темно-зеленым – Пурунгуи, светло-зеленым – Яр, голубым – Пуйко, белым – Вэлло, красным – Окотэтто, желтым – Яунгат.

Гаплогруппа N1a2b1-B478, Z35080, Z35081, Z35082, Z35083, Z35084 (xB169). Эта линия является специфичной для родов энцев, вошедших в состав ненцев. Она входит в состав тундровых и лесных ненцев с частотой 6.8 и 18.6 % соответственно (см. табл. 1). В частности, N1a2b1-B478 обнаружена у родов Марык, Няч, Оковай и Тёр – энцев родов, вошедших в состав тундровых ненцев. У родов лесных ненцев Айваседо, Няч и Тёр, которые являются ответвлением энцев рода Муггади и относятся к фратрии Вануйто, также присутствует эта гаплогруппа. Общий возраст гаплогруппы N1a2b1-B478, по YSTR, составил ~680 лет (SD = 202), по данным YSNP их полных



Светло-синим цветом обозначен род Айваседа, темно-зеленым – Няч, светло-зеленым – Вылко, синим – Сядай, розовым – Талеев, голубым – Марык, красным – Яптик, желтым – Оковай, коричневым – Худи, черным – Хардю, серым – Пырырко, белым – Хэно.

Разделение этой медианной сети на небольшие кластеры может говорить о гетерогенности происхождения группы лесных ненцев. Например, род Айваседо образовался, включив в себя компоненты тундровых ненцев (род Чор), при их взаимодействии с лесными энцами (Васильев,

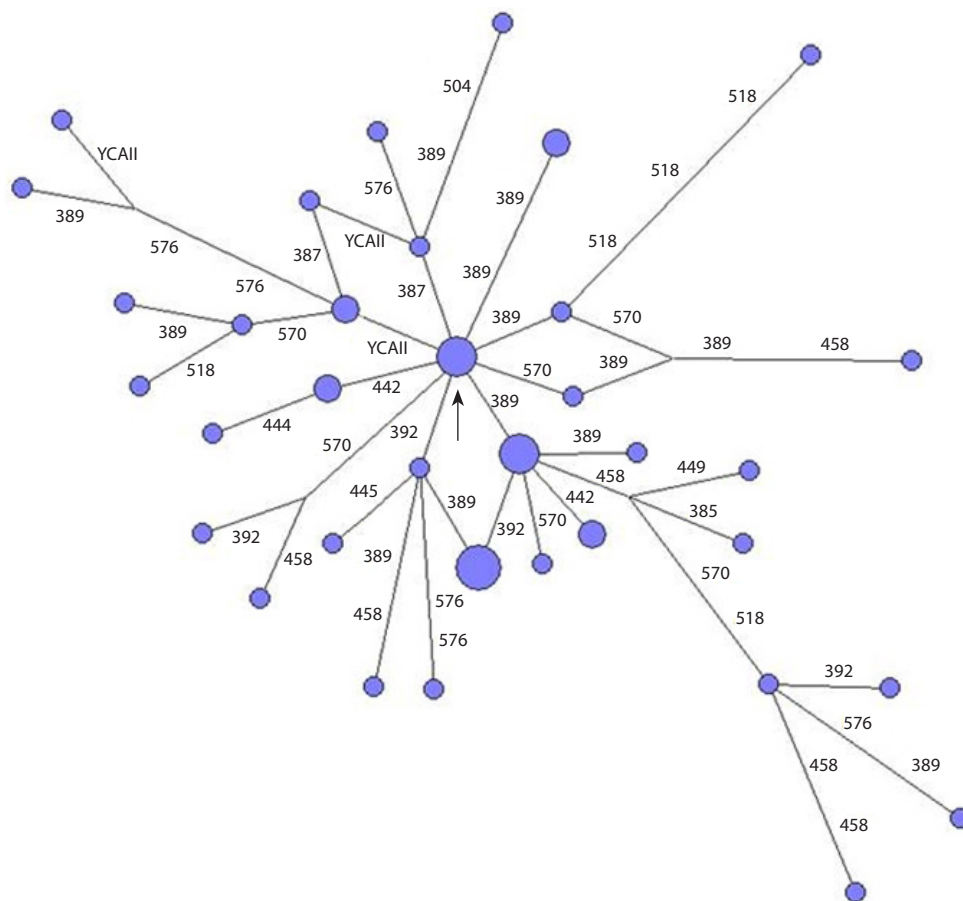


Рис. 5. Медианная сеть YSTR-гаплотипов гаплогруппы N1a1a1a1a2a1c1~Y13850 рода Пяк.

1973). О происхождении рода Няч среди этнографов до сих пор происходят споры (Вербов, 1939; Долгих, 1960). По первой версии этот род – один из основополагающих родов лесных ненцев неизвестного происхождения, по иной версии – род не лесных, а тундровых ненцев, известный в тундре под названием «Няць». Все эти энецкие роды были ассимилированы ненцами и вошли в состав фратрии Вануйто и лесных ненцев. Они являются потомками местного коренного населения этих территорий, относящихся к самодийской группе языков, которые освоили эти районы задолго до прихода фратрии Харючи – потомков более поздней второй волны самодийцев из Южной Сибири (Васильев, 1975).

Гаплогруппа N1a1a1a1a2a1c1~Y13850, Y13852, Y28540 CTS9108 (xY24219, Y24375). У лесных ненцев полностью доминирует эта гаплогруппа, к которой принадлежат все мужчины рода Пяк (рис. 5). По данным YSNP, в сравнении с расчетом общего предка по YSTR (~560 лет) ее возраст оказался намного более древним – ~2680 лет. В медианной сети отсутствует явно выделяющийся доминирующий гаплотип. Род Пяк – один из наиболее старых родов, впервые упоминающийся еще в 1627 г., состоит из множества подразделений (Васильев, 1973). У тундровых ненцев эта гаплогруппа не обнаружена.

Гаплогруппа N1a1a1a1a2a1c~Y13850, Y13852, Y13138, PH3340 (xY24219, Y24365) – сестринская к гаплогруппе рода Пяк. Ее возраст по YSTR ~1405 лет (SD = 374).

Она встречается у родов тундровых ненцев Салиндер, Тибичи, Неркаги, Тайбери, Вора, Яр, Лар, Тогой, Лапсуй.

Гаплогруппа N1a2b2a1-VL97, Y3185 (xZ35049, Z35070) – клада европейской ветви N1a2b, которая, возможно, унаследована лесными ненцами от хантов или коми. Описание этой линии приводится в нашей статье (Харьков и др., 2023). Она присутствует в родах Яр и Вэнго с небольшой частотой. Общий возраст этой гаплогруппы у ненцев составил ~1110 лет (SD = 185).

Для каждого из вышеперечисленных родов характерно наличие доминирующего гаплотипа, а также ярко выраженный генетический эффект основателя, что свидетельствует об эффекте основателя для каждого отдельного рода и о биологическом родстве мужчин каждого рода по мужской линии. У всех образцов, относящихся к различным сублиниям, наблюдается выраженный эффект основателя. Для них специфична звездообразная филогения медианных сетей, образующих отдельные группы по родам. Их предки по мужской линии достаточно давно разделились с южносибирскими популяциями и ушли на север на тундровую территорию.

Результаты генетического анализа доказывают, что все роды ненцев, прежде всего, – объединение родственников по отцовской линии. Эти данные свидетельствуют о близком родстве между всеми родами, относящимися к одной из фратрий. За единичными исключениями, каждая фратрия имеет свой специфичный кластер гаплотипов,

равноудаленных друг от друга. Большинство родов лесных и тундровых ненцев отличается полным доминированием одной гаплогруппы со специфичным спектром гаплотипов, подчеркивающим недавний эффект основателя. Две фратрии ненцев значительно различаются по генетической структуре родов по маркерам Y-хромосомы, что подтверждает их формирование на основе различных предковых компонент от автохтонного и пришлого населения. У всех образцов, относящихся к различным сублиниям, наблюдается выраженный эффект основателя.

Показаны кардинальные различия лесных и тундровых ненцев по гаплогруппам Y-хромосомы. В этногенезе ненцев приняли участие три этнические группы – самодийский, местный аборигенный и хантыйские по происхождению роды. В результате их взаимодействия, по мнению Б.О. Долгих (1960), сформировались две фратрии ненцев. Одна восходит к самодийцам (Харючи), а другая – к аборигенам (Вануйто). Наши результаты по распределению различных гаплогрупп Y-хромосомы у ненецких родов полностью соответствуют этим данным. Выявлена родовая структура лесных и тундровых ненцев внутри их субпопуляций.

Заключение

Ненецкие роды хантыйского и энецкого происхождения по составу Y-хромосомных гаплогрупп полностью отличаются друг от друга и от самодийской по происхождению фратрии Харючи. Возраст YSTR-гаплотипов по гаплогруппам Y-хромосомы совпадает с началом демографического роста смешанных популяций. Данные, полученные в этой работе, дополняют информацию о различиях лесных и тундровых ненцев. Они хорошо согласуются с накопленным массивом знаний из других дисциплин, изучающих популяции Сибири, – лингвистики, археологии, антропологии. Это дает возможность более детально описать историю формирования генофонда лесных и тундровых ненцев. В ходе работы был подобран и использован расширенный набор YSTR-маркеров, что позволило перейти на принципиально новый уровень детализации молекулярно-филогенетической структуры гаплогрупп и дифференциации выборов.

Список литературы / References

Адамов Д.С., Алексеев А.Н., Федорова С.А. Датировка времени ближайшего общего предка саха (якутов) с гаплогруппой N3A2-M1982 Y-хромосомы: новые этногенетические реконструкции. *Якутский медицинский журнал*. 2024;2:88-93. doi 10.25789/YMJ.2024.86.21
[Adamov D.S., Alekseev A.N., Fedorova S.A. Dating the time to the most recent common ancestor of the Sakha (Yakuts) with Y chromosomal haplogroup N3A2-M1982: new ethnogenetic reconstructions. *Yakutskiy Meditsinskiy Zhurnal = Yakut Med J*. 2024;2:88-93. doi 10.25789/YMJ.2024.86.21 (in Russian)]
Алексеева Т.И., Волков-Дубровин В.П., Голубчикова З.А., Павловский О.М., Смирнова Н.С., Спицын В.А. Антропологическое изучение лесных ненцев (морфология, физиология и популяционная генетика). Ч. II. *Вопросы антропологии*. 1972;42:31-54 [Alekseeva T.I., Volkov-Dubrov V.P., Golubchikova Z.A., Pavlovsky O.M., Smirnova N.S., Spitsyn V.A. Anthropological study of the Forest Nenets (morphology, physiology and population genetics). Part II. *Voprosy Antropologii = Herald of Anthropology*. 1972;42:31-54 (in Russian)]

Васильев В.И. О генетической природе этнических компонентов лесных ненцев. *Советская этнография*. 1973;4:106-112 [Vasiliev V.I. On the genetic nature of the ethnic components of the Forest Nenets. *Sovetskaya Etnografiya = Soviet Ethnology*. 1973;4:106-112 (in Russian)]
Васильев В.И. Проблема формирования енисейских ненцев (к вопросу об этнической природе этнографических групп в составе современных народностей Севера). В: *Этногенез и этническая история народов Севера*. М.: Наука, 1975;111-147 [Vasiliev V.I. The formation of the Yenisei Nenets: on the ethnic nature of ethnographic groups in modern peoples of the North). In: *Ethnogenesis and Ethnic History of the Peoples of the North*. Moscow: Nauka Publ., 1975;111-147 (in Russian)]
Вербов Г.Д. Лесные ненцы. *Советская этнография*. 1939;2:43-65 [Verbov G.D. Forest Nenets. *Sovetskaya Etnografiya = Soviet Ethnology*. 1939;2:43-65 (in Russian)]
Волжанина Е.А. Демографический облик ненцев Ямала по материалам всероссийских переписей XXI в. *Вестник археологии, антропологии и этнографии*. 2017;3(38):120-130. doi 10.20874/2071-0437-2017-38-3-120-130
[Volzhanina E.A. Sociodemographic aspects of the Yamal Nenets people according to all-Russia censuses of the 21st century. *Vestnik Arkheologii, Antropologii i Etnografii = Herald of Archeology, Anthropology, and Ethnology*. 2017;3(38):120-130. doi 10.20874/2071-0437-2017-38-3-120-130 (in Russian)]
Долгих Б.О. Томский уезд. В: Долгих Б.О. Родовой и племенной состав населения Сибири в XVII в. М.: Изд-во АН СССР, 1960;94-104 [Dolgikh B.O. The Tomsk Uezd. In: Dolgikh B.O. The Clanish and Tribal Composition of the Population of Siberia in the 17th Century. Moscow: USSR Academy of Sciences Publ., 1960;94-104 (in Russian)]
Квашнин Ю.Н. Основные элементы родовой структуры гыданских ненцев. *Вестник археологии, антропологии и этнографии*. 2001;3:199-204 [Kvashnin Yu.N. Basic elements of the clan structure of the Gydan Nenets. *Vestnik Arkheologii, Antropologii i Etnografii = Herald of Archeology, Anthropology, and Ethnology*. 2001;3:199-204 (in Russian)]
Квашнин Ю.Н. Названия родов в ненецкой топонимии. *Антропологический форум*. 2011;S14:23-66 [Kvashnin Yu.N. Tribal names in Nenets toponymy. *Anthropologicheskij Forum = Forum for Anthropology and Culture*. 2011;S14:23-66 (in Russian)]
Майтинская К.Е. Финно-угорские языки. Введение. В: *Языки народов СССР*. Т. 3. М.: Наука, 1966;9-25 [Maitinskaya K.E. Finno-Ugric languages. Introduction. In: *Languages of the Peoples of the USSR*. Vol. 3. Moscow: Nauka Publ., 1966;9-25 (in Russian)]
Народы Западной Сибири. Ханты. Манси. Селькупы. Ненцы. Энцы. Нганасаны. Кеты. М.: Наука, 2005 [Peoples of West Siberia: Khanty, Mansi, Selkups, Nenets, Enets, Nganasans, Kets. Moscow: Nauka Publ., 2005 (in Russian)]
Прокофьев Г.Н. Этногония народностей Обь-Енисейского бассейна ненцев, нганасанов, энцев, селькупов, кетов, хантов и манси). *Советская этнография*. 1940;3:67-76 [Prokofiev G.N. Ethnogenesis of the peoples of the Ob-Yenisei region (Nenets, Nganasans, Enets, Selkups, Kets, Khanty, and Mansi). *Sovetskaya Etnografiya = Soviet Ethnology*. 1940;3:67-76 (in Russian)]
Терещенко Н.М. Материалы и исследования по языку ненцев. М., 1956 [Tereshchenko N.M. Materials and Research on the Nenets Language. Moscow, 1956 (in Russian)]
Харьков В.Н., Валихова Л.В., Яковлева Е.Л., Сереброва В.Н., Колесников Н.А., Петелина Т.И., Хитринская И.Ю., Степанов В.А. Реконструкция происхождения гыданских ненцев на основе генетического анализа их родовой структуры с помощью нового

- набора YSTR-маркеров. *Генетика*. 2021;57(12):1403-1414. doi 10.31857/S0016675821120067
- [Kharkov V.N., Valikhova L.V., Yakovleva E.L., Serebrova V.N., Kolesnikov N.A., Petelina T.I., Khitrinskaya I.Yu., Stepanov V.A. Reconstruction of the origin of the Gydan Nenets based on genetic analysis of their tribal structure using a new set of YSTR markers. *Russ J Genet*. 2021;57(12):1414-1423. doi 10.1134/S1022795421120061]
- Харьков В.Н., Колесников Н.А., Валихова Л.В., Зарубин А.А., Сваровская М.Г., Марусин А.В., Хитринская И.Ю., Степанов В.А. Связь генофонда хантов с народами Западной Сибири, Предуралья и Алтая-Саян по данным о полиморфизме аутосомных локусов и Y-хромосомы. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(1):46-54. doi 10.18699/VJGB-23-07
- [Kharkov V.N., Kolesnikov N.A., Valikhova L.V., Zarubin A.A., Svarovskaya M.G., Marusin A.V., Khitrinskaya I.Yu., Stepanov V.A. Relationship of the gene pool of the Khants with the peoples of Western Siberia, Cis-Urals and the Altai-Sayan Region according to the data on the polymorphism of autosomic locus and the Y-chromosome. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov J Genet Breed*. 2023;27(1):46-54. doi 10.18699/VJGB-23-07]
- Хомич Л.В. Ненецкие предания о сихиртя. В: Фольклор и этнография. Л., 1970;59-69
- [Khomich L.V. Nenets legends about Sihirtia. In: Folklore and Ethnography. Leningrad, 1970;59-69 (in Russian)]
- Хомич Л.В. Проблемы этногенеза и этнической истории ненцев. Л.: Наука, 1976
- [Khomich L.V. Issues of the Ethnogenesis and Ethnic History of the Nenets. Leningrad: Nauka Publ., 1976 (in Russian)]
- Adamov D.S., Fedorova S.A. Y-chromosomal STRs mutation rates in the Yakut population. *Russ J Genet*. 2024;60(4):533-542. doi 10.1134/S1022795424040021
- Adamov D., Guryanov V., Karzhavin S., Tagankin V., Urasin V. Defining a new rate constant for Y-chromosome SNPs based on full sequencing data. *Russ J Genet Geneal*. 2015;7(1):68-89
- Balanovsky O. Toward a consensus on SNP and STR mutation rates on the human Y-chromosome. *Hum Genet*. 2017;136(5):575-590. doi 10.1007/s00439-017-1805-8
- Bandelt H.J., Forster P., Röhl A. Median-joining networks for inferring intraspecific phylogenies. *Mol Biol Evol*. 1999;16(1):37-48. doi 10.1093/oxfordjournals.molbev.a026036
- Derenko M., Malyarchuk B., Denisova G., Wozniak M., Grzybowski T., Dambueva I., Zakharov I. Y-chromosome haplogroup N dispersals from south Siberia to Europe. *J Hum Genet*. 2007;52(9):763-770. doi 10.1007/s10038-007-0179-5
- Illumäe A.-M., Reidla M., Chukhryaeva M., Järve M., Post H., Karmin M., Saag L., ... Balanovsky O., Kivisild T., Underhill P.A., Vilems R., Rootsi S. Human Y chromosome haplogroup N: a non-trivial time-resolved phylogeography that cuts across language families. *Am J Hum Genet*. 2016;99(1):163-173. doi 10.1016/j.ajhg.2016.05.025
- Karafet T.M., Osipova L.P., Gubina M.A., Posukh O.L., Stephen L., Zegura S.L., Hammer M.F. High levels of Y-chromosome differentiation among native Siberian populations and the genetic signature of a boreal hunter-gatherer way of life. *Hum Biol*. 2002;74(6):761-789. doi 10.1353/hub.2003.0006
- Mirabal S., Regueiro M., Cadenas A.M., Cavalli-Sforza L.L., Underhill P.A., Verbenko D.A., Limborska S.A., Herrera R.J. Y-chromosome distribution within geo-linguistic landscape of northwestern Russia. *Eur J Hum Genet*. 2009;17:1260-1273. doi 10.1038/ejhg.2009.6
- Poznik D., Henn B., Yee M.-C., Sliwerska E., Euskirchen G., Lin A., Snyder M., Quintana-Murci L., Kidd J.M., Underhill P.A., Bustamante C.D. Sequencing Y chromosomes resolves discrepancy in time to common ancestor of males versus females. *Science*. 2013;341(6145):562-565. doi 10.1126/science.1237619
- Rootsi S., Zhivotovsky L.A., Baldovic M., Kayser M., Kutuev I.A., Khusainova R., Bermisheva M.A., ... Ferak V., Parik J., Kivisild T., Underhill P.A., Vilems R. A counter-clockwise northern route of the Y-chromosome haplogroup N from Southeast Asia towards Europe. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(2):204-211. doi 10.1038/sj.ejhg.5201748
- Tambets K., Rootsi S., Kivisild T., Help H., Serk P., Loogväli E.-L., Tolk H.-V., ... Ferak V., Füredi S., Komel R., Beckman L., Vilems R. The western and eastern roots of the Saami – the story of genetic “outliers” told by mitochondrial DNA and Y chromosomes. *Am J Hum Genet*. 2004;74(4):661-682. doi 10.1086/383203
- UNESCO. Atlas of the World's Languages in Danger. 2010. Available: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000187026>
- Underhill P.A., Shen P., Lin A.A., Passarino G., Yang W.H., Kauffman E., Bonne-Tamir B., ... Piazza A., Davis R.W., Feldman M.W., Cavalli-Sforza L.L., Oefner P.J. Y chromosome sequence variation and the history of human populations. *Nat Genet*. 2000;26(3):358-361. doi 10.1038/81685
- Zhivotovsky L.A., Underhill P.A., Cinnioglu C., Kayser M., Morar B., Kivisild T., Scozzari R., ... Yong K.K., Gresham D., Tournev I., Feldman M.W., Kalaydjieva L. On the effective mutation rate at Y-chromosome STRs with application to human population divergence time. *Am J Hum Genet*. 2004;74(1):50-61. doi 10.1086/380911

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 14.02.2025. После доработки 11.06.2025. Принята к публикации 12.06.2025.

doi 10.18699/vjgb-25-79

Митогеномный анализ представителя черняховской культуры в Среднем Поднестровье и его генетическая связь со славянами в контексте палеоантропологических данных

Е.В. Рождественских ¹, Т.В. Андреева ^{1, 2, 3} , А.Б. Малярчук ^{2, 3}, И.Ю. Адрианова ³, Д.С. Ходырева ⁴,
А.А. Евтеев ⁴, А.П. Бужилова ⁴, Е.И. Рогаев ^{1, 5} 

¹ Научный центр генетики и наук о жизни, Научно-технологический университет «Сириус», федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия

² Центр генетики и генетических технологий, биологический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³ Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва, Россия

⁴ Научно-исследовательский институт и Музей антропологии им. Д.Н. Анучина Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁵ Медицинская школа Чан Массачусетского университета, департамент психиатрии, Шрусбери, США

 andreeva@rogaevlab.ru; evivrecc@gmail.com

Аннотация. Занимая довольно обширную территорию в пределах Русской равнины, представители черняховской культуры взаимодействовали со многими синхронными племенами, принадлежащими к другим культурным группам и населявшими смежные регионы. Предметом многолетних дискуссий является вопрос о возможном присутствии протославянского компонента в структуре населения черняховской культуры, однако до сих пор отсутствует доказательная база генетического вклада представителей данной культуры в генофонд славян в последующем историческом периоде. В статье представлены результаты краниологического и генетического анализа индивида из могильника Кринички, предположительно, относящегося к славянской части населения черняховской культуры. Проведен краниометрический сравнительный анализ нескольких серий черепов восточных славян и представителей черняховской культуры. Сопоставление внутригрупповой изменчивости в группах двух культур показало заметные различия между ними по трем первым главным компонентам. В то же время диапазон краниологической изменчивости восточных славян и носителей черняховской культуры сопоставим. Различия в женских выборках не так резко выражены, как в мужских. На основе анализа данных полногеномного секвенирования определен женский пол исследуемого индивида. Реконструирована полная последовательность митохондриальной ДНК, которая относится к гаплогруппе H5a1a1. Для этой митохондриальной линии выявлена филогенетическая связь с восемью образцами, найденными в открытых базах данных геномных последовательностей, пять из которых относятся к представителям современных западно- и восточнославянских популяций. Более того, обнаружена идентичная митохондриальная последовательность, принадлежащая исследованному нами ранее индивиду из средневекового могильника на территории современной Вологодской области, для которого рассматривается славянское происхождение. Полное совпадение последовательности мтДНК представителя черняховской культуры и этого средневекового индивида предполагает их вероятное родство по материнской линии. Таким образом, впервые на основе геномных данных показана возможная преемственность между некоторыми представителями черняховской культуры (III в. н.э.) и населения Древней Руси (вторая половина XII–начало XIII вв.).

Ключевые слова: черняховская культура; славяне; древняя ДНК; митохондриальная ДНК; H5a1a1; краниология; филогеографический анализ

Для цитирования: Рождественских Е.В., Андреева Т.В., Малярчук А.Б., Адрианова И.Ю., Ходырева Д.С., Евтеев А.А., Бужилова А.П., Рогаев Е.И. Митогеномный анализ представителя черняховской культуры в Среднем Поднестровье и его генетическая связь со славянами в контексте палеоантропологических данных. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(5):722-731. doi 10.18699/vjgb-25-79

Финансирование. Результаты получены при финансовой поддержке исследования, реализуемого в рамках государственной программы федеральной территории «Сириус» «Научно-технологическое развитие федеральной территории «Сириус», Соглашение № 18–03 от 10.09.2024 (Т.В.А.).

Mitogenomic analysis of a representative of the Chernyakhov culture in the Middle Dniester and their genetic relationship with the Slavs in the context of paleoanthropological data

E.V. Rozhdestvenskikh ¹, T.V. Andreeva ^{1, 2, 3} , A.B. Malyarchuk ^{2, 3}, I.Yu. Adrianova ³, D.S. Khodyreva ⁴,
A.A. Evteev ⁴, A.P. Buzhilova ⁴, E.I. Rogayev ^{1, 5} 

¹ Research Center for Genetics and Life Sciences, Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal Territory, Krasnodar region, Russia

² Centre of Genetics and Genetic Technologies, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ Vavilov Institute of General Genetics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁴ Research Institute and Museum of Anthropology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁵ Department of Psychiatry, UMass Chan Medical School, Shrewsbury, MA, USA

✉ andreeva@rogaevlab.ru; evivrec@gmail.com

Abstract. Occupying a fairly extensive territory within the East European Plain, representatives of the Chernyakhov culture interacted with many synchronous tribes of other cultures inhabiting neighbouring regions. The question of a possible Proto-Slavic component in the population of the Chernyakhov culture is a subject of many years of discussion, but there is still no evidence for the genetic contribution of representatives of this culture to the gene pool of the Slavs in the subsequent historical period. In this study, we present the results of the craniological and genetic analysis of an individual from the Krynichki burial ground, presumably belonging to the Slavic part of the population of the Chernyakhov culture. A craniometric comparative analysis was conducted for several series of skulls of the East Slavs and representatives of the Chernyakhov culture. The comparison of intragroup variability in the groups of the two cultures showed marked differences between them in the first three principal components. At the same time, the East Slavic and Chernyakhov cultures have similar levels of craniological variability. Differences between female specimens are not so pronounced as those of males. Based on the analysis of whole-genome sequencing data, the individual from the Krynichki was identified as being a female. The complete sequence of mitochondrial DNA, which belongs to the haplogroup H5a1a1, was reconstructed. For this mitochondrial lineage, a phylogenetic relationship was revealed with eight specimens from publicly available genomic databases, five of which belong to representatives of the present-day West and East Slavic populations. Furthermore, we revealed a mitochondrial sequence identical to that from our previous research on an individual from a medieval burial site located in the modern Vologda region, which is thought to have Slavic ancestry. The complete match between the medieval individual's mtDNA sequence and that of a representative of the Chernyakhov culture points to their likely maternal ancestry. Thus, a possible continuity between representatives of the Chernyakhov culture (3rd century AD) and the population of Ancient Rus' (the second half of the 12th–early 13th centuries AD) has for the first time been shown, as genomic data suggest.

Key words: Chernyakhov culture; Slavs; ancient DNA; mitochondrial DNA; H5a1a1; craniology; phylogeographic analysis

For citation: Rozhdestvenskikh E.V., Andreeva T.V., Malyarchuk A.B., Adrianova I.Yu., Khodyreva D.S., Evteev A.A., Buzhilova A.P., Rogaev E.I. Mitogenomic analysis of a representative of the Chernyakhov culture in the Middle Dniester and their genetic relationship with the Slavs in the context of paleoanthropological data. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(5):722–731. doi 10.18699/vjgb-25-79

Введение

В конце римского периода на территории Северного Причерноморья и верховьях Днестра–Западного Буга появилось новое многокомпонентное культурное образование, именуемое черняховской культурой (Магомедов, 2001). На данный момент теория полиэтнического происхождения носителей черняховской культуры является главенствующей среди специалистов (Седов, 1979; Магомедов, 2001; Зиньковская, Колесникова, 2020). Однако однозначного ответа, какие «варварские» племена были ядром образования рассматриваемой культуры, а какие вносили свой вклад уже после ее окончательного формирования, в настоящее время нет (Щукин, 2005). Археологи обсуждают вопрос присутствия славянского или протославянского компонента в ее составе, носители которого впоследствии освоили территории, некогда принадлежавшие представителям черняховской культуры (Седов, 1979; Щукин, 1997; Терпиловский, 2000). Присутствие культурных компонентов, связанных с ранним славянством, можно увидеть в поселениях черняховцев в Среднем Поднестровье (Ляпушкин, 1968; Рикман, 1975; Винокур, 2002), однако выделить предполагаемую протославянскую составляющую только на основе археологических и антропологических методов трудно (Терпиловский, 2000; Магомедов, 2001).

Кринички – один из памятников Среднего Поднестровья (Балтский район, Одесская область); как археологический объект известно еще с конца XIX в., однако рассмотре-

него как памятника черняховской культуры началось в XX в. (Гамченко, 1911; Сымонович, 1960). Находки, обнаруженные при раскопках на этом участке в 1957–1958 гг., проводившиеся отрядом Южно-Русской экспедиции Института истории материальной культуры АН СССР, подтвердили присутствие здесь черняховцев в III–IV вв. н. э. Работы были сосредоточены в балке Лабушна посад; обнаружены однослойное поселение и могильник, датированные III–IV вв. н. э. (Сымонович, 1960). Отличительными чертами могильника были: наличие только обряда трупоположения, хотя для памятников черняховской культуры характерны в различных соотношениях как ингумация, так и обряд трупосожжения (Никитина, 1985), а также обособленность данного могильника, которую невозможно объяснить семейственностью или захоронением отдельной социальной группы (Сымонович, 1960). Среди пяти обнаруженных скелетных останков только три имеют относительно хорошую сохранность, позволяющую проводить антропологические и генетические исследования.

В нашей работе представлено исследование индивида из погребения 4, представляющего собой яму овальной формы. Скелет неполовозрелого индивида был расположен в вытянутом положении на спине с ориентировкой головы на северо-восток и, предположительно, согласно сопровождающим артефактам, принадлежал девочке-подростку. Были найдены две бронзовые арбалетные фибулы подвижного типа и набор женских предметов: стеклянные

бусы, костяной многочастный гребень, скрепленный бронзовыми гвоздиками, глиняное пряслице цилиндрической формы с украшением по бокам в виде циркульных окружностей. Также в захоронении у левого локтя индивида лежала бронзовая посоховидная булава, которая, предположительно, служила для закрепления ленты в косе (Никитина, 2008). Примечательно, что обычай украшения косы лентой был распространен у восточнославянских женщин вплоть до XIX–XX вв., что может быть косвенным признаком связи погребенной со славянским населением (Чистов, 1987).

Комплексные генетические исследования представителей черняховской культуры с привлечением антропологических данных могут помочь в определении их возможного генетического вклада в формирование славянских групп. При этом анализ митохондриального генома уже показал свою эффективность для получения информации об исторических процессах, и прежде всего о миграционных событиях (Андреева и др., 2024), а также для определения родственных связей между отдельными субъектами (Андреева и др., 2023б) и вероятного происхождения исследуемых индивидов (Андреева и др., 2023а).

Целью настоящего исследования стала комплексная оценка присутствия славянского компонента у представителей черняховской культуры с учетом данных палеоантропологии и генетики.

Материалы и методы

Были измерены и проанализированы 153 черепа представителей черняховской культуры из фондов Научно-исследовательского института и Музея антропологии МГУ; также для сравнительного анализа методами статистики изучено несколько краниологических серий восточных славян (229 черепов) (табл. 1). Подобранные для анализа материалы частично перекрывались географически, так как славянские группы занимали заметно большую территорию, чем черняховские.

При анализе использовали восемь измерений лицевого отдела черепа (Алексеев, Дебец, 1964): средняя ширина лица (46 Март.), верхняя высота лица (48 Март.), ширина орбиты (51 Март.), высота орбиты (52 Март.), ширина носа (54 Март.), высота *subspinale* над зигомаксиллярной хордой, симметрические ширина (SC Биом.) и высота (SS Биом.). Статистический анализ краниометрических данных вычисления проводили с помощью метода главных компонент (ГК) и ряда основанных на них дополнительных аналитических приемов в программе World PCA (подробное описание см. (Evteev et al., 2021)).

В качестве материала для проведения генетического анализа использован костный фрагмент из пирамиды височной кости музейного образца № 10917 (рис. 1, а), принадлежавшей подростку из погребения 4 памятника Кринички (см. рис. 1, б). Данное погребение датируется 230–270 гг. н. э. (Никитина, 2008).

Для извлечения препарата древней ДНК в специализированных стерильных помещениях на базе АНОО ВО «Университет “Сириус”» была отделена область улитки и взята часть массой 0.236 г. Работы по получению костного порошка и выделению из него ДНК проводили в соответствии с ранее описанным протоколом (Andreeva

et al., 2022). Препарат ДНК имеет идентификационный номер AB93.

Оценку качества ДНК проводили на приборе Agilent Bioanalyzer 2100 с использованием набора High Sensitivity DNA chip (“Agilent”). Из этой древней ДНК была приготовлена геномная библиотека (Gansauge et al., 2017), которую секвенировали на платформе Illumina HiSeq 2500 в режиме одноконцевых прочтений.

Биоинформатический анализ данных секвенирования включал несколько этапов. Для удаления адаптерных последовательностей использовали AdapterRemoval v2 (Schubert et al., 2016). Полученные нуклеотидные последовательности длиной более 30 нуклеотидов картировали на референсные геномы rCRS/NC_012920.1 (митохондриальный геном) (Anderson et al., 1981) и hg19/GRCh37 (ядерный геном человека) с помощью программы BWA (Li, Durbin, 2009). Для определения аутентичности древней ДНК проведена оценка уровня замен С→Т на концах прочтений, характерных для древней ДНК, с использованием MapDamage v.2.2.1 (Jónsson et al., 2013). Оценку контаминации проводили с помощью программы Schmutzi (Renaud et al., 2015). Для установления генетического пола исследуемого образца выявляли соотношение среднего покрытия половых хромосом (отдельно X и Y) к покрытию аутосом.

Для реконструкции митохондриальной последовательности (мтДНК) использовали прочтения с показателем качества картирования MQ > 20. Детекцию генетических вариантов в изучаемом образце производили с применением пакета BSFtools (Danecek et al., 2021). Дополнительно были проведены фильтрация по качеству определенных генотипов (QUAL > 30) и нормализация обнаруженных вставок и делеций. Найденные варианты нуклеотидных замен в митохондриальной ДНК проверяли в программе IGV (integrative genomics viewer) (Robinson et al., 2011).

Определение митохондриальной гаплогруппы образца выполняли с применением Haplogrep3 (Schönherr et al., 2023) на основе данных Phylotree build 17 (Van Oven, 2015), дополнительно использовали базу данных YFull MTree 1.02 (<https://www.yfull.com/mtree/>).

Поиск последовательностей мтДНК как современных, так и древних индивидов, имеющих максимальное сходство с образцом AB93, осуществляли в открытых базах данных NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>), Allen Ancient DNA Resource (AADR) (Mallick et al., 2024), YFull MTree 1.02 (<https://www.yfull.com/mtree/>) и AmtDB (Ehler et al., 2019). Для поиска и отбора последовательностей в базе данных NCBI использовали сервис BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) с указанием критериев Query cover – 100 % и Percent Identity – не ниже 99.98 %.

Для выполнения филогеографического анализа использовали программу mtPhyl (Eltsov, Volodko, 2016), с применением метода максимального правдоподобия. При построении основной клады, объединяющей образцы с наименьшим числом нуклеотидных замен, учитывали все позиции митохондриальной последовательности. Для образцов из предковой гаплогруппы из анализа исключали участки поли-(C)-трактов, участки tandemных повторов 522–524 и 573–576, а также нуклеотидную позицию 16519, характеризующуюся высокой частотой мутаций.

Таблица 1. Краниологические серии, использованные в антропологическом анализе

№ п/п	Серия	Географическое расположение памятника	Число изученных черепов	
			мужских	женских
Краниологические выборки представителей черняховской культуры (153 инд.)				
1	Баев	Волынская область		2
2	Будешты	Дубоссарский район	14	9
3	Викторовка	Николаевская область	1	1
4	Гавриловка	Херсонская область	6	8
5	Городок	Ровенская область		1
6	Данилова балка	Кировоградская область	7	1
7	Деревянная	Киевская область	1	1
8	Журавка	Черкасская область	32	27
9	Коблево	Николаевская область	7	2
10	Кривчаны	Хмельницкая область		1
11	Кринички	Одесская область	2	
12	Малаешты	Приднестровье	2	4
13	Михайловка	Херсонская область	3	
14	Ранжевое	Одесская область	1	1
15	Ридкодубы	Хмельницкая область	1	
16	Ромашки	Киевская область	2	
17	Ружичанка	Хмельницкая область	1	1
18	Сабодаш	Черкасская область		1
19	Фурмановка	Одесская область	1	
20	Черняхов	Киевская область	8	2
21	Чистилев	Тернопольская область	2	
		Всего	91	62
Краниологические выборки восточных славян (229 инд.)				
1	Новгородские могильники (Которск III, Удрай II, Удрай IV, Ретенское озеро, Логовеще, Конезерье, Славенка, Озертицы и Хрепле)	Новгородская область, по (Санкина, 2012)	48	
2	Костромская группа курганов (Плес, Городок, Новоселки)	Костромская область, по (Aleksiejewa, 1966)	12	
3	Курганные группы в бассейне среднего течения р. Москвы (Ильинское, Косино, Спас-Тушино, Лепешки)	Московская область, по (Aleksiejewa, 1966)	16	10
4	Курганные группы в зоне смоленского течения р. Днепра (Волочек, Сельцо, Варнавино, Селище, Старая Рудня, Ивановичи)	Смоленская область, по (Aleksiejewa, 1966)	27	28
5	Серия владимирско-рязанско-нижегородской группы курганов (Зиминки, Муром, Поповская, Городище, Терехово)	Владимирская, Рязанская, Нижегородская области, по (Aleksiejewa, 1966)	22	
6	Черниговская группа курганов (Гущино, Бахмач, Стольное, Шестовицы)	Черниговская область, по (Aleksiejewa, 1966)	13	
7	Переяславская группа курганов (Переяслав-Хмельницкий, Медвежье, Липовое)	Полтавская область, по (Aleksiejewa, 1966)	32	
8	Курганные группы по среднему течению р. Десны (Гочево, Александровка, Красное, Голубица, Сетный хутор)	Курская и Черниговская области, по (Aleksiejewa, 1966)		21
		Всего	170	59

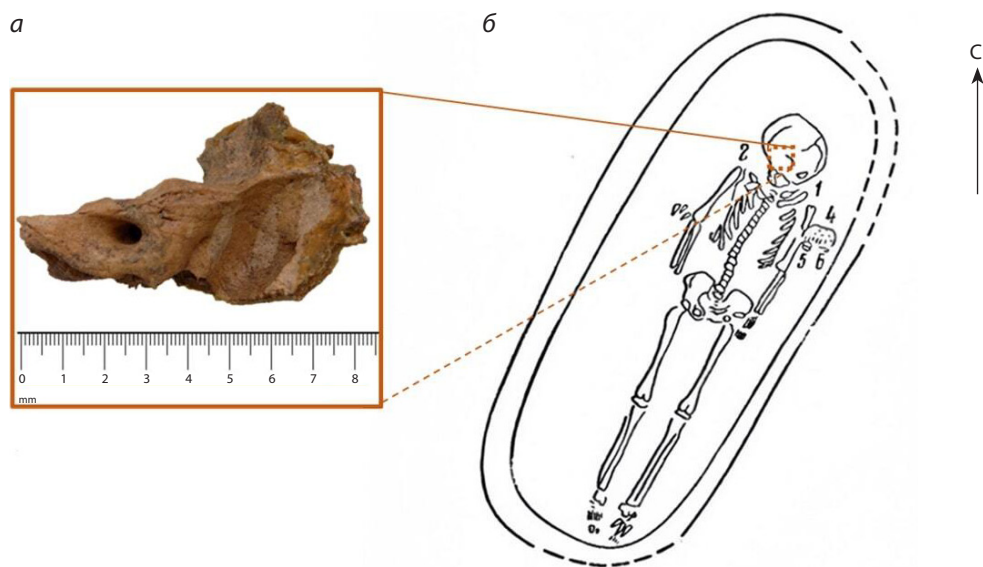


Рис. 1. Антропологический материал, использованный для генетического анализа.

а – пирамида правой височной кости индивида № 10917; б – схема погребения 4 из могильника в с. Кринички (Сымонович, 1960).

Результаты

На первом этапе работы проведено исследование нескольких краниологических серий черепов восточных славян и представителей черняховской культуры. На примере мужских черепов «черняховцев» было показано, что первые две главные компоненты (ГК) описывают суммарно 47.5 % изменчивости, а первые четыре – 78.5 %. Заметные различия наблюдаются по первым двум компонентам (рис. 2). Индивидам с большими значениями ГК1 свойственно увеличение высоты и ширины лица, профилировки нижней части лица, в меньшей степени – высоты глазницы и ширины носа. Индивидам с большими значениями ГК2 характерно уменьшение ширины лица, сочетающееся с увеличением размеров спинки носа. В целом изученные группы не формируют резко выраженные кластеры. Тем не менее расчет внутригрупповых средних попарных евклидовых расстояний по значениям ГК1–4 (СПЕР) показал, что выборки из Будешты и Черняхова (левобережье

Днестра, соврем. Дубоссарский район, Молдавия и соврем. Киевская область, Обуховский район, Украина соответственно) являются наиболее однородными ($СПЕР \leq 2.7$), тогда как серия из Гавриловки (соврем. Херсонская область, Украина) существенно более гетерогенна ($СПЕР \leq 4.5$).

В анализе женских черепов первые две ГК описывают суммарно 46 % общей изменчивости, первые четыре – 73.7 %. Морфологический смысл ГК1 полностью соответствует таковому в мужской части выборки: индивидам с большими значениями этой компоненты свойственно увеличение размеров лица, ширины глазницы и носа, усиление горизонтальной профилировки. Сходен в целом и смысл ГК2, которая описывает в первую очередь увеличение размеров носовых костей (в области больших значений). Таким образом, основные тенденции морфологической изменчивости лицевого отдела черепа в мужской и женской частях объединенной серии черняховской культуры обнаруживают сходство (см. рис. 2).

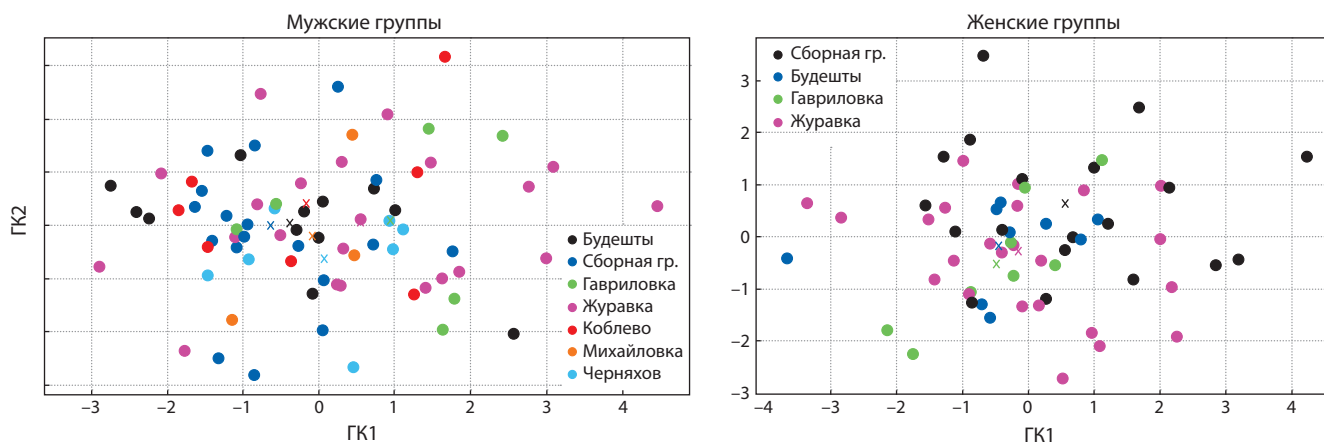


Рис. 2. Положение исследованных групп черняховской культуры в пространстве ГК1 и ГК2.

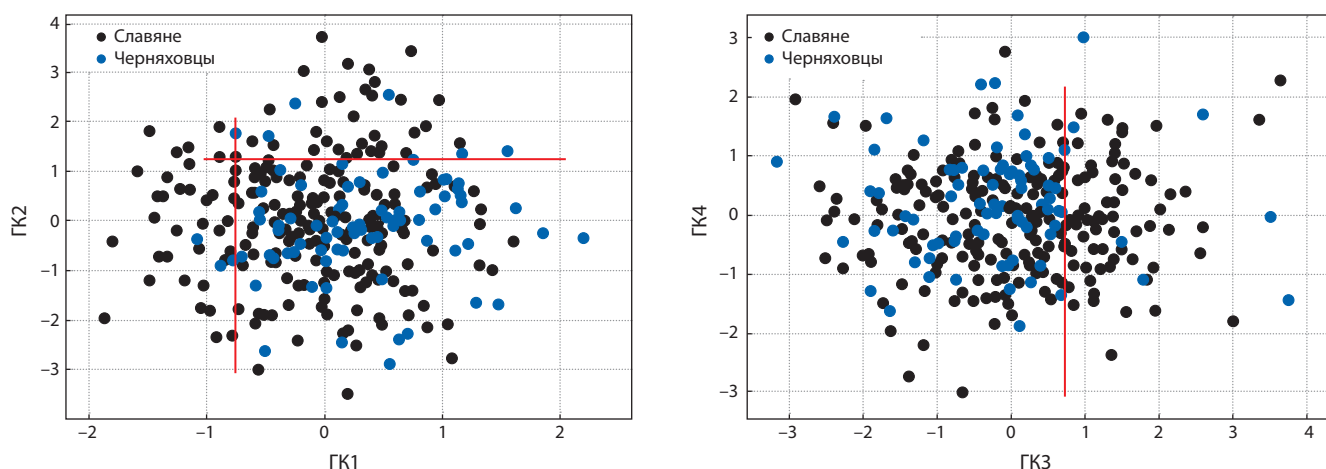


Рис. 3. Положение исследованных мужских черепов в пространстве четырех ГК (восточные славяне и представители черняховской культуры совместно).

Красные линии на рисунке ограничивают кластер восточных славян и черняховцев со сходными показателями ГК от кластера восточных славян со значительно отличающимися показателями.

Далее методом главных компонент был проведен сравнительный анализ выборок восточных славян и носителей черняховской культуры, показавший на примере мужских выборок заметные различия между ними по трем первым главным компонентам (рис. 3). Согласно критерию Кайзера (Дерябин, 2008), значимыми можно считать первые три ГК, а также условно и четвертую (собственное число 0.97). В то же время общий диапазон краниологической изменчивости восточных славян и носителей черняховской культуры вполне сопоставим (внутригрупповые СПЕР – 3.18 и 3.07 соответственно). Отметим, что некоторые локальные мужские серии черепов (Будешты и Черняхов) сближаются с восточнославянскими группами (смоленской, костромской и владимирско-рязанско-нижегородской земли). В обобщенных женских сериях черепов различия выражены не столь отчетливо, как в мужских.

На втором этапе проведен генетический анализ материала. Была реконструирована полная последовательность митохондриальной ДНК для образца костного фрагмента из черепа, принадлежащего представителю черняховской культуры. Данный индивид имеет предположительно протославянскую составляющую согласно археологическому контексту.

По результатам секвенирования и первичного биоинформатического анализа было получено около 115.8 млн коротких прочтений, из которых 51.5 % картировано на референсный геном человека. Повышенная частота замен С→Т, наблюдаемая по всей длине фрагментов (рис. 4), подтверждает аутентичность образца АВ93 древней ДНК. Такой специфичный признак, как «повышенный уровень дезаминирования ДНК», связан с постмортальными изменениями и хорошо маркирует ДНК, полученную из археолого-антропологических образцов. По отношению среднего покрытия половых хромосом и аутосом была показана принадлежность образца индивиду женского пола, что совпадает с археологическим описанием.

В результате картирования прочтений на референсный митохондриальный геном человека (NC_012920.1)

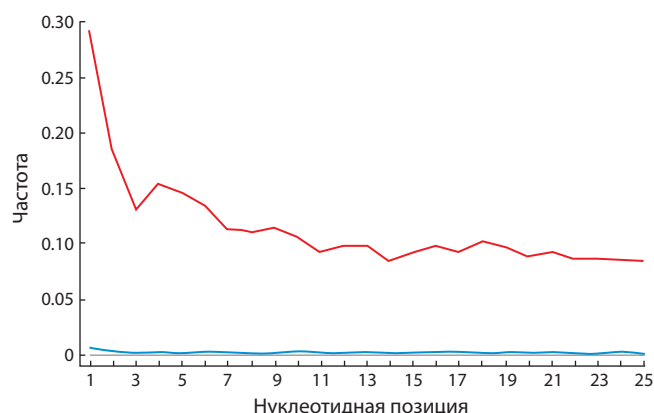


Рис. 4. Профиль нуклеотидных замен, полученный с помощью программы mapDamage2 (Jónsson et al., 2013) для прочтений, картированных на митохондриальный референсный геном.

Красной линией обозначены специфичные для древней ДНК замены С→Т среди первых 25 нуклеотидов с 5'-конца фрагментов ДНК.

реконструирована полная митохондриальная последовательность со средней глубиной покрытия x48,32, что позволило определить митохондриальную гаплогруппу исследуемого образца и провести филогеографический анализ. Обнаруженные при анализе последовательности мтДНК образца АВ93 варианты характерны для гаплогруппы H5a1a1 (табл. 2).

Помимо гаплообразующих вариантов, в последовательности мтДНК исследуемого образца найдена замена А на Г в нуклеотидной позиции 93 в гипервариабельном регионе 2 (ГВР2). Данный вариант не определяет гаплогруппу и является частным вариантом гаплотипа образца АВ93.

Для филогеографического анализа в базах данных полных митохондриальных последовательностей были отобраны образцы, принадлежащие к гаплогруппам H5a1a и H5a1a1, а также проведен поиск последовательностей

Таблица 2. Варианты однонуклеотидных замен, образующие митохондриальные гаплогруппы и выявленные в митохондриальной последовательности AB93

Координата нуклеотидной замены на митохондриальном референсном геноме rCRS	Референсный вариант→ вариант AB93	Гаплогруппа, образуемая заменой
456	C→T	H5'36
16304	T→C	H5
4336	T→C	H5a
15833	C→T	H5a1
721	T→C	H5a1a
16483	G→A	H5a1a1

мтДНК, отличающихся не более чем на три гаплогруппы образующие замены. Таким образом, для проведения фило-географического анализа было отобрано 38 образцов, включая AB93, для которых известна географическая, этническая или культурная принадлежность. Из них три последовательности принадлежали древним индивидам (табл. 3) и 35 – современным.

На рис. 5 представлен фрагмент полученного фило-географического дерева митохондриальной линии H5a1a, на котором из восьми найденных в базах данных образцов пять принадлежат представителям современных славянских популяций, а один – ранее исследованному индивиду из средневекового могильника в современной Вологодской области. Данный индивид относится ко второй половине XII–началу XIII в. и имеет славянское происхождение (Рождественских и др., 2024). Последовательности мтДНК представителя черняховской культуры (AB93) и средневекового индивида (DB37) из памятника Минино II оказались идентичными.

Обсуждение

По результатам проведенного антропологического анализа морфологическая изменчивость в общей выборке черняховской культуры демонстрирует в целом равно-

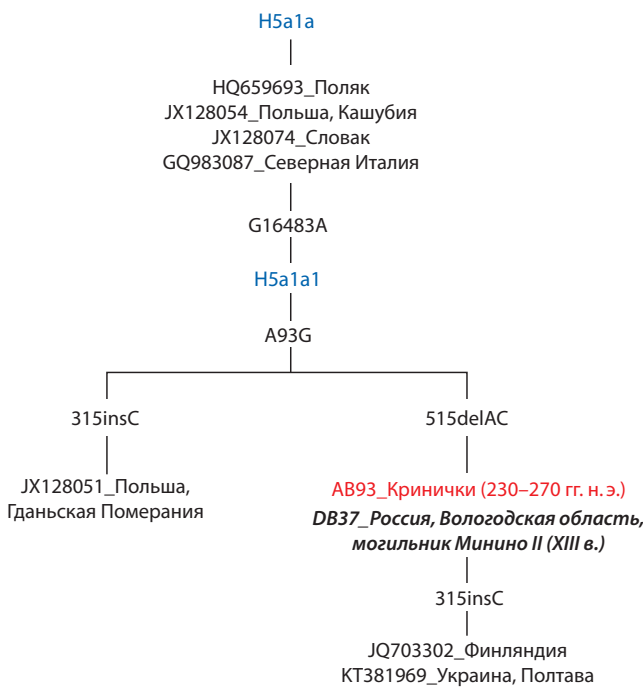


Рис. 5. Фрагмент филогеографического дерева, полученного с помощью программы mtPhyl для образцов мтДНК, принадлежащих к митохондриальной ветви H5a1a. Исследуемый образец обозначен красным цветом, древний индивид – полужирным курсивом. Для современных образцов приведены идентификационный номер и географическая/этническая принадлежность. Синим цветом обозначены гаплогруппы линии H5a1. Для транзиций указаны номер позиции и вариант замены. ins – инсерция и ее положение в геноме, del – делеция с указанием позиции в геноме отсутствующих нуклеотидов.

мерный характер в пространстве главных компонент, без выделения ярко выраженных кластеров. При этом общий размах краниологической изменчивости велик и не уступает таковому в обобщенных краниологических сериях по всей территории расселения средневековых восточных славян. Этот результат свидетельствует о том, что краниологические серии представителей черняховской культуры обладают неоднородностью, в том числе, возможно, обусловленной генетическими факторами.

Таблица 3. Древние образцы, митохондриальные последовательности которых принадлежат к гаплогруппе H5a1a

Образец	Датировка	Культурная принадлежность	Регион, памятник	Гаплогруппа*	Литературный источник
AB93	230–270 гг. н. э.	Черняховская культура	Одесская область, могильник Кринички	H5a1a	Данное исследование
MH605032 (BM5)	Ранний бронзовый век	Фракийская культура	Болгария, Берекетска могила	H5a1a	Modi et al., 2019
DB37	Вторая половина XII–начало XIII в. н. э.	Русский Север	Вологодская область, Минино II	H5a1a	Рождественских и др., 2024
PCA0044	100–300 гг. н. э.	Вельбаркская культура	Польша, Ковалевко	H5a1a	Stolarek et al., 2023
PCA0403	XI–XII вв. н. э.	–	Польша, Любушское воеводство, Санток	H5a1a	Stolarek et al., 2023

* Гаплогруппа указана в соответствии с классификацией консенсусного дерева PhyloTree; фоном отмечены образцы, не вошедшие в филогеографический анализ.

Митохондриальная последовательность представителя черняховской культуры АВ93 относится к гаплогруппе H5a1a1, которая принадлежит к предковой кладе H5a1a. Данная предковая гаплогруппа распространена в настоящее время в Центральной и Восточной Европе среди представителей славянского населения (Mielnik-Sikorska et al., 2013; Malyarchuk et al., 2017). Ее обнаруживают как среди восточных славян (русские, украинцы, белорусы), так и среди западных (поляки, чехи, словаки, кашубы) (Mielnik-Sikorska et al., 2013; Malyarchuk et al., 2017). С наибольшей частотой (13.29 % от общей выборки) гаплогруппа H5a1a встречается у современных жителей Польши (<https://www.familytreedna.com/>).

Все выявленные древние индивиды, у которых митохондриальные последовательности принадлежат к гаплогруппе H5a1a, происходят с территории Восточной Европы. Самый ранний носитель этой гаплогруппы относится к периоду раннего бронзового века и найден на территории современной Болгарии, в восточной части Балканского полуострова (Фракии) (Modi et al., 2019). На территории Польши гаплогруппа H5a1a обнаружена у представителя вельбаркской культуры (100–300 гг. н. э.) (Stolarek et al., 2023), а также у средневекового индивида из некрополя Санток на западе Польши. Данный некрополь относят к местному населению Померании и датируют XI–XII вв. н. э. (Stolarek et al., 2023). Предполагается, что основу вельбаркской культуры составляло автохтонное население бассейна рек Висла и Западный Буг, а также готские племена, переселившиеся с юга Скандинавии (Stolarek et al., 2023). Кроме того, считается, что местные племена представляли собой протославянское население Восточной Европы (Гжесик, 2017). Примечательно, что при исследовании гипервариабельных регионов митохондриальных последовательностей выявлена преемственность митохондриальных линий на территории современной Польши, начиная по крайней мере с римского времени, при этом было показано, что местные материнские линии принадлежат к митохондриальной ветви H5a1 (Juras et al., 2014).

Мы обнаружили, что митохондриальная последовательность исследуемого представителя черняховской культуры Среднего Поднестровья полностью совпадает с последовательностью средневекового индивида с Русского Севера (территория современной Вологодской области) (Рождественских и др., 2024). Следует отметить, что, хотя погребение этого юноши расположено в регионе, преимущественно населенном местными финно-угорскими племенами, оно было выдержано в нормах христианского обычая захоронений (Археология севернорусской деревни..., 2007) и относится к периоду активных взаимодействий славянских и финно-угорских групп на ранних этапах формирования Древнерусского государства. Наиболее вероятно, что юноша был не местным представителем славянского населения (Рождественских и др., 2024). Идентичность митохондриальных последовательностей предполагает вероятное родство по материнской линии этих двух индивидов – девочки-подростка из погребения на юге Руси и юноши из северного могильника, что позволяет предположить вероятные пути миграции древнего населения в пределах Русской равнины.

Заключение

Проведенный нами краниологический анализ демонстрирует сопоставимый диапазон краниологической изменчивости восточных славян и носителей черняховской культуры. Генетический анализ также свидетельствует о том, что выявленная у представителя черняховской культуры митохондриальная линия характерна для славянских групп, как современных, так и древних, населявших территории, связанные с вероятным происхождением и расселением славян. В связи с этим мы можем предполагать наличие генетической связи по материнской линии между представителями черняховской культуры и древним населением Восточной Европы, на основе которого сформировалась славянская общность. Однако следует отметить, что впервые полученные нами в результате анализа митохондриальных геномов данные о генетической связи представителей черняховской культуры и славян требуют дальнейших подтверждений как с использованием дополнительных генетических маркеров, так и с привлечением дополнительного антропологического материала.

Список литературы / References

- Алексеев В.П., Дебец Г.Ф. Краниометрия. Методика антропологических исследований. М.: Наука, 1964
- [Alekseev V.P., Debets G.F. Craniometry. Anthropological Research Methods. Moscow: Nauka Publ., 1964 (in Russian)]
- Андреева Т.В., Добровольская М.В., Седов В.В., Вдовиченко М.В., Решетова И.К., Сошкина А.Д., Дудко Н.А., Быданов А.С., Адрианова И.Ю., Бужилова А.П., Рогаев Е.И. Люди из каменного саркофага № 11 Юрьева монастыря: генетическая история на основе митохондриальных геномов. *Краткие сообщения Института археологии*. 2023a;270:418-437. doi 10.25681/IARAS.0130-2620.270.418-437
- [Andreeva T.V., Dobrovolskaya M.V., Sedov V.V., Vdovichenko M.V., Reshetova I.K., Soshkina A.D., Dudko N.A., Bydanov A.S., Adrianova I.Yu., Buzhilova A.P., Rogaev E.I. People from the stone sarcophagus No. 11 at the St. Georges (Yuriev) Monastery: a genetic history based of mitochondrial genomes. *Kratkie Soobshcheniya Instituta Archeologii = Brief Communications of the Institute of Archaeology*. 2023a;270:418-437. doi 10.25681/IARAS.0130-2620.270.418-437 (in Russian)]
- Андреева Т.В., Малярчук А.Б., Родинкова В.Е., Сошкина А.Д., Рождественских Е.В., Добровольская М.В., Рогаев Е.И. Индивид волынцевского времени из Куриловки: первые археогенетические данные. *Российская археология*. 2023b;(3):57-71. doi 10.31857/S0869606323030030
- [Andreeva T.V., Malyarchuk A.B., Rodinkova V.E., Soshkina A.D., Rozhdestvenskikh E.V., Dobrovolskaya M.V., Rogaev E.I. An individual of the Volyntsevo period from Kurilovka: the first archeogenetic data. *Russijskaja Archeologija = Russian Archaeology*. 2023b;(3):57-71. doi 10.31857/S0869606323030030 (in Russian)]
- Андреева Т.В., Жилин М.Г., Малярчук А.Б., Энгватова А.В., Сошкина А.Д., Добровольская М.В., Бужилова А.П., Рогаев Е.И. Археогеномика человека из слоя верхневолжской культуры – наибольшее генетическое сходство с восточно-европейскими охотниками-собираателями и древними представителями мезолита/неолита Европы. *Вестник археологии, антропологии и этнографии*. 2024;64:113-125. doi 10.20874/2071-0437-2024-64-1-10
- [Andreeva T.V., Zhilin M.G., Malyarchuk A.B., Engovatova A.V., Soshkina A.D., Dobrovolskaya M.V., Buzhilova A.P., Rogaev E.I. Archaeogenomics of humans from the layer of the Upper Volga Culture revealed their greatest genetic similarity with Eastern European hunter-gatherers and ancient representatives of Mesolithic/Neolithic Europe. *Vestnik Archeologii, Antropologii i Etnografii*. 2024;64:113-125. doi 10.20874/2071-0437-2024-64-1-10 (in Russian)]

- Археология севернорусской деревни X–XIII веков: средневековые поселения и могильники на Кубенском озере: в 3 т. Том I: Поселения и могильники. М.: Наука, 2007. Доступно: https://archaeolog.ru/media/series/arch-northrus-village/Arch_northrus_village-1.pdf
[Archaeology of the Northern Russian Village of the 10–13th Centuries: Medieval Settlements and Burial Grounds on Lake Kubenskoye, Vol. I: Settlements and Burial Grounds. Moscow: Nauka Publ., 2007. Available at: https://archaeolog.ru/media/series/arch-northrus-village/Arch_northrus_village-1.pdf (in Russian) (in Russian)]
- Винокур И.С. Славяно-фракийские контакты в Среднем и Верхнем Поднестровье. В: Древнейшие общности земледельцев и скотоводов Северного Причерноморья (V тыс. до н.э.–V в. н.э.). Тирасполь, 2002;400–404
[Vinokur I.S. Slavic-Thracian contacts in the Middle and Upper Transnistria. In: Ancient Communities of Farmers and Herders in the Northern Black Sea Region (5th millennium BC–5th century AD). Tiraspol, 2002;400–404 (in Russian)]
- Гамченко С.С. Археологические исследования в Подолье по трипольской культуре в 1909 г. СПб., 1911
[Gamchenko S.S. Archeological Research on the Tripoli Culture in Podillya in 1909. St. Petersburg, 1911]
- Гжесик Р. Этногенез славян в польской исторической рефлексии XX–XXI вв. *Studia Slavica et Balcanica Petropolitana*. 2017;(2): 107–121. doi 10.21638/11701/spbu19.2017.209
[Grzesik R. Ethnogenesis of the Slavs in the Polish historical reflection of the 20th–21st century. *Studia Slavica et Balcanica Petropolitana*. 2017;(2):107–121. doi 10.21638/11701/spbu19.2017.209 (in Russian)]
- Дерябин В.Е. Курс лекций по многомерной биометрии для антропологов. М.: Изд-во МГУ, 2008
[Deryabin V.E. Lectures on Multidimensional Biometrics for Anthropologists. Moscow: Moscow State University Publ., 2008 (in Russian)]
- Зиньковская И.В., Колесникова А.Ю. Проблемы черняховской культуры в современной украинской археологии (2000–2019 годы). *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: История. Политология. Социология*. 2020;(1):35–40
[Zinkovskaya I.V., Kolesnikova A.Y. Problems of the Chernyakhov culture in modern Ukrainian archaeology (2000–2019). *Vestnik VGU. Seriya: Istoriya. Politologiya. Sotsiologiya* = *Proceedings of Voronezh State University. Series: History. Political Science. Sociology*. 2020;(1):35–40 (in Russian)]
- Ляпушкин И.И. Славяне Восточной Европы накануне образования древнерусского государства (VIII–первая половина IX в.). Л.: Наука, 1968
[Lyapushkin I.I. Slavs of Eastern Europe on the eve of the formation of the Old Russian state (8th–the first half of the 9th century). Leningrad: Nauka Publ., 1968 (in Russian)]
- Магомедов Б.В. Черняховская культура. Проблема этноса. Lublin, 2001. Доступно: http://www.archaeology.ru/Download/Magomedov/Magomedov_2001_Czerniachov_ethnos.pdf
[Magomedov B.V. Chernyakhov Culture: The Issue of Ethnicity. Lublin, 2001. Available at: http://www.archaeology.ru/Download/Magomedov/Magomedov_2001_Czerniachov_ethnos.pdf (in Russian)]
- Никитина Г.Ф. Систематика погребального обряда племен черняховской культуры. М.: Наука, 1985
[Nikitina G.F. Systematics of Burial Rituals among Chernyakhov Culture Tribes. Moscow: Nauka Publ., 1985 (in Russian)]
- Никитина Г.Ф. Черняховская культура Поднестровья (по результатам анализа археологических источников). М.: Таус, 2008. Доступно: https://archaeolog.ru/media/books_2008/Nikitina_2008.pdf
[Nikitina G.F. Chernyakhov Culture in Transnistria according to the Analysis of Archaeological Data. Moscow: Taus Publ., 2008. Available at: https://archaeolog.ru/media/books_2008/Nikitina_2008.pdf (in Russian)]
- Рикман Э.А. Этническая история населения Поднестровья и прилегающего Подунавья в первых веках нашей эры. М.: Наука, 1975
[Rickman E.A. The Ethnic History of Transnistria and the Adjacent Danube Region in the First Centuries of Common Era. Moscow: Nauka Publ., 1975 (in Russian)]
- Рожественских Е.В., Манахов А.Д., Андреева Т.В., Кунижева С.С., Мальячук А.Б., Быданов А.С., Савинецкий А.Б., Крылович О.А., Добровольская М.В., Бужилова А.П., Макаров Н.А., Робаев Е.И. Юноша с хорьком из средневекового могильника Минино на Кубенском озере: археогенетическая идентификация. *Краткие сообщения Института археологии*. 2024;274: 348–368. doi 10.25681/IARAS.0130-2620.274.348-368
[Rozhdestvenskikh E.V., Manakhov A.D., Andreeva T.V., Kunizheva S.S., Malyarchuk A.B., Bydanov A.S., Savinetsky A.B., Krylovich O.A., Dobrovol'skaya M.V., Buzhilova A.P., Makarov N.A., Rogaev E.I. A youth with a polecat from the medieval Minino cemetery at the Kubenskoe Lake: archaeogenetic identification. *Kratkiye Soobshcheniya Instituta Arkheologii* = *Brief Communications of the Institute of Archaeology*. 2024;274:348–368. doi 10.25681/IARAS.0130-2620.274.348-368 (in Russian)]
- Санкина С.Л. Этническая история средневекового населения Новгородской земли по данным антропологии. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012
[Sankina S.L. The Ethnic History of the Medieval Population of the Novgorod Land According to Anthropological Data. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012 (in Russian)]
- Седов В.В. Происхождение и ранняя история славян. М.: Наука, 1979
[Sedov V.V. The Origin and Early History of the Slavs. Moscow: Nauka Publ., 1979 (in Russian)]
- Сымонович Э.А. Памятники черняховской культуры в с. Кричики. Черняховская культура. *Материалы и исследования по археологии СССР*. 1960;82:239–252.
[Symonovich E.A. Artifacts of the Chernyakhov culture in the village of Krinichki. Chernyakhov culture. *Materialy i Issledovaniya po Arkheologii SSSR* = *Materials and Studies on USSR Archeology*. 1960;82:239–252 (in Russian)]
- Терпиловский Р.В. Киевская и черняховская культуры. Проблема контактов. *Stratum plus. Археология и культурная антропология*. 2000;(4):303–311
[Terpilovsky R.V. The Kiev and Chernyakhovskaya cultures: contacts. *Stratum plus. Archaeology and Cultural Anthropology*. 2000; (4):303–311 (in Russian)]
- Щукин М.Б. Стратум, структуры и катастрофы: Рождение славян. СПб.: Нестор, 1997;110–147
[Shchukin M.B. Stratum: Structures and Catastrophes: The Birth of Slavs. St. Petersburg: Nestor Publ., 1997;110–147 (in Russian)]
- Щукин М.Б. Готский путь (готы, Рим и черняховская культура). СПб.: СПбГУ, 2005
[Shchukin M.B. The Gothic Way: Goths, Rome, and the Chernyakhov Culture). Saint-Petersburg: St. Petersburg State University Publ., 2005 (in Russian)]
- Чистов К.В. Этнография восточных славян. М.: Наука, 1987
[Chistov K.V. Ethnography of Eastern Slavs. Moscow: Nauka Publ., 1987 (in Russian)]
- Aleksiejewa T. Wschodniosłowiańskie czaszki z kurhanów plemiennych. *Materialy i prace antropologiczne*. Kraków, 1966;3–142
[Alexeyeva T. East Slavic skulls from tribal barrows. *Materialy i prace Antropologiczne* = *Anthropological Materials and Studies*. Kraków, 1966;3–142 (in Polish)]
- Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G., de Bruijn M.H., Coulson A.R., Drouin J., Eperon I.C., Nierlich D.P., Roe B.A., Sanger F., Schreier P.H., Smith A.J., Staden R., Young I.G. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*. 1981;290(5806):457–465. doi 10.1038/290457a0
- Andreeva T.V., Manakhov A.D., Gusev F.E., Patrikeev A.D., Golovanova L.V., Doronichev V.B., Shirobokov I.G., Rogaev E.I. Genomic analysis of a novel Neanderthal from Mezmaiskaya Cave provides insights into the genetic relationships of Middle Palaeolithic population. *Sci Rep*. 2022;12(1):13016. doi 10.1038/s41598-022-16164-9

- BLAST – Basic Local Alignment Search Tool. Available: <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>
- Danecek P., Bonfield J.K., Liddle J., Marshall J., Ohan V., Pollard M.O., Whitwham A., Keane T., McCarthy S.A., Davies R.M., Li H. Twelve years of SAMtools and BCFtools. *GigaScience*. 2021; 10(2):giab 008. doi 10.1093/gigascience/giab008
- Ehler E., Novotný J., Juras A., Chylenski M., Moravcik O., Paces J. AmtDB: a database of ancient human mitochondrial genomes. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D29-D32. doi 10.1093/nar/gky843
- Eltsov N., Volodko N. MtPhul: Software tool for human mtDNA analysis and phylogeny reconstruction. 2016. Available online: <http://eltsov.org> (Available from: <https://sites.google.com/site/mtphyl/home>)
- Evteev A.A., Staroverov N.E., Potrakhov N.N. Analytical techniques and software for the study of intragroup metric variation using principal component analysis. *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*. 2021;33(1):7539. doi 10.4000/bmsap.7539
- FamilyTreeDNA. Available: <https://www.familytreedna.com/>
- Gansauge M.T., Gerber T., Glocke I., Korlevic P., Lippik L., Nagel S., Reihl L.M., Schmidt A., Meyer M. Single-stranded DNA library preparation from highly degraded DNA using T4 DNA ligase. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(10):e79. doi 10.1093/nar/gkx033
- Jónsson H., Ginolhac A., Schubert M., Johnson P.L., Orlando L. mapDamage2.0: fast approximate Bayesian estimates of ancient DNA damage parameters. *Bioinformatics*. 2013;29(13):1682-1684. doi 10.1093/bioinformatics/btt193
- Juras A., Dabert M., Kushniarevich A., Malmström H., Raghavan M., Kosicki J.Z., Metspalu E., Willerslev E., Piontek J. Ancient DNA reveals matrilineal continuity in present-day Poland over the last two millennia. *PLoS One*. 2014;9(10):110839. doi 10.1371/journal.pone.0110839
- Li H., Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows–Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2009;25(14):1754-1760. doi 10.1093/bioinformatics/btp324
- Mallick S., Micco A., Mah M., Ringbauer H., Lazaridis I., Olalde I., Patterson N., Reich D. The Allen Ancient DNA Resource (AADR) a curated compendium of ancient human genomes. *Sci Data*. 2024; 11(1):182. doi 10.1038/s41597-024-03031-7
- Malyarchuk B., Litvinov A., Derenko M., Skonieczna K., Grzybowski T., Grosheva A., Shneider Y., Rychkov S., Zhukova O. Mitogenomic diversity in Russians and Poles. *Forensic Sci Int Genet*. 2017;30:51-56. doi 10.1016/j.fsigen.2017.06.003
- Mielnik-Sikorska M., Dacia P., Malyarchuk B., Derenko M., Skonieczna K., Perkova M., Dobosz T., Grzybowski T. The history of Slavs inferred from complete mitochondrial genome sequences. *PLoS One*. 2013;8(1):e54360. doi 10.1371/journal.pone.0054360
- Modi A., Nesheva D., Sarno S., Vai S., Karachanak-Yankova S., Luiselli D., Pilli E., ... Antonova O., Hadjidekova S., Galabov A., Toncheva D., Caramelli D. Ancient human mitochondrial genomes from Bronze Age Bulgaria: new insights into the genetic history of Thracians. *Sci Rep*. 2019;9(1):5412. doi 10.1038/s41598-019-41945-0
- Renaud G., Slon V., Duggan A.T., Kelso J. Schmutzi: estimation of contamination and endogenous mitochondrial consensus calling for ancient DNA. *Genome Biol*. 2015;16:224. doi 10.1186/s13059-015-0776-0
- Robinson H.J., Thorvaldsdóttir H., Winckler W., Guttman M., Lander E.C., Getz G., Mesirov J.P. Integrative genomics viewer. *Nat Biotechnol*. 2011;29(1):24-26. doi 10.1038/nbt.1754
- Schönherr S., Weissensteiner H., Kronenberg F., Forer L. Haplogrep 3 – an interactive haplogroup classification and analysis platform. *Nucleic Acids Res*. 2023;51(W1):W263-W268. doi 10.1093/nar/gkad284
- Schubert M., Lindgreen S., Orlando L. AdapterRemoval v2: rapid adapter trimming, identification, and read merging. *BMC Res Notes*. 2016;12(9):88. doi 10.1186/s13104-016-1900-2
- Stolarek I., Zenczak M., Handschuh L., Juras A., Marcinkowska-Swojak M., Spinek A., Dębski A., Matla M., Kóčka-Krenz H., Piontek J.; Polish Archaeogenomics Consortium Team; Figlerowicz M. Genetic history of East-Central Europe in the first millennium CE. *Genome Biol*. 2023;24(1):173. doi 10.1186/s13059-023-03013-9
- Van Oven M. PhyloTree Build 17: growing the human mitochondrial DNA tree. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser*. 2015;5:e392-e394. doi 10.1016/j.fsigs.2015.09.155
- YFull MTree 1.02 (under construction). Available: <https://www.yfull.com/mtree/>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 19.11.2024. После доработки 26.12.2024. Принята к публикации 28.12.2024.

Прием статей через электронную редакцию на сайте <http://vavilov.elpub.ru/index.php/jour>
Предварительно нужно зарегистрироваться как автору, затем в правом верхнем углу страницы выбрать «Отправить рукопись». После завершения загрузки материалов обязательно выбрать опцию «Отправить письмо», в этом случае редакция автоматически будет уведомлена о получении новой рукописи.

«Вавиловский журнал генетики и селекции (Vavilov Journal of Genetics and Breeding)»
до 2011 г. выходил под названием «Информационный вестник ВОГиС»/
“The Herald of Vavilov Society for Geneticists and Breeding Scientists”.

Сетевое издание «Вавиловский журнал генетики и селекции (Vavilov Journal of Genetics and Breeding)» – реестровая запись СМИ Эл № ФС77-85772, зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 14 августа 2023 г.

Издание включено ВАК Минобрнауки России в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, Russian Science Citation Index, Российский индекс научного цитирования, ВИНТИ, Web of Science CC, Scopus, PubMed Central, DOAJ, ROAD, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Открытый доступ к полным текстам:
русскоязычная версия – на сайте <https://vavilovj-icg.ru/>
и платформе Научной электронной библиотеки, elibrary.ru/title_about.asp?id=32440
англоязычная версия – на сайте vavilov.elpub.ru/index.php/jour
и платформе PubMed Central, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/3805/>

При перепечатке материалов ссылка обязательна.

✉ email: vavilov_journal@bionet.nsc.ru

Издатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»,
проспект Академика Лаврентьева, 10, Новосибирск, 630090.

Адрес редакции: проспект Академика Лаврентьева, 10, Новосибирск, 630090.

Секретарь по организационным вопросам С.В. Зубова. Тел.: (383)3634977.

Издание подготовлено информационно-издательским отделом ИЦиГ СО РАН. Тел.: (383)3634963*5218.

Начальник отдела: Т.Ф. Чалкова. Редакторы: В.Д. Ахметова, И.Ю. Ануфриева. Дизайн: А.В. Харкевич.

Компьютерная графика и верстка: Т.Б. Коняхина, О.Н. Савватеева.

Дата выхода в свет 28.08.2025. Формат 60 × 84 1/8. Уч.-изд. л. 15.1.

