

Научная статья  
УДК 577.218  
doi: 10.17223/19988591/69/6

## Подходы к анализу событий альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках плаценты человека

Мария Михайловна Гавриленко<sup>1</sup>, Екатерина Александровна Трифонова<sup>2</sup>,  
Анастасия Александровна Бабовская<sup>3</sup>, Алексей Андреевич Зарубин<sup>4</sup>,  
Мария Геннадьевна Сваровская<sup>5</sup>, Екатерина Владимировна Ижойкина<sup>6</sup>,  
Вадим Анатольевич Степанов<sup>7</sup>

<sup>1, 2, 3, 4, 5, 7</sup> Научно-исследовательский институт медицинской генетики  
Томского национального исследовательского медицинского центра,  
Российская академия наук, Томск, Россия

<sup>6</sup> СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия

<sup>6</sup> Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко, Томск, Россия

<sup>1</sup> maria.gavrilenko@medgenetics.ru

<sup>2</sup> ekaterina.trifonova@medgenetics.ru

<sup>3</sup> anastasia.babovskaya@medgenetics.ru

<sup>4</sup> aleksei.zarubin@medgenetics.ru

<sup>5</sup> maria.swarovskaja@medgenetics.ru

<sup>6</sup> katushkabig@mail.ru

<sup>7</sup> genetics@tnimc.ru

**Аннотация.** Альтернативный сплайсинг мРНК – ключевой этап посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, который обеспечивает экспрессию различных изоформ РНК. Этот механизм играет важную роль в развитии и функционировании плаценты. В качестве объекта исследования выбраны децидуальные клетки, которые имеют ключевую роль как в поддержании физиологической беременности, так и в развитии акушерских осложнений. В исследовании проведено глубокое РНК секвенирование с детальным анализом событий альтернативного сплайсинга в плацентарной ткани при физиологическом течении беременности. Для анализа аннотированных классических событий альтернативного сплайсинга использованы программы MAJIQ, rMATS, SGSeq. В децидуальных клетках идентифицировано с помощью программы MAJIQ 3 501 аннотированное бинарное событие АС для 2 731 генов; с помощью программы rMATS – 66 687 событий для 14 784 генов; с помощью программы SGSeq – 15 782 события для 5 616 генов. Идентифицировано 15 887 экспрессирующихся в плаценте и подверженных альтернативному сплайсингу, из которых 1 857 генов являются общими по результатам трех различных программ. Анализ реконструированной генной сети позволил выявить регуляторные связи, обеспечивающие координированную экспрессию большинства центральных генов, которые ассоциированы с иммунной системой, клеточной миграцией, межклеточными контактами и регуляцией экспрессии. Полученные результаты подтверждают важность альтернативного сплайсинга, который существенно увеличивает транскрипционное разнообразие и представляет собой значимый механизм регуляции генов в децидуальных клетках.

**Ключевые слова:** альтернативный сплайсинг, полнотранскриптомное секвенирование, плацента, децидуальные клетки, MAJIQ, rMATS, SGSeq

**Источник финансирования:** работа выполнена за счет средств государственного задания по теме ФНИ № 122020200083-8.

**Для цитирования:** Гавриленко М.М., Трифонова Е.А., Бабовская А.А., Зарубин А.А., Сваровская М.Г., Ижойкина Е.В., Степанов В.А. Подходы к анализу событий альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках плаценты человека // Вестник Томского государственного университета. Биология. 2025. № 69. С. 48–57. doi: 10.17223/19988591/69/6

Original article

doi: 10.17223/19988591/69/6

## Approaches to the analysis of alternative splicing events in human placental decidual cells

**Maria M. Gavrilenko<sup>1</sup>, Ekaterina A. Trifonova<sup>2</sup>, Anastasia A. Babovskaya<sup>3</sup>, Aleksey A. Zarubin<sup>4</sup>, Maria G. Swarovskaya<sup>5</sup>, Ekaterina V. Izhoikina<sup>6</sup>, Vadim A. Stepanov<sup>7</sup>**

<sup>1, 2, 3, 4, 5, 7</sup> *Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia*

<sup>6</sup> *Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russia*

<sup>6</sup> *Regional Perinatal Center named after I.D. Evtushenko, Tomsk, Russia*

<sup>1</sup> *maria.gavrilenko@medgenetics.ru*

<sup>2</sup> *ekaterina.trifonova@medgenetics.ru*

<sup>3</sup> *anastasia.babovskaya@medgenetics.ru*

<sup>4</sup> *aleksei.zarubin@medgenetics.ru*

<sup>5</sup> *maria.swarovskaja@medgenetics.ru*

<sup>6</sup> *katushkabig@mail.ru*

<sup>7</sup> *genetics@tnimc.ru*

**Summary.** The alternative splicing study (AS) is of considerable interest to researchers, since this process is fundamental in molecular biology and leads to the expression of various protein isoforms from a single gene. Alternative splicing is known to regulate the expression of genes involved in the development and functioning of the placenta. It is known that one of the decisive events for the successful implantation of the embryo and the development of the placenta is the differentiation of endometrial stromal cells into decidual cells, which play a key role both in maintaining physiological pregnancy, in this regard, they are the most interesting object for the study of AS events during pregnancy. The aim of the study is to analyze and characterize the events of alternative splicing in decidual cells during physiological pregnancy.

MAJIQ, rMATS, and SGSeq programs are selected for the analysis of AS events. Thus, in the total array of the control group, 3501 annotated AS events for 2731 genes were identified using the MAJIQ; 66687 events for 14784 genes were identified using the rMATS; 15782 events for 5616 genes were identified using the SGSeq. The next step was to classify all events according to 7 types of AS for the MAJIQ and SGSeq, and 5 types of events for the rMATS (See Fig. 1). When searching for common genes, low replication of the results was shown (33.9%), since only 5,387 genes were identified in at least two programs at the same time.

In order to provide a more detailed functional annotation of genes affected by AS, 1857 genes common to all three programs were analyzed (See Fig. 2). The analysis of the protein-protein network reconstructed using the "STRING" program included 386

protein products (high confidence = 0.999) and 98 clusters. These genes are associated with chromatin modification, transcription regulation, intercellular signaling, cell migration, intercellular adhesion, immune system, apoptosis, and the NF-kappaB signaling pathway according to the detailed functional annotation in the GeneOntology, KEGG, Reactome databases. These signaling pathways are crucial for the development and maintenance of fetal health and their violation can lead to various obstetric pathologies, in connection with which it seems relevant to further study this mechanism of RNA processing in a cohort of patients with obstetric pathology.

*The article contains 2 Figures, 12 References.*

**Keywords:** alternative splicing, whole transcriptome sequencing, placenta, decidual cells, MAJIQ, rMATS, SGSeq

**Funding:** This work was supported by the state assignment (fundamental scientific research No. 122020200083-8).

**For citation:** Gavrilenko MM, Trifonova EA, Babovskaya AA, Zarubin AA, Swarovskaya MG, Izhoikina EV, Stepanov VA. Approaches to the analysis of alternative splicing events in human placental decidual cells. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya = Tomsk State University Journal of Biology*. 2025;69:48-57. doi: 10.17223/19988591/69/6

## Введение

Изучение альтернативного сплайсинга (АС) представляет значительный интерес для исследователей, поскольку данный процесс является фундаментальным в молекулярной биологии, в ходе которого одна пре-мессенджерная РНК (пре-мРНК) может быть сплайсирована различными способами для получения множества транскриптов мРНК, что приводит к экспрессии различных изоформ белка из одного гена. Известно, что 95% генов подвержено альтернативному сплайсингу [1].

По своей сути альтернативный сплайсинг предполагает избирательное включение или исключение экзонов (кодирующих областей) и/или интронов (некодирующих областей) в процессинге мРНК. Существует несколько классических (бинарных) типов событий АС [2], каждый из которых приводит к различным изоформам мРНК: альтернативные 3'- и 5'-сайты сплайсинга, альтернативные первый и последний экзоны, взаимоисключающий сплайсинг экзонов, удержание интрона, пропуск экзона.

Известно, что альтернативный сплайсинг регулирует экспрессию генов, участвующих в развитии и функционировании плаценты. Изменение экспрессии плацентарных генов может нарушить такие важные процессы, как дифференцировка трофобласта, ангиогенез, транспорт питательных веществ и иммунный гомеостаз, что может привести к осложнениям беременности [3, 4]. Несмотря на всесторонний анализ альтернативного сплайсинга пре-мРНК во многих тканях и клетках человека в норме и при патологии, ранее не проводился глобальный скрининг изменений альтернативного сплайсинга в отдельных клеточных популяциях плацентарной ткани. Децидуальные клетки (ДК) плаценты играют ключевую роль как в поддержании физиологической беременности, так и при развитии ее неблагоприятных ис-

ходов, предположительно данные функции связаны с их участием в процессах гемостаза, воспалении и иммунном ответе [5]. В связи с этим ДК являются наиболее интересным объектом для исследования событий АС при беременности.

Немаловажным является выбор биоинформатического инструмента для анализа событий АС. Двумя распространенными типами биоинформатического анализа альтернативного сплайсинга являются анализ на основе изоформ и анализ на основе событий [6]. Анализ на основе событий фокусируется на выявлении и количественной оценке конкретных событий АС, таких как пропуск экзона, альтернативные 5'- или 3'-сайты сплайсинга, удержание интрона, альтернативные первый и последний экзоны и взаимоисключающие экзоны. В данном случае обычно используются такие инструменты, как MAJIQ [7], rMATS [8], SGSeq [9]. Методы анализа, основанные на событийном подходе, обладают более высокой чувствительностью и специфичностью для выявления событий АС даже при низких уровнях экспрессии благодаря точной количественной оценке считываний сплайсинговых соединений или уровней включения экзонов.

Цель исследования заключается в сравнении подходов к анализу событий альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках при физиологической беременности.

### **Материалы и методы**

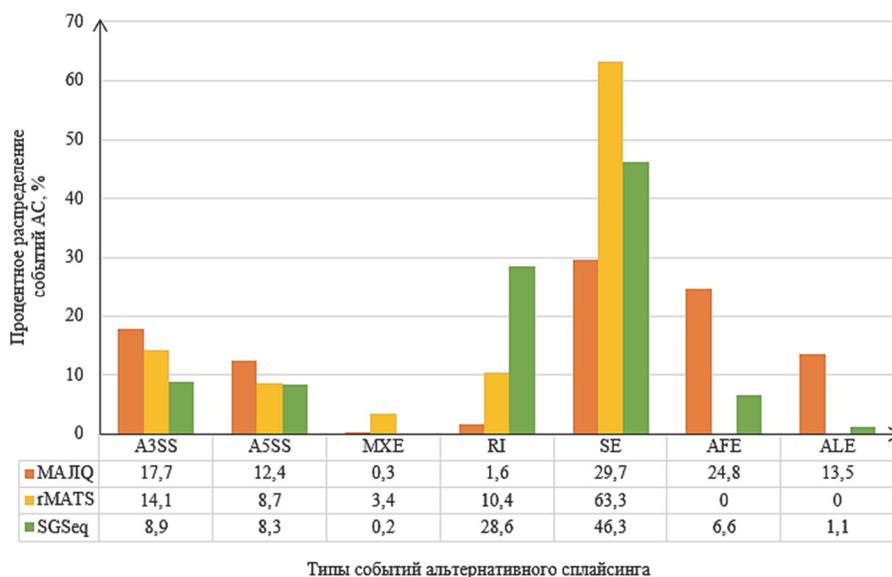
Глубокое секвенирование проведено для 8 образцов плацентарной ткани, полученной от женщин с физиологическим течением беременности. Средний возраст составил  $29,5 \pm 5,8$  года. Срезы плацентарной ткани охарактеризованы гистологически с окрашиванием гематоксилин-эозином. Лазерная микродиссекция осуществлена на оборудовании PALM «Carl Zeiss» (Германия) с технологией автоматизированного захвата фрагментов «Laser Capture Microdissection». Из полученных на диссекторе отдельных клеток выделена РНК для создания РНК-библиотек. Для выделения тотальной РНК использован набор Single Cell RNA Purification Kit «Norgen» (Канада). Концентрация и качество РНК оценены с помощью 2100 Bioanalyzer «Agilent» (США). Приготовление библиотек проведено по протоколу SMARTer Stranded Total RNA-Seq Kit v2 «Takara» (Япония). Массовое параллельное секвенирование проведено в режиме двухконцевого прочтения (2x100 п.о.) на приборе Nextseq 2000 «Illumina» (США). Расчетное число прочтений на образец составляло не менее 60 млн.

Предобработка данных проведена с помощью общепринятых подходов. Анализ качества полученных сиквенсов выполнен с помощью программы FastQC. Последовательности адаптеров удалены с помощью программы Trimmomatic. Выравнивание полученных транскриптомных данных на референсный геном человека (GRCh38) выполнено с помощью программы STAR. Анализ событий АС проведен с помощью программ MAJIQ, rMATS, SGSeq.

## Результаты исследования и обсуждение

Для анализа событий альтернативного сплайсинга выбраны программы MAJIQ, rMATS, SGSeq, так как они существенно обновлены в 2023–2024 гг. и имеют возможность визуализации. Сам анализ был сосредоточен на аннотированных классических событиях, так как при предварительном анализе их оказалось большинство.

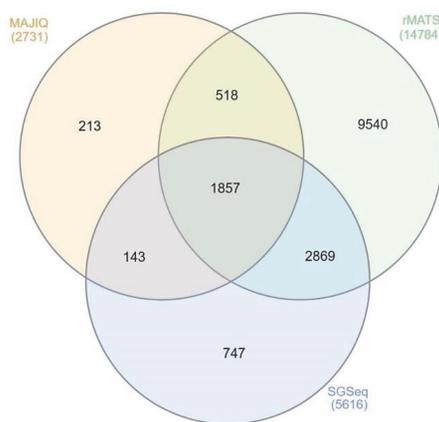
Таким образом, в общем массиве контрольной группы с помощью программы MAJIQ идентифицировано 3 501 аннотированное бинарное событие AC для 2 731 гена; с помощью программы rMATS идентифицированы 66 687 событий для 14 784 генов; с помощью программы SGSeq – 15 782 события для 5 616 генов. Разное количество идентифицированных событий и генов связано с разными подходами, заложенными разработчиками в программы для анализа альтернативного сплайсинга. Следующим шагом все бинарные события были классифицированы согласно 7 типам событий AC для программ MAJIQ и SGSeq и 5 типам событий для программы rMATS – количество рассчитано в процентах от общего числа событий (рис. 1).



**Рис. 1.** Распределение аннотированных событий альтернативного сплайсинга в группе женщин с физиологической беременностью (A3SS – альтернативный 3'-сайт сплайсинга; A5SS – альтернативный 5'-сайт сплайсинга; MXE – взаимоисключающие экзоны; RI – удержание интрона; SE – пропуск экзона; AFE – альтернативный первый экзон; ALE – альтернативный последний экзон; – в программе rMATS события AFE и ALE не определяются). По оси X – тип событий AC; по оси Y – процентное соотношение для каждого типа событий

[Fig. 1. Distribution of annotated alternative splicing events in a group of women with physiological pregnancy (A3SS - alternative 3'-splicing site; A5SS - alternative 5'-splicing site; MXE - mutually exclusive exons; RI - intron retention; SE - exon skipping; AFE - alternative first exon; ALE - alternative last exon; - AFE and ALE events are not defined in the rMATS program). On the X-axis - type of AS events; on the Y-axis - the percentage per event type]

Из приведенных данных видно, что наиболее распространенным типом АС является пропуск экзона, что показано для всех трех программ, что согласуется с уже давно известным положением о преобладании пропуска экзона у млекопитающих. Далее мы можем наблюдать вариативность. В программе MAJIQ альтернативный первый экзон является вторым по распространенности событием АС, в rMATS – альтернативный 3'-сайт сплайсинга, тогда как в SGSeq – удержание интрона, что подтверждается новыми данными о росте событий удержания интрона [10]. Наименее редким событием являются взаимоисключающие экзоны, что также показано по результатам анализа данных всеми тремя программами. Следующим шагом для этой задачи являлся поиск пересекающихся генов среди всего массива данных (рис. 2).



**Рис. 2.** Диаграмма Венна, демонстрирующая общность и специфичность генов, подверженных альтернативному сплайсингу и выявленных с помощью программ MAJIQ, rMATS, SGSeq

**[Fig. 2.** Venn diagram demonstrating the generality and specificity of genes subject to alternative splicing and identified using MAJIQ, rMATS, SGSeq programs]

При анализе результатов полученных данных важно отметить, что количество генов, подверженных АС, значительно варьировало (от 2 731 до 14 784). Идентифицировано 15 887 генов, экспрессирующихся в плаценте и подверженных альтернативному сплайсингу. При поиске общих генов показана низкая репликация результатов (33,9%), так как всего 5 387 генов выявлены хотя бы в двух программах одновременно. Низкая репликация может быть связана с различными статистическими и алгоритмическими подходами в используемых программах, кратко описанных выше.

В целях более детальной функциональной аннотации генов, подверженных АС, был проведен анализ 1 857 общих для всех трех программ генов. Анализ реконструированной с использованием программы «STRING» белок-белковой сети включал в себя 386 белковых продуктов (high confidence = 0,999) и 98 кластеров, из которых 8 кластеров включали в себя 8 и более генов, 57 кластеров по 2 гена, количество генов в остальных кластерах

варьировалось от 3 до 5 включительно. Согласно подробной функциональной аннотации в базах данных GeneOntology, KEGG, Reactome с помощью онлайн-ресурса WebGestalt (<https://www.webgestalt.org/>), эти гены связаны с модификацией хроматина, регуляцией транскрипции, межклеточным сигналингом, миграцией клеток, межклеточной адгезией, иммунной системой, апоптозом и сигнальным путем NF-κappaB. Эти сигнальные пути имеют решающее значение для развития и поддержания здоровья плода, и их нарушение может привести к различным акушерским патологиям [11, 12], в связи с чем представляется актуальным дальнейшее изучение данного механизма процессинга РНК в когорте пациенток с акушерской патологией.

### **Заключение**

В исследовании проведена оценка событий альтернативного сплайсинга в децидуальных клетках плаценты при физиологической беременности с помощью трех биоинформатических программ MAJIQ, rMATS, SGSeq. Согласно результатам анализа данных во всех трех подходах самым распространенным событием является пропуск экзона, а самым редким – взаимоисключающие экзоны, также выявлено 1 857 общих генов, подверженных альтернативному сплайсингу. Но продемонстрирована низкая репликация результатов, так как всего 5 387 генов (33,9%) выявлено хотя бы в двух программах одновременно. Это может быть связано с различными математическими подходами, заложенными разработчиками в алгоритмы программ, в связи с чем целесообразно использовать несколько подходов для идентификации событий АС и для последующего анализа выбирать те гены, которые являются общими для всех примененных в исследовании программ.

### **Список источников**

1. Pan Q., Shai O., Lee L.J., Frey B.J., Blencowe B.J. Deep surveying of alternative splicing complexity in the human transcriptome by high-throughput sequencing // *Nature Genetics*. 2008. Vol. 40, № 12. PP. 1413–1415. doi: 10.1038/ng.259
2. Black D.L. Mechanisms of alternative pre-messenger RNA splicing // *Annual review of biochemistry*. 2003. Vol. 72, № 1. PP. 291–336. doi: 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161720
3. Souders C.A., Maynard S.E., Yan J., Wang Y., Boatright N.K., Sedan J., Balyozian D., Cheslock P.S., Molrine D.C., Simas T.A. Circulating levels of sFlt1 splice variants as predictive markers for the development of preeclampsia // *International journal of molecular sciences*. 2015. Vol. 16, № 6. PP. 12436–12453. doi: 10.3390/ijms160612436
4. Dehghanian F., Hojati Z., Kay M. New insights into VEGF-A alternative splicing: key regulatory switching in the pathological process // *Avicenna journal of medical biotechnology*. 2014. Vol. 6, № 4. PP. 192–199.
5. Schatz F., Guzeloglu-Kayisli O., Arlier S., Kayisli U.A., Lockwood C.J. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding // *Human Reproduction Update*. 2016. Vol. 4. PP. 497–515. doi: 10.1093/humupd/dmw004
6. Mehmood A., Laiho A., Venäläinen M.S., McGlinchey A.J., Wang N., Elo L.L. Systematic evaluation of differential splicing tools for RNA-seq studies // *Briefings in bioinformatics*. 2020. Vol. 21, № 6. PP. 2052–2065. doi: 10.1093/bib/bbz126

7. Vaquero-Garcia J., Barrera A., Gazzara M.R., González-Vallinas J., Lahens N.F., Hogenesch J.B., Lynch K.W., Barash Y. A new view of transcriptome complexity and regulation through the lens of local splicing variations // *Elife*. 2016. Vol. 5. e11752. doi: 10.7554/eLife.11752
8. Shen S., Park J.W., Lu Z.X., Lin L., Henry M.D., Wu Y.N., Zhou Q., Xing Y. rMATS: robust and flexible detection of differential alternative splicing from replicate RNA-Seq data // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014. Vol. 111, № 51. E5593–E5601. doi: 10.1073/pnas.1419161111
9. Goldstein L.D., Ca Y., Pau G., Lawrence M., Wu T.D., Seshagiri S., Gentleman R. Prediction and quantification of splice events from RNA-seq data // *PloS One*. 2016. Vol. 11, № 5. e0156132. doi: 10.1371/journal.pone.0156132
10. Monteuuis G., Wong J.J., Bailey C.G., Schmitz U., Rasko J.E.J. The changing paradigm of intron retention: regulation, ramifications and recipes // *Nucleic acids research*. 2019. Vol. 47, № 22. PP. 11497–11513. doi: 10.1093/nar/gkz1068
11. Das J., Maitra A. Maternal DNA methylation during pregnancy: a review // *Reproductive Sciences*. 2021. Vol. 28, № 10. PP. 2758–2769. doi: 10.1007/s43032-020-00456-4
12. Barbitoff Y.A., Tsarev A.A., Vashukova E.S., Maksutenko E.M., Kovalenko L.V., Belotserkovtseva L.D., Glotov A.S. A data-driven review of the genetic factors of pregnancy complications // *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21, № 9. 3384. doi: 10.3390/ijms21093384

#### References

1. Pan Q, Shai O, Lee LJ, Frey BJ, Blencowe BJ. Deep surveying of alternative splicing complexity in the human transcriptome by high-throughput sequencing. *Nature Genetics*. 2008;40(12):1413-1415. doi: 10.1038/ng.259
2. Black DL. Mechanisms of alternative pre-messenger RNA splicing. *Annual review of biochemistry*. 2003;72(1):291-336. doi: 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161720
3. Souders CA, Maynard SE, Yan J, Wang Y, Boatright NK, Sedan J, Balyozian D, Cheslock PS, Molrine DC, Simas TA. Circulating levels of sFlt1 splice variants as predictive markers for the development of preeclampsia. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(6):12436-12453. doi: 10.3390/ijms160612436
4. Dehghanian F, Hojati Z, Kay M. New insights into VEGF-A alternative splicing: key regulatory switching in the pathological process. *Avicenna journal of medical biotechnology*. 2014;6(4):192.
5. Schatz F, Guzeloglu-Kayisli O, Arlier S, Kayisli UA, Lockwood CJ. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding. *Human Reproduction Update*. 2016;4:497-515. doi: 10.1093/humupd/dmw004
6. Mehmood A, Laiho A, Venäläinen MS, McGlinchey AJ, Wang N, Elo LL. Systematic evaluation of differential splicing tools for RNA-seq studies // *Briefings in bioinformatics*. 2020;21(6):2052-2065. doi: 10.1093/bib/bbz126
7. Vaquero-Garcia J, Barrera A, Gazzara MR, González-Vallinas J, Lahens NF, Hogenesch JB, Lynch KW, Barash Y. A new view of transcriptome complexity and regulation through the lens of local splicing variations. *Elife*. 2016;5:e11752. doi: 10.7554/eLife.11752
8. Shen S, Park JW, Lu ZX, Lin L, Henry MD, Wu YN, Zhou Q, Xing Y. rMATS: robust and flexible detection of differential alternative splicing from replicate RNA-Seq data. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(51):E5593-E5601. doi: 10.1073/pnas.1419161111
9. Goldstein LD, Ca Y, Pau G, Lawrence M, Wu TD, Seshagiri S, Gentleman R. Prediction and quantification of splice events from RNA-seq data. *PloS One*. 2016;11(5):e0156132. doi: 10.1371/journal.pone.0156132

10. Monteuis G, Wong JJ, Bailey CG, Schmitz U, Rasko JEJ. The changing paradigm of intron retention: regulation, ramifications and recipes. *Nucleic acids research*. 2019;47(22):11497-11513. doi: 10.1093/nar/gkz1068
11. Das J, Maitra A. Maternal DNA methylation during pregnancy: a review. *Reproductive Sciences*. 2021;28(10):2758-2769. doi: 10.1007/s43032-020-00456-4
12. Barbitoff YA, Tsarev AA, Vashukova ES, Maksiutenko EM, Kovalenko LV, Belotserkovtseva LD, Glotov AS. A data-driven review of the genetic factors of pregnancy complications. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(9):3384. doi: 10.3390/ijms21093384

**Информация об авторах:**

**Гавриленко Мария Михайловна**, м.н.с. лаборатории геномной идентификации и лаборатории эволюционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (Томск, Россия).  
E-mail: maria.gavrilenko@medgenetics.ru

**Трифопова Екатерина Александровна**, канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории эволюционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (Томск, Россия).  
E-mail: ekaterina.trifonova@medgenetics.ru

**Бабовская Анастасия Александровна**, канд. мед. наук, м.н.с. лаборатории геномной идентификации и лаборатории эволюционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (Томск, Россия).  
E-mail: anastasia.babovskaya@medgenetics.ru

**Зарубин Алексей Андреевич**, канд. мед. наук, м.н.с. лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (Томск, Россия).  
E-mail: aleksei.zarubin@medgenetics.ru

**Сваровская Мария Геннадьевна**, канд. биол. наук, н.с. лаборатории эволюционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (Томск, Россия).  
E-mail: maria.swarovskaja@medgenetics.ru

**Ижойкина Екатерина Владимировна**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия).  
E-mail: katushkabig@mail.ru

**Степанов Вадим Анатольевич**, академик РАН, д-р биол. наук, профессор, директор Томского НИМЦ (Томск, Россия).  
E-mail: genetics@tnimc.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Information about the authors:**

**Maria M. Gavrilenko**, junior researcher at the Laboratory of Genomic Identification of the Research Institute of Medical Genetics and the Laboratory of Evolutionary Genetics at the Research of the Tomsk Scientific Research Center (Tomsk, Russian Federation).  
E-mail: maria.gavrilenko@medgenetics.ru

**Ekaterina A. Trifonova**, Candidate of Medical Sciences, senior researcher at the Laboratory of Evolutionary Genetics of the Research Institute of Medical Genetics of the Tomsk Scientific Research Center (Tomsk, Russian Federation).  
E-mail: ekaterina.trifonova@medgenetics.ru

**Anastasia A. Babovskaya**, Candidate of Medical Sciences, junior researcher at the Laboratory of Genomic Identification and the Laboratory of Evolutionary Genetics at the Research Institute of Medical Genetics of the Tomsk Scientific Research Center (Tomsk, Russian Federation).  
E-mail: anastasia.babovskaya@medgenetics.ru

**Alexey A. Zarubin**, Candidate of Medical Sciences, junior researcher at the Laboratory of Population Genetics at the Research Institute of Medical Genetics of the Tomsk Scientific Research Center (Tomsk, Russian Federation).  
E-mail: aleksei.zarubin@medgenetics.ru

**Maria G. Swarovskaja**, Candidate of Biological Sciences, researcher at the Laboratory of Evolutionary Genetics of the Research Institute of Medical Genetics of the Tomsk Scientific Research Center (Tomsk, Russian Federation).

E-mail: maria.swarovskaja@medgenetics.ru

**Ekaterina V. Izhojkina**, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Tomsk, Russian Federation).

E-mail: katushkabig@mail.ru

**Vadim A. Stepanov**, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Biological Sciences, Professor, Director of the Tomsk Scientific Research Center (Tomsk, Russian Federation).

E-mail: genetics@tnimc.ru

*The Authors declare no conflict of interest.*

*Статья поступила в редакцию 24.10.2024;  
одобрена после рецензирования 24.11.2024; принята к публикации 03.03.2025.*

*The article was submitted 24.10.2024;  
approved after reviewing 24.11.2024; accepted for publication 03.03.2025.*