

Эпигенетические модификации X-хромосомы в семьях с невынашиванием беременности

Толмачева Е.Н., Саженова Е.А., Никитина Т.В., Фонова Е.А., Лопаткина М.Е., Затула Л.А., Лебедев И.Н.

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

Асимметричная инактивация X-хромосомы характерна как для женщин с привычным невынашиванием, так и для спонтанных абортусов с кариотипом 46,XX, а смещение инактивации у спонтанного абортуса чаще связано с наличием асимметричной инактивации у матери.

Ключевые слова: асимметричная инактивация X-хромосомы, привычное невынашивание беременности, вариации числа копий ДНК.

Для цитирования: Толмачева Е.Н., Саженова Е.А., Никитина Т.В., Фонова Е.А., Лопаткина М.Е., Затула Л.А., Лебедев И.Н. Эпигенетические модификации X-хромосомы в семьях с невынашиванием беременности. *Медицинская генетика* 2020; 19(11): 81-82.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.81-82

Автор для корреспонденции: Толмачева Е.Н.; e-mail: katetolmacheva35@gmail.com

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 18-015-00437.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020.

Epigenetic modifications of the X chromosome in families with miscarriage

Tolmacheva E.N., Sazhenova E.A., Nikitina T.V., Fonova E.A., Lopatkina M.E., Zatula L.A., Lebedev I.N.

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Naberezhnaya Ushaiki 10, Tomsk, 634050, Russia

Skewed inactivation of the X chromosome is characteristic for women with recurrent pregnancy loss and spontaneous abortions with a karyotype 46,XX. Skewed X-inactivation in spontaneous abortion is more often associated with the asymmetric inactivation in the mother.

Keywords: skewed X-inactivation, recurrent pregnancy loss, copy number variations.

For citation: Tolmacheva E.N., Sazhenova E.A., Nikitina T.V., Fonova E.A., Lopatkina M.E., Zatula L.A., Lebedev I.N. Epigenetic modifications of the X chromosome in families with miscarriage. *Medical genetics*. 2020; 19(11): 81-82. (In Rus.).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.81-82

Corresponding author: Tolmacheva E.N.; e-mail: katetolmacheva35@gmail.com

Funding: This work was supported by the Russian Federal Property Fund (project No. № 18-015-00437).

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

Accepted: 20.05.2020

Введение

Нарушение нормального эпигенетического статуса X-хромосомы, проявляющееся как асимметричная инактивация X-хромосомы (ХЦИ), часто бывает связано с проявлением различных патологических состояний у человека, в том числе и с невынашиванием беременности [1]. До сих пор получены ограниченные данные о причинах этого явления. Мы провели комплексный анализ характера инактивации X-хромосомы у женщин с невынашиванием беременности и у спонтанных абортусов с кариотипом 46,XX и попытались выяснить причины формирования семейной асимметричной ХЦИ.

Материалы и методы

Инактивация X-хромосомы была проанализирована у 313 женщин с невынашиванием беременности, у 135 женщин без проблем с репродукцией, у 95 спонтанных абортусов (СА) I триместра беременности и 64 индуцированных абортусов (ИА) того же срока от женщин, не пожелавших сохранить нормально протекавшую беременность. Анализ характера инактивации X-хромосомы был проведен с помощью классического метода, основанного на амплификации фрагмента экзона I гена рецептора андрогена AR [2] с использованием метил-чувствительной количественной ПЦР. Степень X-инактивации $\geq 80\%$ принималась

как асимметричная инактивация, а $\geq 90\%$ как экстремальное смещение инактивации. Сравнительная матричная геномная гибридизация (aCGH) проводилась на микрочипах SurePrint G3 Human CGH array 4×180K (Agilent Technologies, США).

Результаты

В группе женщин с невынашиванием беременности частота асимметричной ХСІ была статистически значимо выше, чем у женщин без проблем с репродукцией. Эти отличия наблюдались, как при ХСІ $\geq 80\%$ (18,5% и 5,9%, точный критерий Фишера, $p < 0,01$), так и в случае экстремального смещения $\geq 90\%$ (6,7% и 2,2%, точный критерий Фишера, $p = 0,019$). Частота асимметричной ХСІ у женщин с ПНБ составила 23,6% (37 из 157) и была статистически значимо выше, чем у женщин с единственной потерей беременности в анамнезе (12,8%, точный критерий Фишера, $p = 0,01$). Мы сравнили частоту СА у женщин с равновероятной и асимметричной ХСІ. Оказалось, что у женщин с асимметричной ХСІ этот показатель значимо выше (87%), чем у женщин с равновероятной инактивацией — 78% (точный критерий Фишера, $p = 0,049$). Кроме того, соотношение полов у женщин с НБ и асимметричной ХСІ было сдвинуто в сторону гибели эмбрионов мужского пола и составило 1,25, а у женщин с НБ и равновероятной ХСІ — 0,8, однако эти отличия не были статистически значимы (точный критерий Фишера, $p = 0,27$).

Для того чтобы провести семейный анализ характера ХСІ, мы исследовали инактивацию Х-хромосомы во внезародышевой мезодерме СА с кариотипом 46,XX и в группе контроля у ИА I триместра беременности. Частота смещения инактивации Х-хромосомы в группе СА с кариотипом 46,XX составила 14,7% (14 из 95), тогда как у ИА не было выявлено ни одного случая асимметричной Х-инактивации. Проявление летальной Х-сцепленной мутации в случае передачи ее от женщины к эмбриону женского пола будет различаться

в зависимости от степени инактивации Х-хромосомы, несущей эту мутацию. Поэтому далее мы проанализировали характер инактивации Х-хромосомы в 46 парах «женщина-спонтанный абортус». Оказалось, что в случаях равновероятной Х-инактивации у женщин (33 пары), только один абортус имел асимметричную ХСІ, а в 97% случаев у эмбриона, так же как и у женщины, наблюдалась равновероятная ХСІ. Но если женщина имела асимметричную ХСІ ($\geq 80\%$), асимметричная инактивация у абортуса была отмечена у 38% (5 из 13). Различия между двумя группами были статистически значимы (точный критерий Фишера, $p = 0,01$).

Так как одной из возможных причин формирования асимметричной ХСІ у женщины и ее эмбриона женского пола могут быть структурные микроперестройки Х-хромосомы, мы провели молекулярное кариотипирование четырех женщин из пяти пар «женщина-спонтанный абортус», у которых была обнаружена асимметричная ХСІ. Однако ни в одном случае не было выявлено патогенетически значимых CNV. Возможно, что причиной формирования семейных случаев асимметричной ХСІ являются либо Х-сцепленные мутации, либо мутации в генах *XIST* и *XAIST*. Таким образом, показано, что у женщин с невынашиванием беременности и у СА женского пола наблюдается повышенная частота асимметричной ХСІ, нарастающая с увеличением степени тяжести репродуктивного анамнеза. Асимметричная ХСІ у СА чаще связана с наличием асимметричной инактивации у матери. Выявленные нами случаи асимметричной ХСІ являются объектами для тщательного молекулярно-генетического анализа.

Литература/ References

1. Sui Y., Chen Q., Sun X. Association of skewed X chromosome inactivation and idiopathic recurrent spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2015 Aug;31(2):140-8. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.05.007.
2. Allen R.C., Zoghbi H.Y., Moseley A.B., Rosenblatt H.M., Belmont J.W. Methylation of HpaII and HhaI sites near the polymorphic CAG repeat in the human androgen-receptor gene correlates with X chromosome inactivation. *Am J Hum Genet*. 1992 Dec;51(6):1229-1239.