ГЕНЕТИКА, 2022, том 58, № 10, с. 1124–1137

ОБЗОРНЫЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 575.164:575.224.232

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ CNV В ГЕНОМЕ ЧЕЛОВЕКА[1]

© 2022 г. А. А. Кашеварова[1, *], Г. В. Дроздов[1], Д. А. Федотов[1], И. Н. Лебедев[1]

[1]Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634050 Россия

*e-mail: anna.kashevarova@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 04.04.2022 г.
После доработки 19.05.2022 г.
Принята к публикации 24.05.2022 г.

В обзоре рассматривается краткая история развития представлений о плейотропии, ее виды, анализируется распространенность плейотропных локусов в геноме человека, а также плейотропные варианты и гены внутри одной группы патологий (на примере нарушений психомоторного развития) и между заболеваниями разных систем органов. Приведены данные об ассоциации рождения ребенка с психическими отклонениями у женщины с невынашиванием беременности в анамнезе. Показана вовлеченность одних и тех же вариаций числа копий участков ДНК (CNV) в нарушения пренатального и постнатального развития. Обсуждается гипотеза о том, что данные CNV обладают плейотропными свойствами и проявляются той или иной патологией в зависимости от дополнительных модифицирующих факторов.

Ключевые слова: плейотропия, онтогенетическая плейотропия, вариации числа копий участков ДНК (DNA copy number variants, CNV), нарушение психомоторного развития, неразвивающаяся беременность.

DOI: 10.31857/S0016675822100046

Плейотропия – феномен, при котором один локус влияет на два или более явно несвязанных фенотипических признака и часто идентифицируется как одна мутация, затрагивающая два или более признаков дикого типа [1]. Первое упоминание плейотропии принадлежит немецкому генетику L. Plate, который в 1910 г. писал: “...Я называю единицу наследственности плейотропной, если от нее зависят несколько признаков; эти признаки будут, следовательно, проявляться совместно и могут, таким образом, проявлять взаимосвязь...” [2, 3].

Первая работа, посвященная изучению механизмов реализации плейотропии, принадлежит немецкому биологу Hans Gruneberg (1938). Его главный вклад состоял в разделении плейотропии на “истинную” и “ложную”. Он утверждал, что истинная плейотропия характеризуется двумя различными первичными продуктами, возникающими из одного локуса, тогда как ложная плейотропия характеризует один первичный продукт, который используется по-разному [1]. Gruneberg также предположил вторую форму ложной плейотропии, когда один первичный продукт инициировал каскад событий с разными последствиями для фенотипа.

В 1961 г. Hadorn те же типы плейотропии обозначил как мозаичная и реляционная. Мозаичная плейотропия описывает случаи, когда один локус непосредственно влияет на несколько фенотипических признаков. Реляционная плейотропия подразумевает, что один локус инициирует каскад событий, влияющих на несколько признаков последовательно. Данный тип плейотропии соответствует второй форме ложной плейотропии Gruneberg. Созвучной мозаичной плейотропии является горизонтальная плейотропия, предложенная Tyler с коллегами, под которой авторы подразумевают множественные эффекты одного гена на одном физиологическом уровне [4]. Реляционной плейотропии у Tyler и др. соответствует вертикальная. Таким образом, классификации Gruneberg, Hadorn и Tyler описывают по сути одни и те же виды плейотропии. В настоящее время чаще используются термины “горизонтальная” и “вертикальная” плейотропия.

Одновременно с учетом таких дополнительных факторов как корреляция признаков и эффекты рекомбинации был предложен новый термин – “универсальная плейотропия”, подразумевавшая, что мутация в любом локусе может влиять почти на все признаки посредством прямого и косвенного

[1] Дополнительная информация для этой статьи доступна по doi 10.31857/S0016675822100046 для авторизованных пользователей.

воздействия [5–7]. Противоположная точка зрения состоит в том, что организмы можно разбить на модули и что плейотропия ограничивается действием внутри этих модулей, но не распространяется на организм в целом – “ограниченная плейотропия” [8].

Для оценки распространенности плейотропии в геноме Li с коллегами проанализировали сети взаимодействия белков *Saccharomyces cerevisiae, Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans* [9]. Было показано, что диаметр сети (показывает, на сколько признаков в среднем влияет ген) составляет 4–5 ребер, т.е. каждый ген в трех геномах влияет в среднем на четыре или пять белков. В двух других исследованиях было показано, что число затронутых признаков на ген составляло от шести до восьми [10, 11]. Полученные в независимых работах данные подтверждают утверждение о том, что плейотропные эффекты скорее модульны, чем универсальны, а плейотропные эффекты генов связаны с небольшим числом признаков. В то же время в качестве универсального варианта плейотропии можно привести следующий пример. В ходе изучения однонуклеотидной замены у *Pseudomonas fluorescens* было показано, что исследуемая мутация повлияла на регуляцию целой генной сети, кодирующей 50 видов белков [12, 13]. В результате мутации некоторые гены в сети были активированы, а другие подавлены. Были обнаружены как синергетические, так и антагонистические взаимодействия, а итоговые изменения касались сразу нескольких модулей.

Paaby и Rockman предложили свою классификацию плейотропии [14]:

1. Молекулярно-генная плейотропия. Основана на количестве молекулярных функций белка, синтезируемого с исследуемого гена. Количество функций может быть определено по числу признаков, изменившихся в результате нокаута гена, по количеству белок-белковых взаимодействий или реакций, в которых участвует белок.

2. Плейотропия развития. Единицей является мутация. Данный тип плейотропии включает в себя подтипы: мутационный (лежит в основе разнообразных проявлений синдромов), онтогенетический (ассоциирован с аллометрией и гетерохронией) и молекулярный (основан на эффектах цис-регуляторных взаимодействий).

3. Селекционная плейотропия. Касается количества отдельных компонентов приспособленности, на которые влияет мутация. Ключевая особенность данного типа плейотропии заключается в том, что признаки определяются действием отбора, а не внутренними свойствами организма.

Одновременно исследование явления плейотропии велось в экологии и эволюции. Так, например, Williams в 1957 г. предложил гипотезу антагонистической плейотропии, подразумевая, что естественным отбором будут поддерживаться гены, которые обеспечивают качество жизни на оптимальном уровне до и в репродуктивном периоде и обусловливают старение организма после его окончания [15]. Данная теория получила развитие в современной классификации плейотропии, предложенной Albecker с соавт., которые под онтогенетической плейотропией понимали ситуацию, когда аллель и результирующий признак экспрессируются в один период жизни, но также влияют на данный или другой признак в другой период [16]. Имея в виду приспособленность, антагонистическая онтогенетическая плейотропия (АнтОП) возникает, когда компонент приспособленности, который влияет на внутристадийную приспособленность на одной стадии жизни, также влияет на внутристадийную приспособленность в противоположном направлении на другой стадии. И наоборот, синергетическая онтогенетическая плейотропия (СинОП) возникает, когда компонент приспособленности, который влияет на внутристадийную приспособленность на одном этапе жизни, позже влияет на внутристадийную приспособленность в том же направлении на другом этапе. Предполагается, что компонент приспособленности в соответствии с СинОП подвергнется положительному отбору и возможной фиксации (или потере) аллелей, влияющих на рассматриваемый компонент приспособленности. Таким образом, СинОП может: а) повысить вероятность адаптации к новой среде, поскольку благотворное влияние компонентов приспособленности, улучшающих общую приспособленность, усиливается на разных этапах жизни (и улучшает общую приспособленность), или б) снизить вероятность того, что организмы сохранятся в новой среде, если неблагоприятные эффекты распределяются между этапами жизни (что приводит к общему снижению приспособленности).

Вероятно, пролить свет на реализацию эффектов онтогенетической плейотропии может работа Geiler-Samerotte с коллегами, которые, изучая плейотропию на колониях дрожжевых клеток, показали, что корреляции между признаками могут меняться в зависимости от окружающей среды, генетического фона и стадии клеточного цикла [17]. В своей работе авторы делают вывод о том, что биологические системы демонстрируют ограниченную плейотропию в любой конкретной ситуации, но в разных условиях (например, в различных средах и на разных генетических фонах) каждое генетическое изменение может влиять на большее количество признаков.

Классификация плейотропии с точки зрения формирования заболевания у человека предложена Lee с соавт. [18]. Данная классификация опирается на уже приведенные ранее в обзоре формы.

Тип 1. Биологическая, или горизонтальная плейотропия. Один ген/генетический вариант влияет на несколько признаков. Подтипы биологической плейотропии:

1. Моногенная плейотропия – патогенный генетический вариант может быть локализован как в кодирующей, так и в некодирующей части гена. Данный тип плейотропии может иметь место, когда ген выполняет несколько различных молекулярных функций, участвует в нескольких независимых биологических процессах или экспрессируется в разных органах, тканях или пространственно-временных контекстах. Кроме того, ген может кодировать разные изоформы белков, которые отличаются структурно и функционально. Разнообразие белковых продуктов у одного гена может быть обусловлено такими механизмами, как альтернативный сплайсинг, редактирование РНК, посттрансляционные модификации белков. Более 94% генов в геноме человека кодируют изоформы белков, а альтернативный сплайсинг особенно распространен в нервной системе [19]. Примерами генов с плейтропными эффектами, ассоциированными с психиатрическими и нейрокогнитивными симптомами, являются *NRXN1* (расстройства аутистического спектра (**РАС**), умственная отсталость (**УО**), шизофрения, синдром дефицита внимания и гиперактивности (**СДВГ**), синдром Туретта (**СТ**), обсессивно-компульсивное расстройство (**ОКР**), биполярное расстройство (**БР**)), *TCF4* (шизофрения, большое депрессивное расстройство (**БДР**), синдром Питта-Хопкинса, УО, РАС), *DCC* (ассоциирован с восьмью психиатрическими заболеваниями), *RBFOX1* (ассоциирован со многими психиатрическими расстройствами с ранним и поздним возрастом манифестации).

2. Полигенная регуляторная плейотропия – патогенный вариант нарушает экспрессию многих генов, каждый из которых обусловливает отдельный фенотипический признак. Такой патогенный вариант может быть локализован в некодирующей области и затрагивать регуляторные элементы (энхансеры, супер-энхансеры, сайленсеры, инсуляторы и цис-eQTLs), имеющие отношение к экспрессии многих генов. Так, например, супер-энхансер *RERE* ассоциирован с шизофренией, БДР, РАС и СТ [20]. Кроме того, регуляторная плейотропия может реализовываться через изменение конформации хроматина [21]. Посредством трехмерного выпетливания хроматина удаленные некодирующие регуляторные элементы могут регулировать экспрессию целевых генов. Например, экспрессия кластера генов протокадгеринов на хромосоме 5, ассоциированных с шизофренией и БДР, регулируется элементом, расположенным удаленно.

Тип 2. Опосредованная, или вертикальная плейотропия. Генетический вариант влияет на один признак, который, в свою очередь, влияет на следующий. Например, генетические варианты, влияющие на уровень липопротеидов низкой плотности, вторично ассоциированы с ишемической болезнью сердца [22].

Тип 3. Ложная плейотропия. Под данным типом плейотропии авторы подразумевают различные артефакты, возникшие в результате ошибок в дизайне исследования или ограничениях при определении рисковых генотипов и фенотипов. На геномном уровне ложная плейотропия может возникать, когда исследуемая область содержит несколько патогенных вариантов или генов, находящихся в тесном сцеплении. В данном случае варианты или гены, обусловливающие различные нарушения через независимые биологические механизмы, могут представлять собой один “плейотропный локус”. Так, Watanabe с коллегами показали, что регион главного комплекса гистосовместимости, в котором более 300 генов тесно сцеплены в протяженные блоки неравновесия по сцеплению, ассоциирован с более 200 фенотипами [23]. В то же время детальный анализ показал, что более трети обнаруженных ассоциаций с данным регионом являлись ложноположительными. Кроме того, ложная плейотропия может возникать в результате неправильной постановки диагноза (некоторые случаи БР могут быть ошибочно диагностированы как БДР), нераспознанной коморбидности фенотипов, ошибок в формировании контрольной группы.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПЛЕЙОТРОПНЫХ ЛОКУСОВ В ГЕНОМЕ ЧЕЛОВЕКА

Активное получение и всесторонний анализ данных полногеномных ассоциативных исследований (Genome-Wide Association Study, GWAS) привели к накоплению свидетельств о широкой распространенности плейотропии в геноме человека [23, 24]. Метаанализ плейотропных вариантов для более 500 сложных признаков показал, что около 180 Mb генома человека представляют собой плейотропные локусы [24], доля которых варьирует от 23 [25] до 60% [23]. Данные различия могут быть обусловлены количеством анализируемых признаков (41 и 558 признаков соответственно), а также критериями обозначения функциональных доменов, включающих анализируемые признаки. Высокоплейотропные варианты обычно связаны с широко экспрессируемыми генами с универсальными функциями, такими как компоненты матрисомы, генами онтогенетических и иммунологических систем, а также регуляторов роста клеток [24]. В своем исследовании Shikov с соавт. показали, что плейотропия на уровне белка из-за повсеместно экспрессируемых генов является наиболее распространенной формой. Это согласуется с общепризнанной при-

Таблица 1. Генетические корреляции между психиатрическими заболеваниями (по [18])

Заболевания	БДР	БР	РАС	СДВГ	Шизофрения
БДР		$r_g = 0.47$		$r_g = 0.37$	$r_g = 0.43$
БР					$r_g = 0.68$
РАС					$r_g = 0.16$
СДВГ					
Шизофрения					

Примечание. БДР – большое депрессивное расстройство, БР – биполярное расстройство, РАС – расстройства аутистического спектра, СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности, r_g – коэффициент генетической корреляции.

частностью общих метаболических путей к плейотропным эффектам [26].

Итак, Novo с коллегами на данных Каталога NHGRI-EBI GWAS с использованием статистических методов анализа обнаружили 629 плейотропных локусов (23%), ассоциированных с 41 заболеванием [25]. Наибольшее количество плейотропных локусов обнаружено в желудочно-кишечном, скелетном и сердечно-сосудистом функциональных доменах (62, 61 и 60% соответственно), тогда как меньше всего – в неврологическом/ психиатрическом домене (18%). Авторы показали, что чем выше степень плейотропии, тем меньше локусов, а также что один плейотропный локус может быть ассоциирован максимум с 12 признаками (дихотомические и количественные признаки).

Таким образом, в настоящее время плейотропию можно рассматривать на уровне отдельных вариантов генов, собственно генов, целых локусов, охватывающих несколько генов, и биологических путей. Множественные патогенные варианты внутри гена могут обусловливать плейотропию, когда, например, каждый вариант влияет на разные фенотипы. Гены, в свою очередь, участвуют в сетях или путях более высокого уровня, которые также могут вносить вклад во множественные фенотипы. Наконец, совокупные плейотропные эффекты генетического варианта, гена и биологического пути могут привести к генетической корреляции между двумя или более фенотипами [20].

РОЛЬ ПЛЕЙОТРОПНЫХ ЛОКУСОВ В НАРУШЕНИИ ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

Традиционно плейотропию рассматривают в рамках одной группы патологий (например, при нарушениях психического развития), реже – разных, но, очевидно, взаимосвязанных (нарушения обмена (липидов) и заболевания сердечно-сосудистой системы), поэтому неудивительно, что описываемые в такого плана исследованиях плейотропные гены в большинстве случаев имеют узкоспецифичные функции.

В первое крупномасштабное исследование генетических корреляций между психиатрическими заболеваниями, проводимое в рамках Консорциума по психиатрической геномике (КПГ), были включены пять основных психиатрических заболеваний (БДР, БР, РАС, СДВГ, шизофрения) [18, 27]. Обнаруженные генетические корреляции представлены в табл. 1. Показано, что 75% патогенных генетических вариантов являются общими между БР и шизофренией [28]. При анализе обогащения генов, ассоциированных с данными заболеваниями, впервые установлена роль широкого спектра генов, участвующих в передаче сигналов по кальциевым каналам; данный путь был вовлечен в развитие РАС, СДВГ, БДР, БР и шизофрении [27]. Позже исследуемая выборка была расширена и между БР, БДР и шизофренией выявлено 49 общих путей [29]. Кластеризация этих путей обнаружила три биологических направления: метилирование гистонов, синаптическая передача и иммунные и нейротрофические пути. В более крупном исследовании, объединившем восемь патологий [20], было показано, что плейотропные локусы значительно обогащены генами, связанными с развитием нервной системы, а также передачей сигналов глутаматных рецепторов и потенциал-зависимых кальциевых каналов.

Метаанализ GWAS, в который было включено 727 126 индивидов с диагнозами РАС, СДВГ, СТ, ОКР, БДР, БР и шизофрения, показал, что 109 независимых локусов являются плейотропными, включая 23 гена, ассоциированных с пятью и более заболеваниями [20]. Наиболее высокоплейотропным оказался ген *DDC* (ген рецептора нетрин-1), играющий ключевую роль в направлении роста аксонов во время развития нейронов [30] и в созревании мезолимбических дофаминергических связей с префронтальной корой в подростковом возрасте [31]. Функциональный анализ показал, что плейотропными являются гены, большинство из которых высоко экспрессируются, начиная со второго триместра беременности, и

обогащены во фронтальных корковых нейронах, главным образом глутаматергических.

O'Donovan и Owen показали, что в большинстве случаев плейотропия, наблюдаемая между различными психиатрическими диагнозами и между психическими расстройствами и когнитивными нарушениями, является истинной аллельной плейотропией [32]. Полученные данные свидетельствуют о том, что УО, РАС, СДВГ и шизофрения представляют собой прямые результаты одних и тех же редких патогенных генетических вариантов.

Более того, показано, что некоторые плейотропные локусы ассоциированы не только с заболеваниями психомоторного континуума, но и с патологиями других систем организма. Например, кодирующий миссенс-вариант (rs13107325 C>T, A391T) в гене белка-транспортера марганца *SLC639A8* ассоциирован не только с шизофренией, но и с аномальными артериальным давлением и уровнем липидов в крови, болезнью Крона и другими [33]. Высокая плейотропность данной мутации, вероятно, обусловлена участием гена в регуляции уровня марганца, являющегося ко-фактором ферментов гликозилирования, которые, в свою очередь, участвуют во многих биологических путях в клетке [34].

Известно, что многочисленные физиологические изменения, связанные с нормальным старением, происходят раньше у людей с шизофренией, включая преждевременное начало других заболеваний, укорочение теломер, усиление воспалительных процессов и окислительный стресс [35]. Анализ данных GWAS, проведенный Muntané с коллегами показал, что особенности генома, лежащие в основе шизофрении и БР, также влияют на продолжительность жизни, особенно в случае шизофрении [36]. Авторы выявили 39 локусов, ассоциированных одновременно с шизофренией и продолжительностью жизни, и 8 локусов – с биполярным расстройством и продолжительностью жизни. Только два локуса были общими между этими парами (гены *HSPA9* и *SYNE1*). Анализ обогащения всех SNP, имеющих значение conjFDR < 0.05 в локусах, общих для шизофрении и продолжительности жизни ($n = 769$), достоверно значимыми показал биологические пути связывания ацетилхолина и никотиновый путь. Примечательно, что данный результат анализа обогащения обусловлен агонистическими локусами, в то время как антагонистические локусы показали обогащение в путях, ассоциированных со связыванием инозитола, хотя и незначительное после введения поправки на множественное сравнение (FDR).

АССОЦИАЦИЯ МЕЖДУ ПСИХИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ У РЕБЕНКА И НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ У ЕГО МАТЕРИ

Установлено, что проблемы с фертильностью у матери могут быть связаны с факторами, которые также влияют на развитие нервной системы и риск СДВГ у ее детей [37, 38]. Что может лежать в основе этих двух, казалась бы, не имеющих ничего общего патологий? Наиболее частой причиной нарушения эмбриогенеза являются числовые аномалии хромосом, в то же время причина гибели примерно 50% эмбрионов остается неустановленной. В связи с этим уже на протяжении многих лет активно ведется поиск эмбриолетальных структурных хромосомных аномалий – вариаций числа копий участков ДНК (DNA copy number variation, **CNV**) [39–51]. Этиология СДВГ не менее сложная. В большинстве случаев причины нарушений неизвестны, однако показана ассоциация многих патогенных CNV с данным диагнозом [52, 53]. Растущий объем данных свидетельствует о роли "фетального программирования" в развитии СДВГ [54]. Так, например, пренатальное воздействие неблагоприятной внутриутробной среды может привести к повышенной восприимчивости к нарушениям развития нервной системы в более позднем возрасте [55]. Известно, что у женщин с невынашиванием беременности (**НБ**) чаще развиваются осложнения, такие как гестационный диабет [56], нарушение плацентации [57] и повышенный окислительный стресс [58], которые могут предрасполагать их детей к развитию СДВГ [59]. Для женщин со спонтанными абортами (**СА**) в анамнезе часто характерны преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела, врожденными аномалиями и более низкой оценкой по шкале Апгар [60], которые, как было показано, являются факторами риска развития СДВГ [61, 62]. Показана ассоциация между НБ и эпилепсией [63]. Более того, установлено, что риск неблагоприятных исходов беременности повышается с увеличением числа СА [60, 64]. Выявлена связь между привычным невынашиванием беременности (**ПНБ**) у женщины и задержкой развития, включая УО, у ее ребенка [65]. Частота таких семей в работе Paz Levy с коллегами составила 0.5–3%.

В популяционном исследовании, в которое было включено 1 062 667 детей, показано, что 130 206 из них (12.2%) родились от матерей с одним (112 995, 10.6%) и более (17 211, 1.6%) СА в анамнезе [66]. Такие дети в большинстве случаев были недоношенными, имели низкий вес при рождении и родителей более старшего возраста. Частота психических заболеваний ни у кого из самих родителей не различалась между группами со спонтанным абортом в анамнезе и без него, в то же время частота сахар-

Таблица 2. Ассоциация между психическими нарушениями у ребенка и невынашиванием беременности у его матери

Число обследованных детей	Невынашивание беременности у матери		
1062667 (по [66])	Без СА	1 СА	>1 СА
	932461	130206	
		112995	17211
Число детей с СДВГ	22106 (2.37%)	3641 (2.8%)	
		3087 (2.73%)	554 (3.22%)
Отношение шансов	OR = 1.18 (1.14–1.23), $p < 0.01$		
1778786 (по [72])	1366542	412244	
		314394	97850
Число детей с УО	6895 (0.5%)	2756 (0.67%)	
		1997 (0.64%)	759 (0.78%)
Отношение шансов	OR = 1.33 (1.27–1.39), $p < 0.01$		

Примечание. СА – спонтанный аборт, СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности, УО – умственная отсталость. Отношения шансов рассчитаны в ходе написания данного обзора по результатам работ [66] и [72].

ного диабета у матерей повышалась с ростом числа СА. Диагноз СДВГ был поставлен 25747 детям, и выявлена ассоциация между данным диагнозом у ребенка и невынашиванием беременности у его матери (табл. 2). Авторы указывают, что наблюдаемые ими ассоциации не зависят от таких факторов, как социально-экономический статус матери, тип СА (анэмбриония, неразвивающаяся беременность, собственно спонтанный аборт), психические расстройства у родителей в анамнезе, характеристики беременности (статус курения матери, инфекция, диабет, гипотиреоз) и исходы родов (низкая масса тела при рождении, преждевременные роды, низкая оценка по шкале Апгар). Wang с коллегами предполагают два возможных пути развития наблюдаемых ассоциаций. Во-первых, женщины с СА в анамнезе чаще испытывают повышенный уровень стресса при следующей беременности [67], активирующий гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый механизм [68], что может нарушать функцию плаценты и подавлять активность плацентарного 11β-HSD-2, снижая защиту этого “барьера” [69]. В результате этого повышенный материнский кортизол может проникать через плаценту, что приводит к повышению уровня кортизола в кровотоке плода. Повышенный уровень кортизола плода может негативно сказываться на развитии мозга плода, приводя к повышенному риску любых психических расстройств, включая гиперактивные, поведенческие и эмоциональные расстройства в более позднем возрасте [55, 70]. Второй потенциальный биологический путь может быть обусловлен гипоксическим статусом во время беременности в результате предшествующего СА [71]. Гипоксические состояния имеют неблагоприятные последствия для развития мозга плода и связаны с повышенным риском развития СДВГ у детей [59].

В другое исследование были включены 1778786 детей, у 314394 (17.7%) и 97850 (5.5%) матерей которых имелись один и несколько спонтанных абортов в анамнезе соответственно [72]. Для группы с невынашиванием беременности были характерны преждевременные роды, низкий вес новорожденного и более низкий балл по шкале Апгар. Матери этой группы были старше, имели более низкий уровень образования, чаще курили, чаще страдали от интеллектуальных нарушений и гипотиреоза. Отцы также были старше, и у них чаще были диагностированы интеллектуальные нарушения. У 9651 ребенка в возрасте до 18 лет была диагностирована УО. В ходе статистического анализа установлена ассоциация между нарушением интеллектуального развития у ребенка и невынашиванием беременности у его матери (табл. 2). Эти данные свидетельствуют о том, что общая генетическая предрасположенность или общая среда могут обусловливать данные патологии. Например, питание матери может влиять как на вынашивание беременности, так и на когнитивное развитие детей. Более высокое потребление женщиной фолиевой кислоты до беременности связано с уменьшением риска самопроизвольного аборта [73], при этом прием поливитаминов, включая фолиевую кислоту, во время беременности обратно пропорционален развитию расстройств аутистического спектра и умственной отсталости [74].

ПЛЕЙОТРОПИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ЧИСЛА КОПИЙ УЧАСТКОВ ДНК (CNV)

В истории изучения плейотропии уже поднимался вопрос, что является минимальной единицей плейотропии – однонуклеотидный вариант в гене или собственно сам ген [75]? Активное выявление патогенных микроструктурных хромосомных аберраций при разных формах патологий на разных этапах онтогенеза предлагает еще один тип единицы плейотропии – регион, подвергшийся изменению копийности (CNV). В то же время как определить обладает ли сам регион плейотропными свойствами или наблюдаемый эффект обусловлен сочетанием плейотропных свойств совокупности генов, локализованных в нем? Что обусловливает эффект плейотропии целого региона? Реализуется ли она через полярное изменение копийности региона – делеции/амплификации или каким-то другим способом? Или в результате CNV нарушаются такие биологические процессы, которые, вероятно, являются общими для разных систем органов и важны посвоему на разных этапах онтогенеза? Окончательный фенотип при наличии CNV, вероятно, зависит как от генетического и эпигенетического фона, так и от воздействия окружающей среды [76, 77]. Дополнительные генетические факторы могут включать защитные гены или гены, усиливающие заболевание. CNV также могут модулировать экспрессию генов за пределами удаленной или дуплицированной области путем добавления или удаления регуляторных элементов либо путем модификации трехмерной структуры генома [78]. Онтогенетическая плейотропия CNV также, вероятно, может быть обусловлена межтканевым распределением клеток с микроструктурным хромосомным вариантом. В таком случае патогенного эффекта можно ожидать в той ткани или органе, где оказались клетки с аберрацией, затрагивающей ген или гены, регулирующие важные общие биологические процессы.

Вариации числа копий участков ДНК занимают до 13% генома человека [79]. При этом их значительная часть встречается у многих индивидов, являясь полиморфизмом, и не имеет негативных клинических последствий [80]. В то же время CNV могут приводить к нарушению психомоторного развития, различным неврологическим, соматическим патологиям, а также к онкологическим заболеваниям [81]. *De novo* и унаследованные патогенные CNV выявляются примерно у 15% пациентов с нарушениями психомоторного развития [82]. До 9% случаев расстройств аутистического спектра [83] и 2.5% шизофрении обусловлены патогенными CNV [84]. Интересно, что у носителей патогенных CNV повышена частота выявления дополнительных коморбидных состояний [85], а также измененных антропометрических данных [86, 87]. Кроме того, такой высокий уровень заболеваемости часто сочетается со снижением репродуктивных функций [88].

CNV не всегда обладают диагностической специфичностью и могут приводить к разнообразным исходам, что, вероятно, можно обозначить термином “плейотропия”. Например, микроделеция 22q11.2 может приводить к врожденным дефектам развития, шизофрении, расстройствам аутистического спектра, интеллектуальным нарушениям, эпилепсии или болезни Паркинсона с ранним началом [88–91]. В то же время у женщин-носительниц данной микроделеции повышен риск невынашивания беременности [72, 92].

Метаанализ 10314 плодов из восьми крупных исследований показал, что CNV, ассоциированные с синдромами с ранней манифестацией, встречаются с частотой 1 : 270 (0.37%) беременностей; CNV, ассоциированные с болезнями с поздним началом, – 1 : 909 (0.11%); CNV, обусловливающие предрасположенность к некоторым патологиям, – 1 : 333 (0.3%) [93]. Патогенные CNV выявляются у 6–7% плодов с аномалиями развития, выявляемыми при ультразвуковом обследовании. К системам органов, наиболее часто связанным с аномальными результатами хромосомного микроматричного анализа, относятся сердечно-сосудистая, выделительная, скелетная, мочеполовая и центральная нервная системы [94].

При обобщении Chau с коллегами собственных и литературных данных, полученных в ходе пренатальной диагностики беременных женщин, патогенные CNV (<10 Mb) были обнаружены у 375 из 23865 (1.6%) плодов [95]. Их частота в группе высокого риска (аномальные результаты ультразвукового обследования, высокий риск скрининга на анеуплоидии, наличие в семье ребенка с хромосомной патологией, высокий риск по неинвазивному пренатальному скринингу) составила 258/9296 (2.8%, 1 из 36) и оказалась значительно выше, чем 117/14569 (0.8%, 1 из 125) в группе низкого риска (большой возраст матери, тревожность матери) ($p < 0.001$). Частота патогенных CNV у плодов с пороками развития, выявленными с помощью УЗИ, составляет 4.1% (191/4699), а при отсутствии пороков – 1.0% (184/19166). Беременности с высоким риском хромосомных аномалий по результатам скрининговых тестов и семейному анамнезу демонстрировали самую высокую частоту патогенных CNV у плода.

Среди наиболее распространенных врожденных пороков развития, ассоциированных с CNV, расщелина неба встречается у одного из 700 живорожденных. В зависимости от времени возникновения дефекта в эмбриогенезе результатом является либо только расщелина губы, губы и неба, либо только расщелина неба. Расщелины полости рта могут быть несиндромальными, что со-

ставляет до 70% случаев, или синдромальными, если имеются сопутствующие врожденные аномалии [96, 97]. Среди случаев синдромальной расщелины полости рта аномалии ЦНС (44.4%), мышечные и скелетные дефекты (34.7%), пороки сердца (32.6%) встречались наиболее часто [98].

Итак, патогенные CNV, впервые описанные и ассоциированные главным образом с нарушениями психомоторного развития в постнатальном периоде онтогенеза, выявляются и на пренатальном этапе развития – у плодов с пороками и у спонтанных абортусов I триместра беременности. Случайность ли это? Обобщенные данные для наиболее частых синдромальных структурных хромосомных аберраций, обнаруженных во всех трех указанных группах, приведены в таблице Приложения. Среди СА I триместра беременности синдромальные CNV встречаются с частотой 1 : 702–1 : 7726. Наиболее частой (1 : 702) является микроделеция 22q11.2, ассоциированная с синдромом Ди Джорджи. При этом ее частота среди плодов с УЗ-маркерами хромосомной патологии составляет 1 : 100. Большинство плодов при этом имеют тяжелые структурные аномалии сердца. Сопоставимой является распространенность микроделеции 22q11.2 (1 : 99–169) среди пациентов с нарушением психомоторного развития, лицевыми дисморфиями и ВПР.

В связи с представленными в таблице Приложения данными возникает вопрос: а что если CNV обладают плейотропными свойствами не только в пределах одной группы патологий (нарушения психического и психомоторного развития) в постнатальном периоде, но и на разных этапах онтогенеза? Возможно, существует онтогенетическая плейотропия CNV, проявляющаяся на протяжении всего онтогенеза от момента оплодотворения и в зависимости от генетического, эпигенетического или средового фона приводящая к невынашиванию беременности, формированию тяжелых (часто не совместимых с жизнью) пороков развития у плода или нарушению постнатального развития. Очевидно, что в пренатальном периоде реализация эффектов некоторой мутации будет более сложной, поскольку она опосредована не только собственным генетическим фоном плода, но и внешней средой, воздействие которой опосредуется организмом матери, ее геномом и эпигеномом.

Привлекая к обсуждению классификации плейотропии, предложенные ранее, плейотропию CNV можно отнести к горизонтальному [4], или биологическому типу (полигенный регуляторный подтип) [18], поскольку данный тип микроструктурной хромосомной изменчивости влияет одновременно на несколько признаков/систем органов. Учитывая множественность эффектов патогенных (синдромальных) CNV, их можно рассматривать в рамках универсальной плейотропии [5]. Несомненно, к CNV, проявляющимся как в пренатальном периоде развития, так и в постнатальном, также применима категория плейотропии развития (мутационный подтип) [14] или онтогенетической плейотропии [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более 100 лет назад было впервые дано определение феномена плейотропии, заключающегося во влиянии одного генетического локуса на несколько несвязанных признаков. С тех пор и до настоящего времени было предложено множество различных классификаций, которые зачастую, имея разные наименования, подразумевали одно и то же явление (истинная, мозаичная, горизонтальная, биологическая либо ложная, реляционная, вертикальная, опосредованная плейотропия). Век спустя благодаря развитию генетических, молекулярных и генно-инженерных методов исследования, а также совершенствованию биоинформационного анализа предложенные классификации стали заметно усложняться.

Традиционно плейотропные свойства некоторого локуса рассматриваются на протяжении постнатального этапа онтогенеза, при этом, как правило, оценивается одновременное или достаточно близкое по времени изменение признаков (в случае горизонтальной плейотропии). Лишь только онтогенетическая плейотропия учитывает проявление генов на протяжении всей жизни индивида (репродуктивный период и старость). Однако не одна из существующих гипотез плейотропии не принимает во внимание пренатальный этап онтогенеза, когда впервые запускаются многие важные гены с достаточно универсальными функциями. Именно такие гены в большей степени обладают плейотропным эффектом. Предположить новый вид онтогенетической плейотропии, объединяющий пренатальный и постнатальный периоды развития, позволяют популяционные данные о рождении ребенка с нарушением психического развития у женщин, имеющих невынашивание беременности в анамнезе. В основе обеих патологий (нарушения эмбрионального и психического развития) могут лежать общие генетические факторы, которые под влиянием дополнительных генетических, эпигенетических или средовых модификаторов будут приводить либо к эмбриональной гибели, либо к рождению больного ребенка. Учитывая обнаружение одних и тех же патогенных микроструктурных хромосомных аберраций (CNV) у спонтанных абортусов I триместра беременности, у плодов с тяжелыми пороками развития и у детей с нарушением психомоторного развития, данный вид хромосомной изменчивости вполне может обладать плейотропными свойствами. Следовательно, можно говорить о новой единице данного

феномена – CNV и о существовании онтогенетической плейотропии CNV, описывающей проявление хромосомного варианта на протяжении всего индивидуального развития организма.

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

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Stearns F.W.* One hundred years of pleiotropy: A retrospective // Genetics. 2010. V. 186. № 3. P. 767–773. https://doi.org/10.1534/genetics.110.122549
2. *McKusick V.A.* Pleiotropism // Am. J. Hum. Genet. 1976. V. 28. № 3. P. 301.
3. *Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., Буйкин С.В., Пузырев В.П.* Плейотропные эффекты генов предрасположенности многофакторным заболеваниям // Мол. медицина. 2013. Т. 2. P. 13–23.
4. *Tyler A.L., Asselbergs F.W., Williams S.M., Moore J.H.* Shadows of complexity: What biological networks reveal about epistasis and pleiotropy // Bioessays. 2009. V. 31. № 2. P. 220–227. https://doi.org/10.1002/bies.200800022
5. *Fisher R.A.* The Genetical Theory of Natural Selection. Oxford: The Clarendon Press, 1930. 318 p.
6. *Mayr E.* Animal Species and Evolution. Cambridge, MA: The Bellknap Press Harvard Univ. Press, 1963. 797 p.
7. *Wright S.* Genetic and Biometric Foundations. Chicago: Univ. Chicago Press, 1968. 480 p.
8. *Welch J.J., Waxman D.* Modularity and the cost of complexity // Evolution. 2003. V. 57. P. 1723–1734. https://doi.org/10.1111/j.0014-3820.2003.tb00581.x
9. *Li R.H., Tsaih S.W., Shockley K. et al.* Structural model analysis of multiple quantitative traits // PLoS Genet. 2006. V. 2. P. 1046–1057. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0020114
10. *Wagner G.P., Kenney-Hunt J.P., Pavlicev M. et al.* Pleiotropic scaling of gene effects and the 'cost of complexity' // Nature. 2008. V. 452. P. 470–472. https://doi.org/10.1038/nature06756
11. *Su Z., Zeng Y., Gu X.* A preliminary analysis of gene pleiotropy estimated from protein sequences // J. Exp. Zool. 2009. V. 312B. P. 1–10. https://doi.org/10.1002/jez.b.21315
12. *Maclean R.C., Bell G., Rainey P.B.* The evolution of a pleiotropic fitness tradeoff in *Pseudomonas fluorescens* // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2004. V. 101. P. 8072–8077. https://doi.org/10.1073/pnas.0307195101
13. *Knight C.G., Zitzmann N., Prabhakar S. et al.* Unraveling adaptive evolution: How a single point mutation affects the protein coregulation network // Nat. Genet. 2006. V. 200638. P. 1015–1022. https://doi.org/10.1038/ng1867
14. *Paaby A.B., Rockman M.V.* The many faces of pleiotropy // Trends Genet. 2013. V. 29. № 2. P. 66–73. https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.10.010
15. *Williams G.C.* Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence // Evolution. 1957. V. 11. P. 398–411.
16. *Albecker M.A., Wilkins L.G., Krueger-Hadfield S.A. et al.* Does a complex life cycle affect adaptation to environmental change? Genome-informed insights for characterizing selection across complex life cycle // Proc. Biol. Sci. 2021. 288: 20212122. https://doi.org/10.1098/rspb.2021.2122
17. *Geiler-Samerotte K.A., Li S., Lazaris C. et al.* Extent and context dependence of pleiotropy revealed by high-throughput single-cell phenotyping // PLoS Biol. 2020. 18(8): e3000836. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000836
18. *Lee P.H., Feng Y.C.A., Smoller J.W.* Pleiotropy and cross-disorder genetics among psychiatric disorders // Biol. Psychiatry. 2021. V. 89. № 1. P. 20–31. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.09.026
19. *Raj B., Blencowe B.J.* Alternative splicing in the mammalian nervous system: Recent insights into mechanisms and functional roles // Neuron. 2015. V. 87. № 1. P. 14–27. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.004
20. *Lee P.H., Anttila V., Won H. et al.* Genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders // Cell. 2019. V. 179. № 7. P. 1469–1482. https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.020
21. *Krijger P.H.L., De Laat W.* Regulation of disease-associated gene expression in the 3D genome // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2016. V. 17. № 12. P. 771–782. https://doi.org/10.1038/nrm.2016.138
22. *Voight B.F., Peloso G.M., Orho-Melander M. et al.* Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: A mendelian randomisation study // Lancet. 2012. V. 380. № 9841. P. 572–580. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60312-2
23. *Watanabe K., Stringer S., Frei O. et al.* A global overview of pleiotropy and genetic architecture in complex traits // Nat. Genet. 2019. V. 51. № 9. P. 1339–1348. https://doi.org/10.1038/s41588-019-0481-0
24. *Shikov A.E., Skitchenko R.K., Predeus A.V., Barbitoff Y.A.* Phenome-wide functional dissection of pleiotropic effects highlights key molecular pathways for human complex traits // Sci. Rep. 2020. 10: 1037. https://doi.org/10.1038/s41598-020-58040-4
25. *Novo I., López-Cortegano E., Caballero A.* Highly pleiotropic variants of human traits are enriched in genomic regions with strong background selection // Hum. Genet. 2021. V. 140. № 9. P. 1343–1351. https://doi.org/10.1007/s00439-021-02308-w
26. *Kacser H., Burns J.A.* The molecular basis of dominance // Genetics. 1981. V. 97. № 3–4. P. 639–666. https://doi.org/10.1093/genetics/97.3-4.639
27. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: A genome-

wide analysis // Lancet. 2013. V. 381. № 9875. P. 1371–1379.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62129-1

28. *Frei O., Holland D., Smeland O.B. et al.* Bivariate causal mixture model quantifies polygenic overlap between complex traits beyond genetic correlation // Nat. Commun. 2019. 10: 2417.
https://doi.org/10.1038/s41467-019-10310-0

29. Network and Pathway Analysis Subgroup of the Psychiatric Genomics Consortium. Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways // Nat. Neurosci. 2015. V. 18. № 2. 199–209.
https://doi.org/10.1038/nn.3922

30. *Liu Y., Bhowmick T., Liu Y. et al.* Structural basis for Draxin-Modulated Axon guidance and fasciculation by Netrin-1 through DCC // Neuron. 2018. V. 97. № 6. P. 1261–1267.
https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.010

31. *Vosberg D.E., Zhang Y., Menegaux A. et al.* Mesocorticolimbic connectivity and volumetric alterations in DCC mutation carriers // J. Neurosci. 2018. V. 38. № 20. P. 4655–4665.
https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3251-17.2018

32. *O'Donovan M.C., Owen M.J.* The implications of the shared genetics of psychiatric disorders // Nat. Med. 2016. V. 22. № 11. P. 1214–1219.
https://doi.org/10.1038/nm.4196

33. *Costas J.* The highly pleiotropic gene *SLC39A8* as an opportunity to gain insight into the molecular pathogenesis of schizophrenia // Am. J. Med. Genet. B: Neuropsychiatr. Genet. 2018. V. 177. № 2. P. 274–283.
https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32545

34. *Mealer R.G., Williams S.E., Daly M.J. et al.* Glycobiology and schizophrenia: A biological hypothesis emerging from genomic research // Mol. Psychiatry. 2020. V. 25. № 12. P. 3129–3139.
https://doi.org/10.1038/s41380-020-0753-1

35. *Kirkpatrick B., Kennedy B.K.* Accelerated aging in schizophrenia and related disorders: Future research // Schizophr. Res. 2018. V. 196. P. 4–8.
https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.034

36. *Muntané G., Farré X., Bosch E. et al.* The shared genetic architecture of schizophrenia, bipolar disorder and lifespan // Hum. Genet. 2021. V. 140. № 3. P. 441–455.
https://doi.org/10.1007/s00439-020-02213-8

37. *Bay B., Mortensen E.L., Hvidtjørn D., Kesmodel U.S.* Fertility treatment and risk of childhood and adolescent mental disorders: register based cohort study // BMJ. 2013. 347.
https://doi.org/10.1136/bmj.f3978

38. *Svahn M.F., Hargreave M., Nielsen T.S.S. et al.* Mental disorders in childhood and young adulthood among children born to women with fertility problems // Hum. Reprod. 2015. V. 30. № 9. P. 2129–2137.
https://doi.org/10.1093/humrep/dev172

39. *Rajcan-Separovic E., Qiao Y., Tyson C. et al.* Genomic changes detected by array CGH in human embryos with developmental defects // Mol. Hum. Reprod. 2010. V. 16. № 2. P. 125–134.
https://doi.org/10.1093/molehr/gap083

40. *Rajcan-Separovic E., Diego-Alvarez D., Robinson W.P. et al.* Identification of copy number variants in miscarriages from couples with idiopathic recurrent pregnancy loss // Hum. Reprod. 2010. V. 25. № 11. P. 2913–2922.
https://doi.org/10.1093/humrep/deq202

41. *Viaggi C.D., Cavani S., Malacarne M. et al.* First-trimester euploid miscarriages analysed by array-CGH // J. Appl. Genet. 2013. V. 54. № 3. P. 353–359.
https://doi.org/10.1007/s13353-013-0157-x

42. *Levy B., Sigurjonsson S., Pettersen B. et al.* Genomic imbalance in products of conception: Single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis // Obstet. Gynecol. 2014. V. 124. № 2. P. 202–209.
https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000325

43. *Wang B.T., Chong T.P., Boyar F.Z. et al.* Abnormalities in spontaneous abortions detected by G-banding and chromosomal microarray analysis (CMA) at a national reference laboratory // Mol. Cytogenet. 2014.
https://doi.org/10.1186/1755-8166-7-33

44. *Sato T., Migita O., Hata H. et al.* Analysis of chromosome microstructures in products of conception associated with recurrent miscarriage // Reprod. Biomed. Online. 2019. V. 38. № 5. P. 787–795.
https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.12.010

45. *Liu S., Song L., Cram D.S. et al.* Traditional karyotyping vs copy number variation sequencing for detection of chromosomal abnormalities associated with spontaneous miscarriage // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2015. V. 46. № 4. P. 472–477.
https://doi.org/10.1002/uog.14849

46. *Zhou Q., Wu S.Y., Amato K. et al.* Spectrum of cytogenomic abnormalities revealed by array comparative genomic hybridization on products of conception culture failure and normal karyotype samples // J. Genet. Genomics. 2016. V. 43. № 3. P. 121–131.
https://doi.org/10.1016/j.jgg.2016.02.002

47. *Wang Y., Li Y., Chen Y. et al.* Systematic analysis of copy-number variations associated with early pregnancy loss // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2020. V. 55. № 1. P. 96–104.
https://doi.org/10.1002/uog.20412

48. *Rosenfeld J.A., Tucker M.E., Escobar L.F. et al.* Diagnostic utility of microarray testing in pregnancy loss // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2015. V. 46. № 4. P. 478–486.
https://doi.org/10.1002/uog.14866

49. *Kasak L., Rull K., Sõber S., Laan M.* Copy number variation profile in the placental and parental genomes of recurrent pregnancy loss families // Sci. Rep. 2017. № 7.
https://doi.org/10.1038/srep45327

50. *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. V. 160. № 11–12. P. 634–642.
https://doi.org/10.1159/000512801

51. *Кашеварова А.А., Скрябин Н.А., Никитина Т.В. и др.* Онтогенетическая плейотропия генов, вовлечен-

ных в CNV у спонтанных абортусов человека // Генетика. 2019. Т. 55. № 10. С. 1158–1171.

52. *Zarrei M., Burton C.L., Engchuan W. et al.* A large data resource of genomic copy number variation across neurodevelopmental disorders // NPJ Genom. Med. 2019. 4:26. https://doi.org/10.1038/s41525-019-0098-3
53. *Baccarin M., Picinelli C., Tomaiuolo P. et al.* Appropriateness of array-CGH in the ADHD clinics: A comparative study // Genes Brain Behav. 2020. 19:e12651. https://doi.org/10.1111/gbb.12651
54. *Sciberras E., Mulraney M., Silva D., Coghill D.* Prenatal risk factors and the etiology of ADHD – review of existing evidence // Curr. Psychiatry Rep. 2017. 19:1. https://doi.org/10.1007/s11920-017-0753-2
55. *Bale T.L., Baram T.Z., Brown A.S. et al.* Early life programming and neurodevelopmental disorders // Biol. Psychiatry. 2010. V. 68. № 4. P. 314–319. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.028
56. *Bhattacharya S., Townend J., Shetty A. et al.* Does miscarriage in an initial pregnancy lead to adverse obstetric and perinatal outcomes in the next continuing pregnancy? // BJOG. 2008. V. 115. № 13. P. 1623–1629. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01943.x
57. *Gunnarsdottir J., Stephansson O., Cnattingius S. et al.* Risk of placental dysfunction disorders after prior miscarriages: A population-based study // Am. J. Obstet. Gynecol. 2014. 211:34.e1-8. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.01.041
58. *Jauniaux E., Poston L., Burton G.J.* Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution // Hum. Reprod. Update. 2006. V. 12. № 6. P. 747–755. https://doi.org/10.1093/humupd/dml016
59. *Getahun D., Rhoads G.G., Demissie K. et al.* In utero exposure to ischemic-hypoxic conditions and attention-deficit/hyperactivity disorder // Pediatrics. 2013. 131(1):e53–e61. https://doi.org/10.1542/peds.2012-1298
60. *Brown J.S., Adera T., Masho S.W.* Previous abortion and the risk of low birth weight and preterm births // J. Epidemiol. Community Health. 2008. V. 62. № 1. P. 16–22. https://doi.org/10.1136/jech.2006.050369
61. *Li J., Olsen J., Vestergaard M., Obel C.* Low Apgar scores and risk of childhood attention deficit hyperactivity disorder // J. Pediatr. 2011. V. 158. № 5. P. 775–779. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.10.041
62. *Sucksdorff M., Lehtonen L., Chudal R. et al.* Preterm birth and poor fetal growth as risk factors of attention-deficit/hyperactivity disorder // Pediatrics. 2015. 136(3):e599–e608. https://doi.org/10.1542/peds.2015-1043
63. *Schupf N., Ottman R.* Risk of epilepsy in offspring of affected women: Association with maternal spontaneous abortion // Neurology. 2001. V. 57. № 9. P. 1642–1649. https://doi.org/10.1212/wnl.57.9.1642
64. *Ahrens K.A., Rossen L.M., Branum A.M.* Pregnancy loss history at first parity and selected adverse pregnancy outcomes // Ann. Epidemiol. 2016. V. 26. № 7. P. 474–481. https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2016.04.011
65. *Paz Levy D., Wainstock T., Sheiner E. et al.* Maternal recurrent pregnancy loss is associated with an increased risk for long-term neurological morbidity in offspring // Dev. Med. Child Neurol. 2019. V. 61. № 1. P. 91–97. https://doi.org/10.1111/dmcn.13976
66. *Wang H., Li F., Miao M. et al.* Maternal spontaneous abortion and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: A population-based cohort study // Hum. Reprod. 2020. V. 35. № 5. P. 1211–1221. https://doi.org/10.1093/humrep/deaa035
67. *Fergusson D.M., Horwood L.J., Boden J.M.* Abortion and mental health disorders: Evidence from a 30-year longitudinal study // Br. J. Psychiatry. 2008. V. 193. № 6. P. 444–451. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.056499
68. *Tsigos C., Chrousos G.P.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress // J. Psychosom. Res. 2002. V. 53. № 4. P. 865–871. https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00429-4
69. *Seckl J.R., Holmes M.C.* Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal'programming'of adult pathophysiology // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2007. V. 3. № 6. P. 479–488. https://doi.org/10.1038/ncpendmet0515
70. *Lewis A.J., Galbally M., Gannon T., Symeonides C.* Early life programming as a target for prevention of child and adolescent mental disorders // BMC Med. 2014. 12:33. https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-33
71. *Renaud S.J., Cotechini T., Quirt J.S. et al.* Spontaneous pregnancy loss mediated by abnormal maternal inflammation in rats is linked to deficient uteroplacental perfusion // J. Immunol. 2011. V. 186. № 3. P. 1799–1808. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002679
72. *Ji H., Yu Y., Miao M. et al.* Risk of intellectual disability and maternal history of spontaneous abortion: A nationwide cohort study // Dev. Med. Child Neurol. 2021. V. 63. № 7. P. 831–838. https://doi.org/10.1111/dmcn.14839
73. *Gaskins A.J., Rich-Edwards J.W., Hauser R. et al.* Maternal prepregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth // Obstet. Gynecol. 2014. 124(1):23–31. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000343
74. *DeVilbiss E.A., Magnusson C., Gardner R.M. et al.* Antenatal nutritional supplementation and autism spectrum disorders in the Stockholm youth cohort: Population based cohort study // BMJ. 2017. 359:j4273. https://doi.org/10.1136/bmj.j4273
75. *Carbone M.A., Jordan K.W., Lyman R.F. et al.* Phenotypic variation and natural selection at Catsup, a pleiotropic quantitative trait gene in *Drosophila* // Curr. Biol. 2006. V. 16. № 9. P. 912–919. https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.03.051
76. *Kirov G., Rees E., Walters J.T. et al.* The penetrance of copy number variations for schizophrenia and devel-

opmental delay // Biol. Psychiatry. 2014. V. 75. № 5. P. 378–385.
https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.022

77. *Huguet G., Schramm C., Douard E. et al.* Measuring and estimating the effect sizes of copy number variants on general intelligence in community-based samples // JAMA Psychiatry. 2018. V. 75. № 5. P. 447–457.
https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0039

78. *Spielmann M., Lupiáñez D.G., Mundlos S.* Structural variation in the 3D genome // Nat. Rev. Genet. 2018. V. 19. № 7. P. 453–467.
https://doi.org/10.1038/s41576-018-0007-0

79. *Stankiewicz P., Lupski J.R.* Structural variation in the human genome and its role in disease // Annu. Rev. Med. 2010. V. 61. P. 437–455.
https://doi.org/10.1146/annurev-med-100708-204735

80. *Iafrate A.J., Feuk L., Rivera M.N. et al.* Detection of large-scale variation in the human genome // Nat. Genet. 2004. V. 36. № 9. P. 949–951.
https://doi.org/10.1038/ng1416

81. *Hastings P.J., Lupski J.R., Rosenberg S.M., Ira G.* Mechanisms of change in gene copy number // Nat. Rev. Genet. 2009. V. 10. № 8. P. 551–564.
https://doi.org/10.1038/nrg2593

82. *Wilfert A.B., Sulovari A., Turner T.N. et al.* Recurrent *de novo* mutations in neurodevelopmental disorders: Properties and clinical implications // Genome Med. 2017. 9:101.
https://doi.org/10.1186/s13073-017-0498-x

83. *Munnich A., Demily C., Frugère L. et al.* Impact of on-site clinical genetics consultations on diagnostic rate in children and young adults with autism spectrum disorder // Mol. Autism. 2019. 10:33.
https://doi.org/10.1186/s13229-019-0284-2

84. *Rees E., Walters J.T., Georgieva L. et al.* Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci // Br. J. Psychiatry. 2014. V. 204. № 2. P. 108–114.
https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.131052

85. *Crawford K., Bracher-Smith M., Owen D. et al.* Medical consequences of pathogenic CNVs in adults: Analysis of the UK Biobank // J. Med. Genet. 2019. V. 56. № 3. P. 131–138.
https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105477

86. *Macé A., Tuke M.A., Deelen P. et al.* CNV-association meta-analysis in 191,161 European adults reveals new loci associated with anthropometric traits // Nat. Commun. 2017. 8(1):744.
https://doi.org/10.1038/s41467-017-00556-x

87. *Owen D., Bracher-Smith M., Kendall K.M. et al.* Effects of pathogenic CNVs on physical traits in participants of the UK Biobank // BMC Genomics. 2018. 19(1):867.
https://doi.org/10.1186/s12864-018-5292-7

88. *Stefansson H., Meyer-Lindenberg A., Steinberg S. et al.* CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls // Nature. 2014. V. 505. № 7483. P. 361–366.
https://doi.org/10.1038/nature12818

89. *McDonald-McGinn D.M., Sullivan K.E., Marino B. et al.* 22q11.2 deletion syndrome // Nat. Rev. Dis. Primers. 2015. 1:15071.
https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.71

90. *Boot E., Butcher N.J., Udow S. et al.* Typical features of Parkinson disease and diagnostic challenges with microdeletion 22q11.2 // Neurology. 2018. V. 90. № 23. e2059–e2067.
https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005660

91. *Gudmundsson O.O., Walters G.B., Ingason A. et al.* Attention-deficit hyperactivity disorder shares copy number variant risk with schizophrenia and autism spectrum disorder // Transl. Psychiatry. 2019. 9(1):258.
https://doi.org/10.1038/s41398-019-0599-y

92. *Maisenbacher M.K., Merrion K., Pettersen B. et al.* Incidence of the 22q11.2 deletion in a large cohort of miscarriage samples // Mol. Cytogenet. 2017. 10:6.
https://doi.org/10.1186/s13039-017-0308-6

93. *Srebniak M.I., Knapen M.F., Polak M. et al.* The influence of SNP-based chromosomal microarray and NIPT on the diagnostic yield in 10,000 fetuses with and without fetal ultrasound anomalies // Hum. Mutat. 2017. V. 38. № 7. P. 880–888.
https://doi.org/10.1002/humu.23232

94. *Levy B., Wapner R.* Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis // Fertil. Steril. 2018. V. 109. № 2. P. 201–212.
https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.005

95. *Chau M.H.K., Cao Y., Kwok Y.K.Y. et al.* Characteristics and mode of inheritance of pathogenic copy number variants in prenatal diagnosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2019. V. 221. № 5. P493.E1-493.E11.
https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.06.007

96. *Dixon M.J., Marazita M.L., Beaty T.H., Murray J.C.* Cleft lip and palate: Understanding genetic and environmental influences // Nat. Rev. Genet. 2011. V. 12. № 3. P. 167–178.
https://doi.org/10.1038/nrg2933

97. *Setó-Salvia N., Stanier P.* Genetics of cleft lip and/or cleft palate: Association with other common anomalies // Eur. J. Med. Genet. 2014. V. 57. № 8. P. 381–393.
https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.04.003

98. *Wang H., Chau M.H.K., Cao Y. et al.* Chromosome copy number variants in fetuses with syndromic malformations // Birth Defects Res. 2017. V. 109. № 10. P. 725–733.
https://doi.org/10.1002/bdr2.1054

99. *Liao C., Fu F., Yi C.X. et al.* Prenatal diagnosis of an atypical 1q21.1 microdeletion and duplication associated with foetal urogenital abnormalities // Gene. 2012. V. 1. № 507. P. 92–94.
https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.07.008

100. *Zhang H., Yue F., Zhang X. et al.* Prenatal detection of distal 1q21.1q21.2 microduplication with abnormal ultrasound findings: Two cases report and literature review // Medicine. 2021. 100(1):e24227.
https://doi.org/10.1097/MD.0000000000024227

101. *Yue F., Deng S., Xi Q. et al.* Prenatal detection of a 3q29 microdeletion in a fetus with ventricular septum defect: A case report and literature review // Medicine. 2021. 100(1):24224.
https://doi.org/10.1097/MD.0000000000024224

102. *Lu F., Xue P., Zhang B. et al.* Estimating the frequency of causal genetic variants in foetuses with congenital heart defects: A Chinese cohort study // Orphanet J. Rare Dis. 2022. 17:2.
https://doi.org/10.1186/s13023-021-02167-8

103. *Coyan A.G., Dyer L.M.* 3q29 microduplication syndrome: Clinical and molecular description of eleven new cases // Eur. J. Med. Genet. 2020. V. 63. № 12. 104083.
https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.104083

104. *Chen C.P., Lin C.J., Chern S.R. et al.* Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of a 1.07-Mb microdeletion at 5q35.2–q35.3 associated with *NSD1* haploinsufficiency and Sotos syndrome // Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2014. V. 53. № 4. P. 583–587.
https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.10.002

105. *Marcato L., Turolla L., Pompilii E. et al.* Prenatal phenotype of Williams–Beuren syndrome and of the reciprocal duplication syndrome // Clin. Case Rep. 2014. V. 2. № 2. P. 25.
https://doi.org/10.1002/ccr3.48

106. *Kobalka A.J., Mrak R.E., Gunning W.T.* A case report of in utero Williams syndrome arterial malformation // Fetal Pediatr. Pathol. 2017. V. 36. № 6. P. 452–456.
https://doi.org/10.1080/15513815.2017.1379040

107. *Srinivasan S., Howley L.W., Cuneo B.F., Chatfield K.C.* In-utero idiopathic ductal constriction: A prenatal manifestation of Alagille and Williams syndrome arteriopathy // J. Perinatol. 2018. V. 38. № 11. P. 1453–1456.
https://doi.org/10.1038/s41372-018-0221-9

108. *Yuan M., Deng L., Yang Y., Sun L.* Intrauterine phenotype features of fetuses with Williams–Beuren syndrome and literature review // Ann. Hum. Genet. 2020. V. 84. № 2. P. 169–176.
https://doi.org/10.1111/ahg.12360

109. *Dang Y., Wan S., Zheng Y. et al.* The prenatal diagnosis of seven fetuses with 7q11.23 microdeletion or microduplication // Fetal Pediatr. Pathol. 2020. V. 39. № 4. P. 269–276.
https://doi.org/10.1080/15513815.2019.1651802

110. *Faivre L., Morichon-Delvallez N., Viot G. et al.* Prenatal diagnosis of an 8p23.1 deletion in a fetus with a diaphragmatic hernia and review of the literature // Prenat. Diagn. 1998. V. 18. № 10. P. 1055–1060.
https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0223(1998100)18:1-0<1055::aid-pd405>3.0.co;2-i

111. *Hoellen F., Weichert J.* Sonographic diagnosis of multiple cardiovascular malformations in a fetus with an interstitial 8p23.1 deletion // J. Ultrasound Med. 2012. V. 31. № 10. P. 1689–1692.
https://doi.org/10.7863/jum.2012.31.10.1689

112. *Keitges E.A., Pasion R., Burnside R.D. et al.* Prenatal diagnosis of two fetuses with deletions of 8p23. 1, critical region for congenital diaphragmatic hernia and heart defects // Am. J. Med. Genet. A. 2013. V. 161. № 7. P. 1755–1758.
https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35965

113. *Barber J.C., Bunyan D., Curtis M. et al.* 8p23.1 duplication syndrome differentiated from copy number variation of the defensin cluster at prenatal diagnosis in four new families // Mol. Cytogenet. 2010. 3:3.
https://doi.org/10.1186/1755-8166-3-3

114. *Barber J.C., Rosenfeld J.A., Foulds N. et al.* 8p23.1 duplication syndrome; common, confirmed, and novel features in six further patients // Am. J. Med. Genet. A. 2013. V. 161. № 3. P. 487–500.
https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35767

115. *Zhang Y., Li Y., Wang Y. et al.* 8p23.1 duplication detected by array-CGH with complete atrioventricular septal defect and unilateral hand preaxial hexadactyly // Am. J. Med. Genet. A. 2013. V. 161. № 3. P. 561–565.
https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35596

116. *Tang H.S., Wang D.G., Xie X.M., Li D.Z.* Apparent germline mosaicism for a 15q11-q13 deletion causing recurrent Angelman syndrome in a Chinese family // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2019. V. 236. P. 255–257.
https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.02.029

117. *Bigi N., Faure J.M., Coubes C. et al.* Prader-Willi syndrome: Is there a recognizable fetal phenotype? // Prenat. Diagn. 2008. V. 28. № 9. P. 796–799.
https://doi.org/10.1002/pd.1973

118. *Traisrisilp K., Sirikunalai P., Sirilert S. et al.* Cardiac rhabdomyoma as a possible new prenatal sonographic feature of Prader–Willi syndrome // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2022. V. 48. № 1. P. 239–243.

119. *Lin C.Z., Qi B.R., Hu J.S. et al.* Chromosome 15q13 microduplication in a fetus with cardiac rhabdomyoma: A case report // Mol. Cytogenet. 2019. 12:24.
https://doi.org/10.1186/s13039-019-0437-1

120. *Fan Y.S., Farrell S.A.* Prenatal diagnosis of interstitial deletion of 17(p11.2p11.2) (Smith–Magenis syndrome) // Am. J. Med. Genet. 1994. V. 49. № 2. P. 253–254.
https://doi.org/10.1002/ajmg.1320490220

121. *Thomas D.G., Jacques S.M., Flore L.A. et al.* Prenatal diagnosis of Smith–Magenis syndrome (del 17p11.2) // Fetal Diagn. Ther. 2000. V. 15. № 6. P. 335–337.
https://doi.org/10.1159/000021032

122. *Zhou Y., Xie Y., Zhu Y. et al.* Smith–Magenis syndrome in monozygotic twin fetuses presenting with discordant phenotypes and uteroplacental insufficiency // Mol. Med. Rep. 2016. V. 13. № 1. P. 347–352.
https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4538

123. *Lei T.Y., Li R., Fu F. et al.* Prenatal diagnosis of Smith–Magenis syndrome in two fetuses with increased nuchal translucency, mild lateral ventriculomegaly, and congenital heart defects // Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2016. V. 55. № 6. P. 886–890.
https://doi.org/10.1016/j.tjog.2015.07.007

124. *Zhang P., Sun Y., Tian H., et al.* Prenatal diagnosis and neonatal phenotype of a *de novo* microdeletion of 17p11.2p12 associated with Smith–Magenis syndrome and external genital defects // J. Genet. 2020. 99:50.

125. *Cai M., Fu X., Xu L. et al.* Prenatal diagnosis of 17p11.2 copy number abnormalities associated with Smith–Magenis and Potocki–Lupski syndromes in fetuses // Front. Genet. 2021. V. 2670.
https://doi.org/10.3389/fgene.2021.779237

126. *Popowski T., Molina-Gomes D., Loeuillet L. et al.* Prenatal diagnosis of the duplication 17p11.2 associated with Potocki–Lupski syndrome in a foetus presenting with mildly dysmorphic features // Eur. J. Med. Genet. 2012. V. 55. № 12. P. 723–726.
https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.08.008

127. *Yusupov R., Roberts A.E., Lacro R.V. et al.* Potocki–Lupski syndrome: An inherited dup(17)(p11.2p11.2) with hypoplastic left heart // Am. J. Med. Genet. Part A. 2011. V. 155. № 2. P. 367–371.
https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33845

128. *Bravo C., Gamez F., Perez R. et al.* Prenatal diagnosis of Potocki–Lupski syndrome in a fetus with hypoplastic left heart and aberrant right subclavian artery // J. Perinatol. 2013. V. 33. № 5. P. 394–396. https://doi.org/10.1038/jp.2012.77
129. *Dhanaraj D., Chu A., Pappas J.G. et al.* Potocki–Lupski syndrome in conjunction with bilateral clubfoot // J. Ped. Orthopaed. B. 2015. V. 24. № 4. P. 373–376. https://doi.org/10.1097/BPB.0000000000000131
130. *McDonald-McGinn D.M., Sullivan K.E.* Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) // Medicine. 2011. V. 90. № 1. P. 1–18. https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182060469
131. *Кашеварова А.А., Лебедев И.Н., Назаренко Л.П.* Архитектура генома и хромосомные болезни. Синдромы реципрокных микроделеций и микродупликаций. Томск: Печатная мануфактура, 2014. 54 с.

Pleiotropy of Copy Number Variation in Human Genome

A. A. Kashevarova[a], *, G. V. Drozdov[a], D. A. Fedotov[a], I. N. Lebedev[a]

[a] *Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, 634050 Russia*

**e-mail: anna.kashevarova@medgenetics.ru*

A brief history of the development of ideas about pleiotropy, its types, the overall prevalence of pleiotropic loci in the human genome, as well as pleiotropic variants and genes within the same group of pathologies (disorders of psychomotor development) and between diseases of different organ systems are discussed. Data on the association of the birth of a child with intellectual disabilities in a woman with a history of miscarriage are presented. The involvement of the same DNA copy number variations (CNV) in disorders of prenatal and postnatal development has been shown. The hypothesis is proposed that these CNVs are pleiotropic and manifested by one or another pathology, depending on additional modifying factors.

Keywords: pleiotropy, ontogenetic pleiotropy, DNA copy number variation (CNV), impaired psychomotor development, miscarriage.