

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.12.37-43>

Конституциональные и мозаичные CNV в семьях с репродуктивными потерями

Кашеварова А.А., Дроздов Г.В., Савченко Р.Р., Жигалина Д.И., Лопаткина М.Е.,
Никитина Т.В., Саженова Е.А., Скрябин Н.А., Васильев С.А., Лебедев И.Н.

ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
Научно-исследовательский институт медицинской генетики
634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10

Известно, что плацента нормально развивающихся эмбрионов человека I триместра беременности, плодов II и III триместров обогащена CNV. Предполагается, что данное свойство необходимо для успешного функционирования органа и протекания беременности. В то же время, в плацентах спонтанных абортусов (СА) выявляются патогенные вариации, ассоциированные с известными микроделеционными и микродупликационными синдромами. Однако эти данные получены на ДНК, выделенной из общего пула клеток плаценты, в то время как плацентарные ткани в I триместре можно разделить на цитотрофласт хориона (ЦХ) и экстраэмбриональную мезодерму (ЭМ), происходящие из разных зародышевых листков. Изучение этих двух тканей позволит проследить распределение CNV в плаценте, установить *de novo* варианты, возникшие после разделения зародышевых листков, а при наличии ДНК обоих родителей – выделить унаследованные CNV. В данном исследовании впервые ЦХ и ЭМ (34 СА), а также ДНК родителей (17 пар) были изучены на микрочипах Agilent 180K. CNV были обнаружены в одной или обеих исследованных тканях у 21 (62%) СА. Всего выявлено 226 вариаций, из которых 126 (56%) обнаружены в одной из тканей (75 в ЦХ (33%) и 51 в ЭМ (23%)); одновременно в обеих присутствовало 100 CNV (44%). В ЦХ варианты встречались в 1,5 раза чаще, по сравнению с ЭМ. Соотношение *de novo* и унаследованных CNV составило 3:1. Патогенные и вероятно патогенные вариации присутствовали либо в обеих тканях, либо только в ЦХ.

Ключевые слова: спонтанный абортус, вариации числа копий участков ДНК (CNV), межтканевый мозаицизм.

Для цитирования: Кашеварова А.А., Дроздов Г.В., Савченко Р.Р., Жигалина Д.И., Лопаткина М.Е., Никитина Т.В., Саженова Е.А., Скрябин Н.А., Васильев С.А., Лебедев И.Н. Конституциональные и мозаичные CNV в семьях с репродуктивными потерями. *Медицинская генетика* 2024; 23(12): 37-43.

Автор для корреспонденции: Кашеварова Анна Александровна; e-mail: anna.kashevarova@medgenetics.ru

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-65-00017, <https://rscf.ru/project/21-65-00017/>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.12.2024

Constitutional and mosaic CNVs in families with reproductive losses

Kashevarova A.A., Drozdov G.V., Savchenko R.R., Zhigalina D.I., Lopatkina M.E.,
Nikitina T.V., Sazhenova E.A., Skryabin N.A., Vasilyev S.A., Lebedev I.N.

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Genetics
10, Naberejnaya Ushaiki, Tomsk, 634050, Russian Federation

It is known that the placenta of human embryos in the I trimester of pregnancy and fetuses in the II and III trimesters are enriched with CNVs. This property is assumed to be necessary for the normal functioning of placenta and successful pregnancy. At the same time, pathogenic CNVs associated with known microdeletion and microduplication syndromes were detected in placentas of spontaneous abortions (SA). However, these data were obtained on DNA isolated from the mixture of placental cells, while placental tissues in I trimester can be divided into chorionic villi (CV) and extraembryonic mesoderm (EM), originating from different germ layers. The study of two tissues allows tracking the distribution of CNVs in the placenta, identifying *de novo* variants that arose after the separation of germ layers, and, in the presence of parental DNA, identifying inherited CNV. Here, for the first time, CV and EM (34 SA), as well as parental DNA (17 couples) were studied on Agilent 180K microarrays. CNVs were detected in one or both tissues in 21 (62%) SA. A total of 226 variations were identified, of which 126 (56%) were detected in one of the tissues (75 in CV (33%) and 51 in EM (23%)); at the same time, 100 CNVs (44%) were present in both tissues. In CV, the variants were found 1.5 times more often than in EM. The ratio of *de novo* and inherited CNVs was 3:1. Pathogenic and likely pathogenic variations were present either in both tissues or only in CV.

Keywords: spontaneous abortion, copy number variation (CNVs), inter-tissue mosaicism.

For citation: Kashevarova A.A., Drozdov G.V., Savchenko R.R., Zhigalina D.I., Lopatkina M.E., Nikitina T.V., Sazhenova E.A., Skryabin N.A., Vasilyev S.A., Lebedev I.N. Constitutional and mosaic CNVs in families with reproductive losses. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2024; 23(12): 37-43. (In Russian).

Corresponding author: Anna A. Kashevarova, **e-mail:** anna.kashevarova@medgenetics.ru

Funding. The study was supported by Russian Science Foundation № 21-65-00017, <https://rscf.ru/project/21-65-00017/>.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 03.12.2024

Введение

Структурная изменчивость генома, представленная вариациями числа копий участков ДНК (Copy Number Variation, CNV), хорошо известна у человека. CNV не только вносят вклад в генетическое разнообразие, но и обуславливают развитие различных заболеваний: рака, сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний, нарушений психоречевого развития, включая интеллектуальные расстройства, расстройства аутистического спектра и шизофрению. Активный поиск патогенных микроструктурных хромосомных вариантов ведется также у лиц с репродуктивными проблемами. Так, у мужчин с бесплодием, обусловленным азооспермией, выявляется повышенное количество CNV, в том числе ассоциированных с известными микроделеционными и микродупликационными синдромами [1]. На протяжении более десятилетия разные научные группы по всему миру исследуют эмбриональные структурные хромосомные варианты в плаценте спонтанных абортусов (СА) [2-9]. Однако ни в одном из исследований не выделены отдельно цитотрофобласт хориона (ЦХ) и экстраэмбриональная мезодерма (ЭМ), являющиеся производными различных зародышевых листков и обособляющиеся после имплантации бластоцисты. Более того, при самой тяжелой форме нарушения эмбрионального развития – анэмбрионии, только эти две ткани и доступны для исследования. Цитотрофобласт является стволовой линией клеток, существующей на протяжении всего периода внутриутробного развития, тогда как ЭМ – это производная эпибласта, дифференцирующегося из внутренней клеточной массы бластоцисты и дающего начало как всем эмбриональным структурам, так и внезародышевым тканям. Анализ этих двух тканей может дополнительно позволить предположить механизмы возникновения CNV. Присутствие аномалии в обеих тканях может указывать на их герминативное происхождение, когда вариант также присутствует в геноме у одного из родителей или возник в ходе мейотического деления половых клеток. Кроме того, вариация будет обнаружена в ЦХ и ЭМ, если она образовалась на самых ранних этапах дробления blastomeres, еще до обособления зародышевых листков. Если CNV будет присутствовать только в одной ткани, значит, она возникла после обособления ЦХ и ЭМ, либо в ходе преимуще-

ственной компартиментализации клеток с CNV, что приведет к формированию межтканевого мозаицизма.

Материалы и методы

Исследованы две внезародышевые ткани (ЦХ и ЭМ) от 34 СА человека I триместра беременности. Был доступен материал от обоих родителей 17 эмбрионов – периферическая кровь.

Все СА, включенные в данное исследование, имели нормальный кариотип по результатам стандартного метафазного анализа или хромосомного микроматричного анализа на микрочипах GenetiSure Pre-Screen Array Kit 8×60K (Agilent Technologies, США). Данный тип микроматриц используется в практике преимплантационного генетического тестирования для исключения анеуплоидий и, вследствие низкого разрешения, не позволяет надежно детектировать вариации числа копий участков ДНК. Срок беременности, установленный по дате последней менструации, варьировал от 6 до 16,1 недели ($10,1 \pm 2,5$ недель), а по данным ультразвукового обследования беременных женщин – от 4 до 12 недель ($7,1 \pm 2,5$ недель). Возраст матерей варьировал от 21 до 43 лет ($28,6 \pm 4,6$ лет), отцов – от 19 до 49 ($30,8 \pm 6,3$ лет). Исследование было одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН (протокол № 15 от 28.02.2023 г.).

ДНК для исследования была выделена из внезародышевых тканей и лимфоцитов периферической крови путём фенол-хлороформной экстракции. Матричная сравнительная геномная гибридизация (aCGH) с целью выявления CNV была проведена с использованием ДНК-микрочипов высокого разрешения SurePrint G3 Human CGH+SNP Microarray Kit, 4×180K и SurePrint G3 Human CGH Microarray Kit, 4×180K (Agilent Technologies, США), согласно протоколу производителя.

Классификация CNV осуществлялась с использованием рекомендаций Американской коллегии по медицинской генетике и геномике (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) [10] и Российского общества медицинских генетиков по хромосомному микроматричному анализу [11], а так-

же баз данных DGV (Database of Genomic Variants) [12], DECIPHER (Database of Genomic Variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources) [13] и онлайн-калькулятора CNV-ClinViewer [14]. Для интерпретации патогенетической значимости CNV в пренатальном периоде развития не существует специальных подходов и баз данных, и поэтому используются рекомендации и информация, доступные для постнатального периода, а именно, для aberrаций, ассоциированных с нарушениями психомоторного развития. Данную ситуацию можно объяснить тем, что до настоящего времени не выявлено ни одной истинно эмбриональной CNV, а все описанные у зародышей варианты встречаются в постнатальном периоде у здоровых или пораженных индивидов.

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

Результаты и обсуждение

Из 34 СА I триместра беременности патогенные (P, pathogenic), вероятно патогенные (LP, likely pathogenic) CNV и варианты с неопределенной клинической значимостью (VUS, variants of uncertain clinical significance) обнаружены у 21 (62%) в одной или обеих исследованных тканях. У остальных 13 зародышей (38%) выявлены вероятно доброкачественные (LB, likely benign) и доброкачественные (B, benign) полиморфные варианты. Всего обнаружено от 1 до 18 CNV на образец без учета клинической значимости. P (0,4%) и LP (2,2%) варианты идентифицированы у пяти эмбрионов. 59 (26,1%) вариантов были отнесены к категории VUS. Ранее при анализе трио Kasak с соавт. показали, что геном плаценты, в отличие от геномов родителей соответствующих эмбрионов и плодов, обогащен соматическими CNV, главным образом, представленными дупликациями. При этом количество вариаций увеличивается по мере течения беременности от I ко II триместру и составляет в среднем 19 и 45 CNV на образец, соответственно [15]. Авторами исследовались образцы плаценты, полученные при нормально протекавшей беременности в I (9 образцов) и II (8 образцов) триместрах, прерванной по желанию женщины или по медицинским показаниям со стороны здоровья женщины при отсутствии аномалий развития плода, соответственно, и ДНК одного или обоих родителей на микрочипах Agilent SurePrint G3 Human CGH 2×400K array. Феномен обогащения плаценты соматическими

CNV, по мнению Kasak с соавт., важен для развития плаценты и поддержания беременности. Однако в публикации отмечено, что анализ целой плаценты является ограничением работы, поскольку не позволяет оценить, является ли данный феномен свойством всего органа или специфичен для отдельных типов клеток, его составляющих. В то же время, именно для I триместра беременности авторами проводился анализ чистых ворсин хориона, включающих цитотрофобласт и синцитиотрофобласт, где зарегистрировано в среднем 19 CNV на образец. В работе использовались чипы более высокого разрешения, чем в нашем исследовании, и, кроме того, авторы не проводили интерпретацию патогенетической значимости вариаций, включая в анализ все обнаруженные на высокоразрешающих микрочипах, что не позволяет полностью сравнить наши данные. В многочисленных публикациях, посвященных поиску патогенных CNV при нарушении эмбрионального развития в I триместре, ткани также не разделялись на ЦХ и ЭМ [3-9]. Корректно сравнить наши и литературные данные также не представляется возможным, поскольку использовались разные типы микроматриц с разным уровнем разрешения.

Итак, до настоящего времени в мире не опубликовано ни одной работы, описывающей CNV отдельно в ЦХ и ЭМ СА. При исследовании двух тканей из образца нами было выявлено 226 вариаций, из которых 75 приходилось на ЦХ (33%), 51 – на ЭМ (23%) и одновременно в обеих тканях присутствовало 100 aberrаций (44%). Всего обнаружено 126 (56%) CNV, локализованных в одной ткани и, наиболее вероятно, возникших после разделения зародышевых листков, тогда как CNV, регистрирующиеся в обеих тканях (44%), имеют, вероятно, герминативное или раннее постзиготическое происхождение. В ЦХ aberrации встречаются примерно в 1,5 раз чаще, по сравнению с ЭМ. Показано, что для клеток трофобласта человека свойственна эндоредупликация, приводящая к амплификации специфических хромосомных регионов и повышению экспрессии соответствующих генов [16]. Амплификация генов, вовлеченных в регуляцию клеточной адгезии и иммунных процессов, может способствовать инвазии трофобласта и подавлению иммунного ответа со стороны матери на беременность [15].

К герминативным вариантам также относятся CNV, унаследованные от родителей. Однако при выявлении вариации как в ЦХ, так и в ЭМ невозможно отличить те, что возникли в мейозе у родителей от возникших на ранних этапах дробления blastомеров до разделения зародышевых листков. Родительское происхождение

удалось установить для 95 (42%) CNV (табл. 1). *De novo* варианты преобладали над унаследованными (3:1). Все унаследованные CNV, за исключением материнской делеции 16p11.2 (arr[GRCh37] 16p11.2(31,959,074_33,773,134)×1), классифицированной как LB/B вариант, были небольшого размера (до 1 млн п.н.) (рисунок). Подавляющее большинство вариантов (18 из 22 (82%)) были интерпретированы как LB/B. Несмотря на разный дизайн исследований (микрочипы разного разрешения, объединение в общую группу CNV из плацент разных триместров в работе Kasak с соавт., использование нами классификации CNV), в целом нами выявлены те же тенденции, что и Kasak с соавт., которые показали, что унаследованные варианты составили всего лишь 11%

от всех CNV, причем примерно в равных пропорциях от обоих родителей [15].

Поскольку известно, что патогенные CNV, ассоциированные с известными микроделеционными и микродупликационными синдромами, как правило, возникают в результате неаллельной гомологичной рекомбинации в мейозе у родителей, то можно предположить, что у СА они будут присутствовать во всех клетках и тканях, либо в одной из тканей, вероятно, преимущественно в ЦХ, если в ЭМ против клеток с патогенными вариантами идет негативная селекция. В нашей выборке пять эмбрионов явились носителями Р и LP CNV (табл. 2). Данные CNV были классифицированы как Р или LP вви-

Таблица 1. Межтканевое распределение CNV у СА

Table 1. Intertissue distribution of CNV in spontaneous abortions

	<i>De novo</i> CNV	Mat CNV	Pat CNV	Всего
ЦХ	20 (21%)	0	1 (1%)	21 (22%)
ЭМ	23 (24%)	4 (4%)	2 (2%)	29 (31%)
ЦХ/ЭМ	30 (32%)	12 (13%)	3 (3%)	45 (47%)
Всего	73 (77%)	16 (17%)	6 (6%)	95

Примечание. ЦХ – цитотрофобласт хориона, ЭМ – экстраэмбриональная мезодерма, mat CNV – материнская CNV, pat CNV – отцовская CNV.

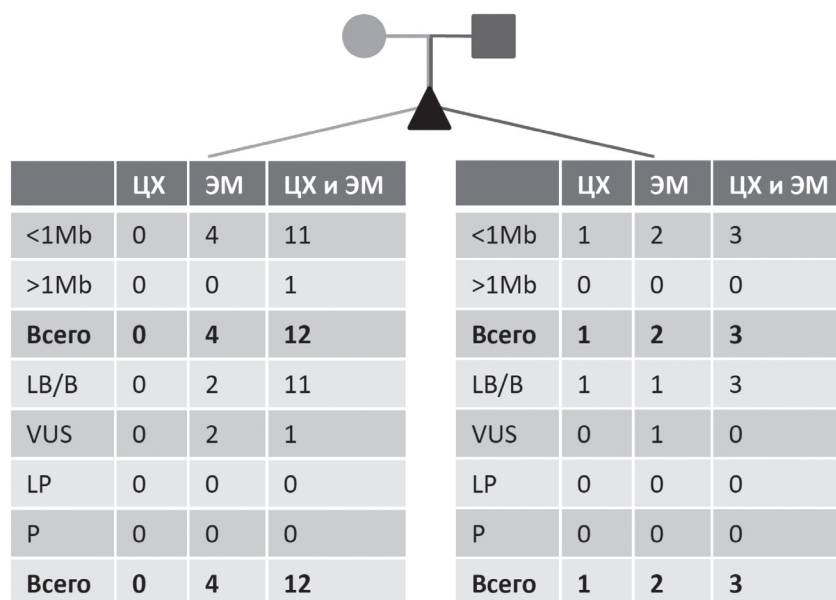


Рисунок. Межтканевое распределение и характеристика CNV материнского (слева) и отцовского (справа) происхождения. LB/B – likely benign/benign – вероятно доброкачественный/доброкачественный вариант, VUS – variant of uncertain significance – вариант с неопределенной значимостью, LP – likely pathogenic – вероятно патогенный вариант, P – pathogenic – патогенный вариант.

Figure. Intertissue distribution and characteristics of CNV of maternal (left) and paternal (right) origin. LB/B – likely benign/benign, VUS – variant of uncertain significance, LP – likely pathogenic, P – pathogenic.

Таблица 2. CNV в плацентарных тканях СА с P и LP вариантами

Table 2. CNV in placental tissues of spontaneous abortions with P and LP variants

№	Результат aCGH по ISCN 2024 [18]	Размер	Ткань	Тип
1	arr[GRCh37] 4p12(45,951,948_47,320,722)×1	1,4 млн п.н.	ЦХ	LP
	arr[GRCh37] 4q13.1q13.2(65,239,160_67,362,778)×1	2,1 млн п.н.	ЦХ	VUS
	arr[GRCh37] 6p22.1(29,854,870_29,896,710)×3	41,8 т.п.н.	ЭМ	LB/B
	arr[GRCh37] 7q21.11(84,392,662_86,174,019)×1	1,8 млн п.н.	ЦХ	VUS
	arr[GRCh37] 8q24.13(125,093,552_125,186,016)×1	123 т.п.н.	ЦХ, ЭМ	VUS
	arr[GRCh37] 10q21.3(66,638,141_68,024,837)×1	1,4 млн п.н.	ЦХ	VUS
	arr[GRCh37] 17q21.33q22(50,067,819_51,714,272)×1	1,6 млн п.н.	ЦХ	VUS
	arr[GRCh37] 22q11.23(24,347,959_24,390,254)×1	42 т.п.н.	ЭМ	LB/B
2	arr[GRCh37] 1p21.1(104,107,530_104,211,056)×1	103,5 т.п.н.	ЦХ, ЭМ	LB/B
	arr[GRCh37] 2p21(45,168,836_45,169,561)×1	726 п.н.	ЦХ	LB/B
	arr[GRCh37] 2q32(185,310,259_185,486,252)×1	176 т.п.н.	ЦХ	VUS
	arr[GRCh37] 6q22.31(123,554,069_123,591,006)×1	37 т.п.н.	ЦХ	VUS
	arr[GRCh37] 7p14.3(29,212,013_29,522,819)×3	42 т.п.н.	ЭМ	VUS
	arr[GRCh37] 10q21.3(66,638,141_68,024,837)×1	1,4 млн п.н.	ЦХ	VUS
	arr[GRCh37] 12q15q21.1(71,287,027_71,721,907)×1	440 т.п.н.	ЦХ	VUS
	arr[GRCh37] 20q13.32(57,245,941_57,465,925)×1	220 т.п.н.	ЦХ	LP
3	arr[GRCh37] 1p21.1(104,107,530_104,211,056)×1	103,5 т.п.н.	ЦХ, ЭМ	LB/B
	arr[GRCh37] 4q21.31(144,786,409_145,005,421)×3	219 т.п.н.	ЦХ, ЭМ	LB/B
	arr[GRCh37] 6p22.1(29,854,870_29,896,710)×3	41,8 т.п.н.	ЭМ	LB/B
	arr[GRCh37] 6p21.32(32,450,699_32,565,064)×3	114 т.п.н.	ЭМ	LB/B
	arr[GRCh37] 6p25.3(265,910_462,491)×1	196,6 т.п.н.	ЦХ	VUS
	arr[GRCh37] 16p11.2(31,934,834_33,563,699)×1	1,6 млн п.н.	ЦХ, ЭМ	LB/B
	arr[GRCh37] 16q22.1(70,152,776_70,193,942)×3	41 т.п.н.	ЭМ	LB/B
	arr[GRCh37] 18p11.32p11.31(148,963_5,302,796)×1	5,2 млн п.н.	ЦХ, ЭМ	P
arr[GRCh37] 18p11.31(5,302,164_5,825,029)×1	523 т.п.н.	ЭМ	VUS	
arr[GRCh37] 22q11.23(24,347,959_24,390,254)×1	42 т.п.н.	ЭМ	LB/B	
4	arr[GRCh37] 1q41(222,895,604_222,959,713)×3	64 т.п.н.	ЦХ	LB/B
	arr[GRCh37] 2p13.1(74,616,123_74,772,165)×3	156 т.п.н.	ЦХ	VUS
	arr[GRCh37] 2p11.2(85,433,544_85,520,965)×3	87 т.п.н.	ЦХ	VUS
	arr[GRCh37] 3q24(147,129,430_147,130,175)×3	746 п.н.	ЦХ	LB/B
	arr[GRCh37] 4q31.21(143,502,929_144,269,489)×3	767 т.п.н.	ЦХ	VUS
	arr[GRCh37] 4q35.1(185,713,268_185,787,268)×3	74 т.п.н.	ЦХ	LB/B
	arr[GRCh37] 6q26q27(163,950,811_164,647,888)×3	697 т.п.н.	ЦХ	LP
	arr[GRCh37] 7q22.1(98,454,446_98,557,713)×3	103 т.п.н.	ЦХ	LP
	arr[GRCh37] 8p11.23(36,673,502_37,024,831)×3	351 т.п.н.	ЦХ	LB/B
	arr[GRCh37] 8q12.1(59,193,153_59,698,096)×3	505 т.п.н.	ЦХ	VUS
	arr[GRCh37] 8q24.11(118,813,668_118,838,696)×3	25 т.п.н.	ЦХ	VUS
	arr[GRCh37] 11p14.3(24,563,723_24,693,309)×3	130 т.п.н.	ЦХ	LB/B
	arr[GRCh37] 11q21q22.1(97,052,031_97,621,058)×3	569 т.п.н.	ЦХ	LB/B
	arr[GRCh37] 12p12.3(15,993,788_16,096,258)×3	102 т.п.н.	ЦХ	LB/B
	arr[GRCh37] 17q21.31(42,579,561_42,657,563)×3	78 т.п.н.	ЦХ	VUS
	arr[GRCh37] 17q25.1(71,328,034_72,055,619)×3	728 т.п.н.	ЦХ	VUS
	arr[GRCh37] 22q11.21(19,746,363_19,748,728)×3	2 т.п.н.	ЭМ	LB/B
arr[GRCh37] 22q13.33(51,063,762_51,080,696)×3	17 т.п.н.	ЭМ	LB/B	
5	arr[GRCh37] 1p21.1(149,041,933_149,209,289)×1	167 т.п.н.	ЦХ, ЭМ	B
	arr[GRCh37] 1q31.1(196,825,135_196,883,398)×1	58 т.п.н.	ЦХ, ЭМ	B
	arr[GRCh37] 6p21.33(29,854,870_29,873,992)×1	19 т.п.н.	ЦХ, ЭМ	B
	arr[GRCh37] 11q14.3(88,941,786_88,969,853)×1	28 т.п.н.	ЦХ, ЭМ	VUS
	arr[GRCh37] 15q15.2(43,895,645_43,933,733)×1	38 т.п.н.	ЦХ, ЭМ	LB/B
	arr[GRCh37] 17q21.31q21.32(41,577,520_42,143,107)×1	566 т.п.н.	ЦХ	LP
	arr[GRCh37] 22q11.23(24,347,959_24,390,254)×1	42 т.п.н.	ЦХ, ЭМ	LB/B

Примечание. ЦХ – цитотрофобласт хориона, ЭМ – экстраэмбриональная мезодерма. LB/B – likely benign/benign – вероятно доброкачественный/доброкачественный вариант, VUS – variant of uncertain significance – вариант с неопределенной значимостью, LP – likely pathogenic – вероятно патогенный вариант, P – pathogenic – патогенный вариант. Жирным шрифтом выделены P и LP варианты, обсуждаемые в тексте.

ду их отсутствия у здоровых индивидов, типа изменения копийности, генного состава и ассоциации с заболеваниями из базы данных OMIM. Во всех пяти образцах дополнительно присутствовали LB/B и VUS варианты. Так, делеция региона 18p11.32p11.31 интерпретирована как патогенная (оценка по калькулятору CNV-ClinViewer 1,15: классификация ACMG – патогенная), затрагивающая дозозависимые гены, ассоциированные с патологией: *LPIN2* (OMIM 609628), *SMCHD1* (OMIM 614982), *TGIF1* (OMIM 142946), *THOS1* (OMIM 620280), *TUMS* (OMIM 620040). Данная делеция была выявлена как в ЦХ, так и в ЭМ (случай №3 в табл. 2). Однако определить, был ли данный вариант унаследован или возник *de novo*, не было возможности, поскольку исследование ретроспективное и материал родителей был не доступен. Остальные CNV были классифицированы как LP варианты. Так, регион микроделеции 4p12 (случай №1) ассоциирован с энцефалопатией развития и эпилептической энцефалопатией (OMIM 618557). В микроделецию 20q13.32 (случай №2) вовлечен импринтированный локус *GNAS* (OMIM 138320), участвующий в регуляции многих физиологических процессов. У эмбриона №4 выявлено сразу две вероятно патогенные дупликации: в *dup6q26q27* вовлечен дозозависимый ген *QKI*, участвующий в регуляции миелогенеза [17], а в *dup7q22.1* – *TRRAP*, ассоциированный с задержкой развития с или без лицевых дисморфий и аутизма (OMIM 618454). Регион 17q21.31q21.32 (случай №5) ассоциирован с синдромом микроделеции 17q21.31 (OMIM 610443). Данные CNV были обнаружены только в ЦХ, что может свидетельствовать как в пользу негативной селекции против клеток с этими вариациями в ЭМ и их преимущественной компартиментализации в ЦХ, так и в пользу их происхождения уже после разделения зародышевых листков. Стоит отметить, что из шести P и LP вариантов, два были представлены дупликациями и четыре делециями, в том числе, размером более 1 млн п.н., что традиционно чаще ассоциировано с патологическим фенотипом.

Таким образом, плацентарные ткани СА человека I триместра беременности обогащены CNV, которые можно классифицировать на P (0,4%), LP (2,2%), VUS (26,1%), а также LB/B (71,3%). Впервые показано, что для плацентарных тканей характерно такое явление, как межтканевый мозаицизм по CNV: в ЦХ вариации встречались в 1,5 раза чаще, по сравнению с ЭМ. Присутствие в ЦХ LP вариантов, вероятно, может быть маркером нарушения раннего эмбрионального развития.

Литература

1. Kikas T., Punab A.M., Kasak L., et al. Microdeletions and microduplications linked to severe congenital disorders in infertile men. *Sci Rep.* 2023;13(1):574. doi:10.1038/s41598-023-27750-w
2. Кашеварова А.А., Скрыбин Н.А., Никитина Т.В., и др. Онтогенетическая плейотропия генов, вовлеченных в CNV у спонтанных абортусов человека. *Генетика.* 2019;55(10):1158-1171. DOI: 10.1134/S0016675819100060
3. Wang Y., Li Y., Chen Y., et al. Systematic analysis of copy-number variations associated with early pregnancy loss. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55:96–104. <https://doi.org/10.1002/uog.20412>
4. Luo S., Chen X., Yan T., et al. Application of copy number variation sequencing in genetic analysis of miscarriages in early and middle pregnancy. *Cytogenet Genome Res.* 2020;160:634–42. <https://doi.org/10.1159/000512801>
5. Li S., Chen L.-N., Wang X.-H., et al. Chromosomal variants accumulate in genomes of the spontaneous aborted fetuses revealed by chromosomal microarray analysis. *PLoS One.* 2021;16:e0259518. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259518>
6. Sheng Y.-R., Hou S.-Y., Hu W.-T., et al. Characterization of copy-number variations and possible candidate genes in recurrent pregnancy losses. *Genes.* 2021;12:141. <https://doi.org/10.3390/genes12020141>
7. Xue S., Wang L., Wei J., et al. Clinical application of single nucleotide polymorphism microarray analysis in pregnancy loss in Northwest China. *Front Genet.* 2023;14:1319624. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1319624>
8. Zeng W., Qi H., Du Y., et al. Analysis of potential copy-number variations and genes associated with first-trimester missed abortion. *Heliyon.* 2023;9:e18868. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18868>
9. Bai W., Zhang Q., Lin Z., et al. Analysis of copy number variations and possible candidate genes in spontaneous abortion by copy number variation sequencing. *Front Endocrinol.* 2023;14:1218793. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1218793>
10. Riggs E.R., Andersen E.F., Cherry A.M., et al. 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). *Genetics in Medicine.* 2020;22(2), 245–257. doi:10.1038/s41436-019-0686-8
11. Лебедев И.Н., Шилова Н.В., Юров И.Ю., и др. Рекомендации Российского общества медицинских генетиков по хромосомному микроматричному анализу. *Медицинская генетика.* 2023;22(10):3-47. doi.org/10.25557/2073-7998.2023.10.3-47
12. Database of genomic variants, DGV – <http://projects.tcag.ca/variation>
13. Database of Genomic Variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources, DECIPHER – <https://www.deciphergenomics.org/>
14. CNV-ClinViewer – <https://cnv-clinviewer.broadinstitute.org/>
15. Kasak L., Rull K., Vaas P., et al. Extensive load of somatic CNVs in the human placenta. *Sci Rep.* 2015.10:5:8342. doi: 10.1038/srep08342
16. Biron-Shental T., Fejgin M.D., Sifakis S., et al. Endoreduplication in cervical trophoblast cells from normal pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25: 2625–2628. doi: 10.3109/14767058.2012.717999
17. Zhou X., Shin S., He C., et al. Qki regulates myelinogenesis through Srebp2-dependent cholesterol biosynthesis. *Elife.* 2021;10:e60467. doi: 10.7554/eLife.60467.
18. An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2024) Ed. Ros J. Hastings, Sarah Moore, Nicole Chia. Karger. 2024. Reprint of *Cytogenetic and Genome Research.* 2024;164(1):121-137

References

1. Kikas T., Punab A.M., Kasak L., et al. Microdeletions and microduplications linked to severe congenital disorders in infertile men. *Sci Rep.* 2023;13(1):574. doi:10.1038/s41598-023-27750-w
2. Kashevarova A.A., Skryabin N.A., Nikitina T.V. et al. Ontogenetic Pleiotropy of Genes Involved in CNVs in Human Spontaneous Abortions. *Russ J Genet.* 2019; 55: 1214–1226. <https://doi.org/10.1134/S1022795419100065>
3. Wang Y., Li Y., Chen Y., et al. Systematic analysis of copy-number variations associated with early pregnancy loss. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55:96–104. <https://doi.org/10.1002/uog.20412>
4. Luo S., Chen X., Yan T., et al. Application of copy number variation sequencing in genetic analysis of miscarriages in early and middle pregnancy. *Cytogenet Genome Res.* 2020;160:634–42. <https://doi.org/10.1159/000512801>
5. Li S., Chen L.-N., Wang X.-H., et al. Chromosomal variants accumulate in genomes of the spontaneous aborted fetuses revealed by chromosomal microarray analysis. *PLoS One.* 2021;16:e0259518. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259518>
6. Sheng Y.-R., Hou S.-Y., Hu W.-T., et al. Characterization of copy-number variations and possible candidate genes in recurrent pregnancy losses. *Genes.* 2021;12:141. <https://doi.org/10.3390/genes12020141>
7. Xue S., Wang L., Wei J., et al. Clinical application of single nucleotide polymorphism microarray analysis in pregnancy loss in Northwest China. *Front Genet.* 2023;14:1319624. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1319624>
8. Zeng W., Qi H., Du Y., et al. Analysis of potential copy-number variations and genes associated with first-trimester missed abortion. *Heliyon.* 2023;9:e18868. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18868>
9. Bai W., Zhang Q., Lin Z., et al. Analysis of copy number variations and possible candidate genes in spontaneous abortion by copy number variation sequencing. *Front Endocrinol.* 2023;14:1218793. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1218793>
10. Riggs E.R., Andersen E.F., Cherry A.M., et al. 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). *Genetics in Medicine.* 2020;22(2), 245–257. doi:10.1038/s41436-019-0686-8
11. Lebedev I.N., Shilova N.V., Iourov I.Yu., et al. Rekomendatsii Rossiyskogo obshchestva meditsinskikh genetikov po khromosomnomu mikromatrichnomu analizu [Guidelines of the Russian Society of Medical Geneticists for Chromosomal Microarray Analysis]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2023;22(10):3-47. (In Russ.) doi.org/10.25557/2073-7998.2023.10.3-47
12. Database of genomic variants, DGV – <http://projects.tcag.ca/variation>
13. Database of Genomic Variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources, DECIPHER – <https://www.deciphergenomics.org/>
14. CNV-ClinViewer – <https://cnv-clinviewer.broadinstitute.org/>
15. Kasak L., Rull K., Vaas P., et al. Extensive load of somatic CNVs in the human placenta. *Sci Rep.* 2015.10:5:8342. doi: 10.1038/srep08342
16. Biron-Shental T., Fejgin M.D., Sifakis S., et al. Endoreduplication in cervical trophoblast cells from normal pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25: 2625–2628. doi: 10.3109/14767058.2012.717999
17. Zhou X., Shin S., He C., et al. Qki regulates myelinogenesis through Srebp2-dependent cholesterol biosynthesis. *Elife.* 2021;10:e60467. doi: 10.7554/eLife.60467.
18. An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2024) Ed. Ros J. Hastings, Sarah Moore, Nicole Chia. Karger. 2024. Reprint of Cytogenetic and Genome Research. 2024;164(1):121-137.