

КОЛИЧЕСТВО КОПИЙ РИБОСОМНЫХ ГЕНОВ В ЛЕЙКОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЖЕНЩИН С ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Е. С. Ершова¹, Н. Н. Вейко¹, Э. В. Костюк², А. А. Полеткина³, Т. М. Рожнова⁶, Н. В. Низяева⁵✉, Д. У. Музффаров², П. А. Клименко⁴, С. В. Костюк¹

¹ Институт биологии старения и медицины здорового долголетия с клиникой превентивной медицины, Российской научный центр хирургии имени Б. В. Петровского, Москва, Россия

² Институт общей и неорганической химии имени Н. С. Курнакова, Москва, Россия

³ Институт иммунологии, Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

⁵ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени А. П. Авицына, Российской научный центр хирургии имени Б. В. Петровского, Москва, Россия

⁶ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия

Беременность требует от клеток организма женщины повышенного уровня биогенеза рибосом для увеличения интенсивности синтеза белка. Количество рибосом зависит от числа копий рибосомных генов в геноме (ЧК рДНК). Целью исследования было проверить гипотезу об ассоциации ЧК рДНК в геноме женщины с протеканием нормальной и осложненной беременности. Выборка 488 беременных (25–39 недель) включала группы: 1) беременность без патологии (контроль); 2) нарушение маточно-плацентарного кровотока и фетоплацентарная недостаточность; 3) врожденные пороки развития; 4) истмико-цервикальная недостаточность; 5) преждевременное созревание плаценты; 6) дихориальная диамниотическая двойня; 7) многоводие; 8) крупный плод. ЧК рДНК определяли методом количественной гибридизации в ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови. ЧК рДНК варьировало от 226 до 800 ($n = 488$). В группах 3–8 отсутствовали образцы ДНК с ЧК рДНК менее 290. Группы 5–8 не содержали образцов с ЧК рДНК более 520 и суммарно отличались от группы 1 низкими значениями ЧК рДНК (средние значения 360–381 для групп 3–8 и 452 копии для группы 1; $p < 10^{-7}$). Диапазон ЧК рДНК от 290 до 520 в геноме женщины (адаптивная норма, характерная для долгожителей) является оптимальным с точки зрения успешного завершения беременности при наличии осложнений. Низкое ЧК рДНК (200–290) в геноме ассоциировано с невозможностью реализации эмбриогенеза при наличии патологии/особенности плода. Большое содержание рДНК (более 600 копий) указывает на наличие в геноме женщины генетических вариантов, которые могут препятствовать протеканию осложненной беременности. Определение ЧК рДНК в геноме супружеских пар может быть полезным для планирования и прогнозирования течения беременности.

Ключевые слова: беременность, патология беременности, рибосомные гены, рДНК

Финансирование: работа выполнена в рамках Государственного задания: по теме «Молекулярные механизмы нарушенных межклеточных взаимодействий при атипической плацентации, пролиферативных заболеваниях органов репродуктивной системы и опухолевом росте» № 123030700104-3 FURG-2023-0049

Вклад авторов: Е. С. Ершова — экспериментальная работа, написание статьи; Н. Н. Вейко, С. В. Костюк — идея исследования, написание статьи; Э. В. Костюк — сбор биологического материала, описание патологии; А. А. Полеткина — сбор материала, экспериментальная работа; Т. М. Рожнова — статистическая обработка данных; Д. У. Музффаров — экспериментальная работа; Н. В. Низяева — идея исследования, редактирование статьи; П. А. Клименко — классификация материала, описание патологии.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протокол № 228 от 17 апреля 2023 г.). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

✉ Для корреспонденции: Наталья Викторовна Низяева

Абрикосовский переулок, д. 2, к. 1, г. Москва, 119435, Россия; nizieva@gmail.com

Статья получена: 23.10.2025 Статья принята к печати: 28.11.2025 Опубликована онлайн: 12.12.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.075

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

RIBOSOMAL GENE COPY NUMBER IN PERIPHERAL LEUKOCYTES OF WOMEN WITH NORMAL AND COMPLICATED PREGNANCY

Ershova ES¹, Veiko NN¹, Kostyuk EV², Poletkina AA³, Rozhnova TM⁶, Nizyaeva NV⁶✉, Muzaffarov DU², Klimenko PA⁴, Kostyuk SV¹

¹ Longevity Institute, Petrovsky Russian Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

² Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Moscow, Russia

³ Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁵ Avtyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky Russian Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

⁶ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Pregnancy requires the cells of the woman's body to ensure increased ribosomal biogenesis in order to enhance the protein synthesis intensity. The number of ribosomes depends on the copy number of ribosomal genes (rDNA) in the genome. The study aimed to test the hypothesis about the association of the rDNA copy number in the woman's genome with the course of normal and complicated pregnancy. The sample of 488 pregnant women (25–39 weeks) included the following groups: 1) normal pregnancy (control); 2) impaired uteroplacental blood flow and fetoplacental insufficiency; 3) congenital malformations; 4) isthmic-cervical insufficiency; 5) early placental maturation; 6) dichorionic diamniotic twins; 7) polyhydramnios; 8) macrosomia. The rDNA copy number was determined by the quantitative hybridization method in the DNA extracted from peripheral leukocytes. The rDNA copy number varied between 226 and 800 ($n = 488$). DNA samples with the rDNA copy number below 290 were lacking in groups 3–8. Groups 5–8 included no samples with the rDNA copy number exceeding 520; these in total differed from group 1 by low rDNA copy number values (the average values were 360–381 for groups 3–8 and 452 for group 1; $p < 10^{-7}$). The rDNA copy number range of 290–520 in the woman's genome (the adaptive norm typical for long-lived individuals) is optimal in terms of successful completion of pregnancy in the presence of pregnancy complications. The low rDNA copy number (200–290) in the genome is associated with the failure to complete embryogenesis when there are some fetal abnormalities/features. A high rDNA content (over 600 copies) indicates the presence of genetic variants in the woman's genome that can interfere with the complicated pregnancy course. Determining the rDNA copy number in the genome of married couples may be useful for planning and predicting the course of pregnancy.

Keywords: pregnancy, pregnancy pathology, ribosomal genes, rDNA

Funding: the study was conducted under the State Task on the topic “Molecular mechanisms of abnormal cell-cell communication in atypical placenta, proliferative diseases of the reproductive system, and tumor growth” No. 123030700104-3 FURG-2023-0049.

Author contribution: Ershova ES — experimental procedure, manuscript writing; Veiko NN, Kostyuk SV — study concept, manuscript writing; Kostyuk EV — biomaterial collection, describing the disorder; Poletkina AA — material collection, experimental procedure; Rozhnova TM — statistical data processing; Muzaffarov DU — experimental procedure; Nizyaeva NV — study concept, manuscript editing; Klimenko PA — classification of material, describing the disorder.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Pirogov Russian National Research Medical University (protocol No. 228 dated 17 April 2023). The informed consent was submitted by all study participants.

✉ **Correspondence should be addressed:** Natalia V. Nizyaeva

Abrikosovsky perelok, 2, k. 1, Moscow, 119435, Russia; nizieva@gmail.com

Received: 23.10.2025 Accepted: 28.11.2025 Published online: 12.12.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.075

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Исследование влияния генетических особенностей матери на репродуктивную функцию и на процессы эмбриогенеза имеет большое значение для решения проблемы увеличения рождаемости. Беременность и роды требуют от клеток организма женщины способности эффективно отвечать на стресс и способности значительно увеличивать синтез белка в организме. Синтез белка — это центральное событие в функционировании эукариотической клетки, в том числе в ответ на стресс любой природы. Этот процесс, называемый трансляцией, осуществляется особыми молекулярными машинами — рибосомами. Рибосома человека состоит из двух компонентов — рибосомной РНК (рРНК) и 70–80 рибосомных белков [1]. Гены 28S, 5,8S и 18S рРНК (рДНК) в геноме человека представлены множественными копиями. Копии рДНК организованы в tandemные повторы длиной 43 т.п.н. на пяти парах акроцентрических хромосом. Каждая

единица повтора включает транскрибуемую область длиной 13,3 т.п.н. (47S рРНК), содержащую гены 28S, 5,8S, 18S рРНК, транскрибуемые спейсеры (5'ETS и 3'ETS) и нетранскрибуемый межгенный спейсер (IGS). Вместе с копиями 5S рРНК (гены расположены на первой хромосоме) эти рРНК формируют рибосомы [2]. Основная функция рибосомных повторов — это синтез рРНК для рибосом. Транскрипция рДНК осуществляется РНК-полимеразой I в особой клеточной структуре в составе ядра — в ядрышке (рис. 1A).

Геном человека содержит приблизительно от 200 до 1000 копий tandemных рибосомных повторов [3–5]. Число копий рДНК в геноме клеток различного типа одного организма постоянно и не изменяется с возрастом или в условиях стресса. Число копий рДНК одинаково также в составе одной клеточной популяции. Иными словами, число копий рДНК можно отнести к стабильным генетическим

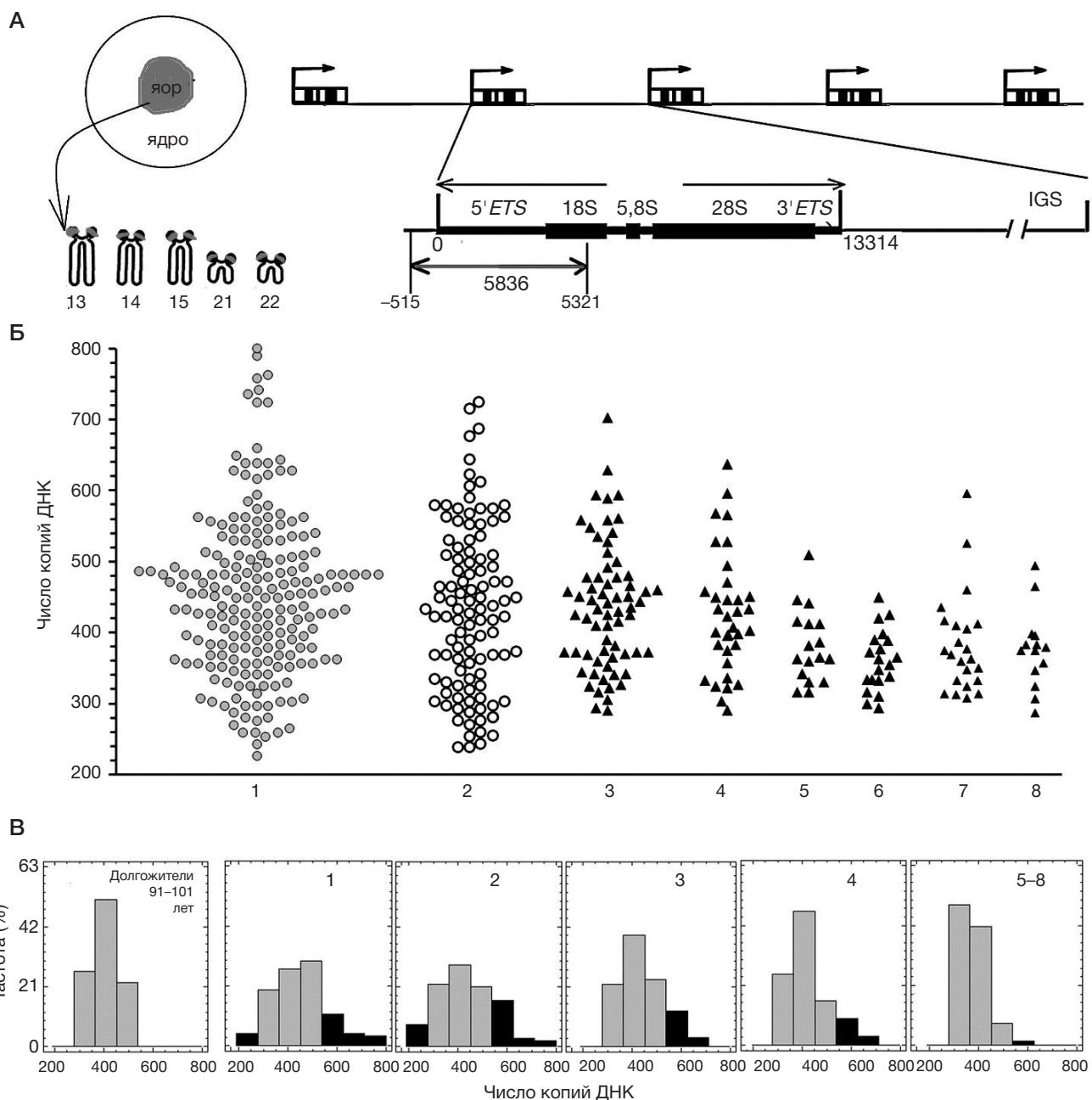


Рис. 1. Вариация числа копий рибосомного повтора в геномах беременных женщин. **А.** Схема рибосомного повтора, определяемый ДНК-зондом методом гибридизации. **Б.** Экспериментальные данные, отражающие содержание повтора рДНК в исследуемых группах. **В.** Распределения образцов ДНК в группах по числу копий рДНК в геноме

Таблица 1. Описание групп женщин, для которых определили число копий рДНК. Приводятся данные описательной статистики

№	Группа	N	Среднее ± SD	I min–max	CI (95%)	Медиана	Квар
1	Контроль (беременность норма)	207	452 ± 113	226–800	436–467	450	0,25
2	Нарушение маточно-плацентарного кровотока и фетоплацентарная недостаточность	107	436 ± 115	237–724	413–457	432	0,26
3	Врожденные пороки развития, х.а.	66	436 ± 88	290–702	414–459	434	0,2
4	Истмико-цервикальная недостаточность	34	423 ± 88	290–637	395–459	415	0,21
5	Преждевременное созревание плаценты	17	381 ± 53	316–509	356–416	365	0,14
6	Дихориальная диамниотическая двойня	20	360 ± 43	294–449	338–382	358	0,12
7	Многоводие	23	379 ± 74	289–596	348–415	363	0,19
8	Крупный плод	14	375 ± 57	287–494	332–415	374	0,15
Д	Долгожители (91–101 год) [3]	103	404 ± 55	290–519	393–414	403	0,13

признакам, которые не изменяются на протяжении жизни человека [3]. В последние годы появляется все больше работ, указывающих на роль количества копий рДНК в геноме в функционировании организма человека и на ассоциацию этого признака с патологией и старением. Показано, что число копий рДНК ассоциировано с уровнем хронического воспаления и заболеванием почек [6], с массой тела [7], а также с наличием моногенной патологии (муковисцидоз) или полигенной патологии (шизофрения) [3]. Малое число копий рДНК ассоциировано с развитием когнитивных нарушений в пожилом возрасте [8], с более замедленным метаболизмом и с низкой устойчивостью клеток человека к стрессу [7, 9]. Содержание рДНК в клетках крови долгожителей варьирует в узком диапазоне значений — приблизительно от 290 до 530 копий. До возраста 90 лет и старше не доживают люди с более низкими или более высокими значениями числа копий рДНК в геноме [10].

В ядрышке транскрибируется примерно треть всех копий рДНК, которые называют активными копиями. Эти копии не метилированы, в отличие от транскрипционно неактивных копий, в которых метилирована транскрибуемая область рДНК. Количество активных копий рДНК пропорционально общему числу копий в геноме [11]. Приводятся данные, согласующиеся с гипотезой о существовании стабилизирующего отбора, действующего на уровне зигот и/или раннего эмбриогенеза и направленного на поддержание количества активных копий рДНК в интервале от ~94 до ~277 копий (за пределами указанных пороговых значений клетка нежизнеспособна). Определена величина зиготических потерь по данному признаку (примерно 10%) [11, 12]. Полученные данные позволяют предположить, что потери зигот/эмбрионов при недостатке или избытке активных копий рибосомных генов в геноме могут быть одним из факторов, определяющих сниженную плодовитость у некоторых супружеских пар [13].

Влияние числа копий рДНК в геноме женщины на репродуктивную функцию и на процесс эмбриогенеза пока изучено недостаточно. В литературе есть только данные авторов, которые выявили положительную ассоциацию между успешностью ЭКО и количеством копий рДНК в лейкоцитах женщин [14]. Показано также, что замершая беременность ассоциирована с выраженным дисбалансом по содержанию рДНК в геноме эмбриона и геноме матери. В большинстве случаев геном неразвивающегося эмбриона содержит достоверно меньше копий рДНК, чем геном матери и геномы других эмбрионов, развитие которых не прерывалось самопроизвольно [15].

Следует отметить, что широко применяемый в практике анализа генов метод количественной ПЦР мало применим

к анализу многокопийных рибосомных повторов в силу ряда причин, которые подробно рассмотрены ранее [16]. Тандемный характер повторов, большое количество самокомплементарных участков, различный уровень метилирования копий, повышенная окислительная модификация множественных Gn-богатых участков рДНК приводят к тому, что рДНК является очень плохой матрицей для Taq-полимеразы. Мы наблюдали нелинейную зависимость эффективности реакции амплификации от концентрации и уровня окисления рДНК, в отличие от других последовательностей генома. Специально для количественного анализа рДНК был разработан метод нерадиоактивной количественной гибридизации (NQH), который не зависит от уровня метилирования, окисления и фрагментации ДНК, поскольку не предполагает использования ПЦР. Денатурированные щелочью фрагменты ДНК, иммобилизованные на фильтре, гибридизуются с длинным ДНК-зондом, меченным биотином. Несколько калибровочных образцов ДНК с известным содержанием рибосомного повтора используют в качестве стандартов. Результаты, полученные с помощью NQH при исследовании рДНК в выборке здоровых доноров, полностью подтвердились более поздними исследованиями авторов, применивших новый метод анализа длинных фрагментов ДНК, не предполагающий использование реакции амплификации (Оксфордовская нанопора [17]).

Целью нашего исследования было оценить связь между числом копий рибосомных генов в геноме матери и риском развития различных осложнений беременности. Для этого мы определили число копий рДНК методом NQH в геномах лейкоцитов женщин с нормально протекающей беременностью и беременностью с осложнениями/особенностями, которые вызваны различными причинами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Образцы крови женщин с нормально протекающей беременностью и с осложненной беременностью были получены в рамках совместной работы с Кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Образцы венозной крови для анализа количества копий рДНК в лейкоцитах были взяты у 488 беременных женщин в возрасте 18–45 лет (средний возраст 32 ± 5 лет, срок гестации 25–39 недель), проживающих в г. Москве (РФ) в одинаковых социальных условиях. Кроме того, для сравнения были взяты опубликованные ранее данные, отражающие содержание рДНК в геномах долгожителей ($n = 103$, женщин 84%) возраста 91–101 год [3]. Были сформированы группы 1–8 (табл. 1).

Критерии включения: группа 1 (контрольная группа) — женщины с нормально протекающей беременностью без какой-либо выявленной патологии, родившие здоровых детей без признаков гипоксии и гипотрофии; группы 2–8 — женщины с проблемной беременностью, с диагнозами, указанными в табл. 1.

Критерии исключения: наличие у пациента хронических заболеваний (диабет, аутоиммунные болезни, сердечно-сосудистые, онкологические) и наследственной патологии; наличие острых инфекций на момент забора крови; табакокурение, употребление алкоголя, прием наркотических веществ или лекарств; предыдущие неудачные беременности.

Специальные исследования

Выделение ДНК из 1 мл крови проводили методом фенольной экстракции. Эритроциты крови лизировали (0,25% хлорид аммония), лейкоциты осаждали центрифугированием при 400 \times g в течение 10 мин, к осадку добавляли 1 мл лизирующего буфера (1% лаурилсаркозилат натрия, 0,02 M EDTA, pH 7) и обрабатывали РНКазой А с концентрацией 0,075 мг/мл (Sigma; США) в течение 45 мин (37 °C). Далее смесь обрабатывали протеиназой K 0,2 мг/мл (Promega; США) в течение 24 ч при 37 °C. После двух циклов экстракции с насыщенным фенольным раствором ДНК осаждали добавлением двух объемов этанола в присутствии 2 M ацетата аммония. Затем осадок дважды промывали 75%-м этанолом, высушивали и растворяли в воде.

Этап определения концентрации ДНК в образце является критичным для анализа. Концентрацию определяли двумя методами — спектрофотометрическим (регистрировали спектр поглощения на приборе Shimadzu UV-160A) и флуориметрическим. Использовали флуоресцирующий краситель PicoGreen (Sigma; США). Флуоресценцию регистрировали на приборе LS-55 (Perkin Elmer; США).

Для определения числа копий рибосомного повтора в составе ДНК, выделенной из крови, применяли метод нерадиоактивной количественной дот-гибридизации с биотинированными ДНК-зондами, который подробно описан ранее [16]. Денатурированные 0,1M NaOH пробы ДНК, набор калибровочных образцов ДНК с известным содержанием рДНК и отрицательный контроль на неспецифическое связывание наносили в одинаковом количестве (20 нг) в нескольких повторах на нитроцеллюлозные фильтры и после температурной иммобилизации инкубировали с биотинированным ДНК-зондом (рис. 1А). Зонд p(5'ETS-18S) — клонированный в pBR322 плазмиду фрагмент рДНК, который включает участок рибосомного повтора от -515 позиции до 5321 по отношению к точке начала транскрипции (HSU 13369; GenBank accession No.U13369). Фрагмент содержит небольшой фрагмент нетранскрибуируемого спайсера, внешний транскрибуируемый спайсер (5'ETS) и часть гена 18S рРНК. Зонд биотинировали, используя набор для ник-трансляции Biotin NT Labeling Kit (Jena Bioscience GmbH, Jena, Германия).

После проведения гибридизации сигнал визуализировали при помощи коньюгата стрептавидин — щелочная фосфатаза (Merck) и колориметрического субстрата. Для количественного определения рДНК по интенсивности сигнала пятна использовали программу Imager 6, позволяющую вычислять интегральную интенсивность сигнала от каждого пятна. Сигналы от всех пятен, соответствующих одному и тому же образцу, суммировали и вычисляли среднее

арифметическое и среднеквадратическую ошибку для каждого образца. Содержание копий рибосомного повтора рассчитывали по калибровочной кривой, которая отражает зависимость сигнала от числа копий рДНК в контрольных образцах ДНК, которые были нанесены на фильтр в том же количестве, что и анализируемые образцы ДНК. Относительная ошибка анализа составила 5 ± 3%.

Статистическая обработка

Описательная статистика для количественных переменных представлена в табл. 1 в формате среднего арифметического и стандартного отклонения (\pm SD), значений медианы и интервала варьирования (I), значений доверительного интервала (CI 95%) и коэффициента вариации ($K_{\text{вар}}$: среднеквадратичное отклонение, разделенное на среднее). Сравнение двух групп проводили методом непараметрической статистики Манна–Уитни (p). Для сравнения нескольких групп использовали тест Краскела–Уоллиса (H, p). Распределения измеряемого параметра в группах сравнивали методом Колмогорова–Смирнова (D, α). За критическое значение уровня значимости брали 0,05. С использованием поправки Бонферрони на множественные тесты различия признавали статистически значимыми при $p \leq 0,0062$. Для расчета применили программу StatPlus2007 (<http://www.analystsoft.com/>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего проанализировали 488 образцов ДНК, которые выделили из лейкоцитов крови беременных женщин в возрасте 18–45 лет. Число копий рДНК определено методом нерадиоактивной количественной гибридизации, который был специально разработан для анализа тандемных рибосомных повторов генома человека [16]. Для гибридизации использовали биотинированный ДНК-зонд, который гомологичен фрагменту рибосомного повтора длиной 5836 нуклеотидов (рис. 1А). Количество рДНК представляли как число копий повтора на диплоидный геном.

Количественные данные для всей выборки, разбитой на восемь групп, представлены на рис. 1Б. В табл. 1 даны характеристики групп и данные описательной статистики. На рис. 1В приведены распределения образцов ДНК в группах по числу копий рДНК в геномах. В исследуемой выборке 488 образцов ДНК содержание рДНК варьирует от 226 до 800 копий на диплоидный геном. В том же диапазоне значений варьирует содержание рДНК в популяции практически здоровых людей без явной генетической патологии в возрасте до 70 лет [3].

Для сравнения на рис. 1В дано распределение образцов ДНК по копийности рДНК в группе долгожителей (данные опубликованы ранее [3]). Число копий рДНК в геномах долгожителей варьирует в узком диапазоне значений от ~ 290 до ~ 520 копий. Этот диапазон представляет своеобразную адаптивную норму для популяции. Люди с большим числом копий рДНК (более 550) и с низким числом копий (менее 280) не доживают до возраста 90 лет и более. В более молодой выборке (от 3 до 75 лет) число образцов ДНК с копийностью рДНК вне диапазона долгожителей составляет около одной трети [3].

Сравнение исследуемых восьми групп беременных женщин по числу копий рДНК в геноме лейкоцитов крови с использованием непараметрической статистики Краскела–Уоллиса выявило достоверные различия между группами (H = 30,2; $p < 10^{-4}$, $n = 8$). Далее с

использованием непараметрической статистики Манна–Уитни мы сравнили группу 1 (женщины с нормально протекающей беременностью, без какой-либо выявленной патологии, родившие здоровых детей без признаков гипоксии и гипотрофии) с группами 2–8. Данные сравнения распределений (метод Колмогорова–Смирнова) и количеств рДНК в группах (метод Манна–Уитни) представлены в табл. 2.

Группа 2 (нарушение маточно-плацентарного кровотока и фетоплацентарная недостаточность) и группа 1 (контроль) с учетом поправки Бонферрони достоверно не различаются по числу копий рДНК ($p > 0,006$) и не различаются распределением этого параметра ($D = 0,12$, $\alpha = 0,29$). Однако при анализе распределений (рис. 1В) обнаружено, что группа 2 содержит в 2 раза больше низкокопийных вариантов рДНК (8%), чем группа 1 (4%).

Группа 3 (врожденные пороки развития и хромосомные аномалии) и группа 4 (истмико-цервикальная недостаточность) также не отличаются от группы 1 по содержанию копий рДНК ($p > 0,006$) и по распределению образцов ДНК по величине параметра в группах. Однако в этих группах нет образцов ДНК с низким числом копий рДНК (менее 290), в отличие от групп 1 и 2.

Анализ методом Краскела–Уоллиса показал, что группы 1–4 не различаются по числу копий рДНК между собой ($H = 2,9$, $p = 0,41$, $n = 4$).

Группы 5 (преждевременное созревание плаценты), 6 (дихориальная диамниотическая двойня), 7 (многоводие) и 8 (крупный плод) не различаются по числу копий рДНК между собой ($H = 1,27$; $p = 0,74$, $n = 4$). Каждая из групп 5–8 достоверно отличается по количеству копий рДНК и/или по распределению признака от контрольной группы 1. Группы содержат меньшие количества копий рДНК в ДНК по сравнению с контролем (табл. 2). Эти группы не содержат образцов ДНК с низкими значениями числа копий рДНК и не содержат образцов с высокими (более 600 копий) количествами рДНК. В группе 1 с нормальной беременностью число таких образцов составляет соответственно 12 и 18%.

Группы 5–8 по содержанию рДНК в геноме и по распределению этого параметра наиболее близки к адаптивной норме числа копий рДНК в группе долгожителей (рис. 1; табл. 1 и 2). Для этих групп характерны относительно низкие значения параметра, низкие коэффициенты вариации (0,12–0,19) по сравнению с группой 1 ($K_{\text{вар}} = 0,25$) и отсутствие низкокопийных (менее 290 копий на геном) вариантов рДНК.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Рибосомные повторы человека, расположенные в р-районах пяти пар акроцентрических хромосом, характеризуются выраженным количественным полиморфизмом. Диапазон варьирования рДНК в изученной нами выборке составил 595 копий, что подтверждает ранее полученные данные о вариабельности рибосомных повторов [3, 5, 11]. Число копий рДНК у человека — это стабильный, одинаковый во всех клетках организма, генетический признак, который не изменяется в процессе жизни и при действии факторов стресса [3]. Наступление беременности, по-видимому, также не изменяет общее число копий рДНК в геноме лейкоцитов крови женщины.

Мы исследовали вариацию числа копий рДНК в группе женщин с нормально протекающей беременностью (группа 1; табл. 1) по сравнению с женщинами, беременность которых

сопровождалась различными осложнениями. Вся выборка разделилась на две части после анализа количества копий рДНК в геноме.

Нарушение маточно-плацентарного кровотока и фетоплацентарная недостаточность (группа 2), врожденные пороки развития и хромосомные аномалии (группа 3), и истмико-цервикальная недостаточность (группа 4) — эти осложнения не ассоциированы с изменениями в количестве копий рДНК в геномах женщин по сравнению с геномами женщин с нормальной беременностью без осложнений (группа 1). Однако для групп 3 и 4 был обнаружен один нюанс, который не сказался на общем анализе. В этих группах отсутствовали образцы ДНК с очень низким (менее 290 копий) содержанием рДНК. В группах 1 и 2 таких образцов было 4 и 8%.

Группы 5–8, которые включают женщин с преждевременным созреванием плаценты, дихориальной диамниотической двойней, многоводием и крупным плодом, также не содержат низкокопийных вариантов рДНК, в отличие от группы контроля и группы 2 (рис. 1В). Это может говорить о том, что для реализации процесса эмбриогенеза, осложненного причинами, которые указаны для групп 3–8, геном матери должен содержать более 290 копий рДНК. Организм женщины с более низким числом копий рДНК, по-видимому, не способен обеспечить приемлемый уровень биогенеза рибосом для ответа на стресс, индуцируемый отягощенной беременностью.

В пользу этого говорят данные об ассоциации числа копий рДНК с результативностью процедуры ЭКО. Женщины с низким количеством копий рДНК в геноме (среднее 305 ± 57) не смогли забеременеть после нескольких попыток, в то время как женщины с большим количеством копий рДНК (499 ± 62) успешно забеременели с первой попытки [14].

Мы полагаем, что отсутствие низкокопийных вариантов рДНК в геноме женщин в группах 3–8 ассоциировано с отбором на ранней стадии эмбриогенеза. Наличие патологии/особенности у эмбриона, возможно, требует от генома матери повышенного уровня биогенеза рибосом для реализации развития эмбриона. Низкое количество рДНК в геноме матери, возможно, ассоциировано с остановкой развития эмбриона с патологией/особенностью на ранней стадии. Поэтому на 25–39-й неделе беременности не встречаются низкокопийные варианты в группах 3–8. Кроме того, низкое количество копий рДНК у матери может наследоваться эмбрионом, особенно если в отцовском геноме число копий тоже не велико. Показано, что эмбрионы с низким числом копий рДНК достоверно чаще не развиваются (замершая беременность) по сравнению с эмбрионами с нормальным числом копий рДНК [15]. Отрицательная роль малого числа копий рДНК в отцовском геноме была показана ранее [18]. Авторы установили, что общее число копий рДНК в сперматозоидах коррелирует с уровнем метилирования рДНК и, следовательно, с количеством транскрипционно активных копий рДНК, которые обеспечивают нужный уровень биогенеза рибосом. Сперматозоиды мужчин с идиопатическим бесплодием содержали достоверно меньшее общее число копий рДНК, а значит, и меньшее количество активных копий, чем сперматозоиды мужчин с нормальной fertильностью.

Интересно отметить, что низкое число копий рДНК в геноме ассоциировано не только с недостаточным уровнем биогенеза рибосом. Функции рибосомных повторов в составе ядрышек не ограничиваются продукцией субъединиц для рибосом [19, 20]. Ядрышко —

Таблица 2. Попарное сравнение контрольной группы 1 (нормальная беременность без патологии) и выборки Д (адаптивная норма, долгожители) с остальными группами беременных по числу копий рДНК в ДНК и по распределению этого параметра

Сравниваемые группы		Тест Колмогорова–Смирнова		<i>U</i> -тест
X1	X2	D	α	<i>p</i>
1	2	0,12	0,29	0,2
1	3	0,14	0,24	0,34
1	4	0,19	0,23	0,25
1	5	0,4	0,008	0,005*
1	6	0,5	0,0001*	0,0001 *
1	7	0,42	0,001*	0,002*
1	8	0,45	0,006*	0,008
1	$\Sigma(5-8)$	0,45	3·10-9	10-8
Д	1	-0,29	0,00002*	0,0002*
Д	2	-0,26	0,001*	0,12
Д	3	-0,23	0,02	0,02
Д	4	-0,21	0,21	0,34
Д	5	0,2	0,5	0,09
Д	6	0,34	0,04	0,002*
Д	7	0,25	0,2	0,02
Д	8	0,29	0,33	0,08

Примечание: * — различия достоверны ($p \leq 0,0062$).

это центр, в котором происходит координация синтеза рибосом, прогресса клеточного цикла и ответа клеток на различные виды стресса. Исследования показали, что эпигенетический статус рибосомных генов и целостность структуры ядрышка могут модулировать гомеостаз клетки [21–23]. Открытие структурных и функциональных связей между ядрышком и остальным геномом клетки позволило высказать предположение, что ядрышко играет ключевую роль в организации архитектуры ядра. Малое количество копий рДНК дестабилизирует гетерохроматин и повышает вероятность хромосомных перестроек [24]. Вариации в числе копий рибосомных повторов изменяют ответ клеток на повреждение ДНК. Клетки с низким содержанием рДНК более чувствительны к различным факторам стресса [25].

Парадоксальным кажется тот факт, что в группах с патологией/особенностью беременности среднее содержание рДНК в геноме снижено по сравнению с контрольной группой, несмотря на отсутствие низкокопийных вариантов рДНК (рис. 1Б, В; табл. 1). В этих группах наряду с отсутствием низкокопийных снижено и число высококопийных образцов ДНК. Интервал варьирования и коэффициент вариации для этих групп значительно снижены по сравнению с группой 1 (нормальная беременность). Казалось бы, большое число копий рДНК в геноме должно обеспечить большее количество рибосом и лучший ответ на стресс, ассоциированный с патологией. Для ответа на этот вопрос мы привлекли данные о вариации числа копий рДНК при генетической патологии и в группе долгожителей, которые опубликованы ранее [3]. Согласно этим данным, большое число копий рДНК в геноме человека ассоциировано с наличием генетической патологии. Геном эмбриона в процессе эмбриогенеза требует более интенсивного синтеза белков для ответа на стресс, индуцируемый этой патологией. Если количество рДНК недостаточно для поддержания приемлемого для реализации генома уровня биогенеза рибосом, то эмбриогенез не происходит. Большое число копий рДНК обнаружили в геномах больных с моногенной патологией (муковисцидоз) и с полигенной патологией (наследственные

формы шизофрении) [3], а также в геномах людей с почечной недостаточностью и с хроническим воспалением [6]. Таким образом, большое число копий рДНК в геноме — это своеобразный маркер наличия в этом геноме мутаций/полиморфных вариантов последовательности ДНК, которые влияют на многие процессы в организме, на продолжительность жизни и, вероятно, на успешную реализацию репродуктивной функции.

У людей, которые дожили до возраста долгожителей (старше 90 лет) число копий рДНК варьирует в узком диапазоне значений и немного снижено по сравнению с популяцией людей в возрасте до 70 лет. Геномы долгожителей не содержат ни высококопийных, ни низкокопийных вариантов рДНК [3]. Интересно отметить, что распределение образцов ДНК по числу копий рДНК в группах 5–8 не отличается от распределения в группе долгожителей (табл. 2). По-видимому, только геном, который содержит достаточно большое количество рДНК для нормального уровня биогенеза рибосом и не содержит каких-либо вредных для нормального функционирования клеток вариантов последовательности ДНК (маркер — аномально высокое содержание рДНК), позволяет женщине выносить плод, несмотря на преждевременное созревание плаценты, многоводие, наличие двойни и крупного плода.

Ограничения исследования

Необходимо отметить, что выводы по группам с малым количеством женщин (5, 6 и 8; $n < 20$) являются предварительными и требуют проверки на более крупных когортах.

ВЫВОДЫ

Диапазон числа копий рДНК от ~300 до ~500 в геноме женщины (адаптивная норма, характерная для долгожителей), по-видимому, является оптимальным с точки зрения успешного завершения беременности, даже если возникают осложнения. Низкое число копий рДНК в геноме

женщины ассоциировано с невозможностью реализации эмбриогенеза при наличии патологии/особенности плода. Большое содержание рДНК указывает на наличие в геноме женщины генетических вариантов, которые могут препятствовать протеканию осложненной беременности.

Определение числа копий рДНК в геномах и женщин и мужчин может быть полезным для планирования и прогнозирования течения беременности. Этот подход требует дальнейшего изучения для возможного внедрения в медицинскую практику.

Литература

1. Khatter H, Myasnikov AG, Natchiar SK, Klaholz BP. Structure of the human 80S ribosome. *Nature*. 2015; 520 (7549): 640–5. PubMed PMID: 25901680. DOI: 10.1038/nature14427.
2. McStay B, Grummt I. The epigenetics of rRNA genes: from molecular to chromosome biology. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2008; 24: 131–57. PubMed PMID: 161426. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.24.110707.175259.
3. Veiko NN, Ershova ES, Kondratyeva EI, Porokhovnik LN, Zinchenko RA, Melyanovskaya YL et al. Copy Number Variations of Human Ribosomal Genes in Health and Disease: Role and Causes. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2025; 30 (2): 25765. PubMed PMID: 40018927. DOI: 10.31083/FBL25765.
4. Razzaq A, Bejaoui Y, Alam T, Saad M, El Hajj N. Ribosomal DNA Copy Number Variation is Coupled with DNA Methylation Changes at the 45S rDNA Locus. *Epigenetics*. 2023; 18 (1): 2229203. PubMed PMID: 37368968. PMCID: PMC10305490. DOI: 10.1080/15592294.2023.2229203.
5. Hori Y, Shimamoto A, Kobayashi T. The human ribosomal DNA array is composed of highly homogenized tandem clusters. *Genome Res*. 2021; 31 (11): 1971–82. PubMed PMID: 34407983; PMCID: PMC8559705. DOI: 10.1101/gr.275838.121.
6. Rodriguez-Algarra F, Evans DM, Rakyan VK. Ribosomal DNA copy number variation associates with hematological profiles and renal function in the UK Biobank. *Cell Genomics*. 2024; 4: 100562. PubMed PMID: 38749448; PMCID: PMC11228893. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2024.100562>.
7. Law PP, Mikheeva LA, Rodriguez-Algarra F, Asenius F, Gregori M, Seaborne RAE, et al. Ribosomal DNA copy number is associated with body mass in humans and other mammals. *Nat Commun*. 2024; 15 (1): 5006. PubMed PMID: 38866738; PMCID: PMC11169392. DOI: 10.1038/s41467-024-49397-5.
8. Veiko NN, Ershova ES, Veiko RV, Umriukhin PE, Kurmyshev MV, Kostyuk GP, et al. Mild cognitive impairment is associated with low copy number of ribosomal genes in the genomes of elderly people. *Front Genet*. 2022; 13: 967448. PubMed PMID: 36199570; PMCID: PMC9527325. DOI: 10.3389/fgene.2022.967448.
9. Вейко Н. Н., Терехов С. М., Шубаева Н. О., Смирнова Т. Д., Иванова С. М., Еголина Н. А. и др. «Ранний» и «поздний» ответ культивируемых фибробластов кожи здоровых доноров и больных ревматоидным артритом на окислительный стресс. Взаимосвязь между интенсивностью гибели клеток и количеством активных копий рибосомных генов. *Молекулярная биология*. 2005; 39 (2): 264–75.
10. Ershova ES, Umriukhin PE, Zinchenko RA, Vasilieva TP, Kostyuk SE, Shabalin NY, et al. Variation in the Content of Three Tandem Repeats of the Human Genome (Ribosomal, Satellite III, and Telomere) in Peripheral Blood Leukocyte DNA of People of Different Ages (5–101 Years). *J Aging Res*. 2025; 2025: 8847073. PubMed PMID: 40979377; PMCID: PMC12446595. DOI: 10.1155/jare/8847073.
11. Geisen ABC, Santana Acevedo N, Oshima J, Dittrich M, Potabattula R, Haaf T. rDNA Copy Number Variation and Methylation During Normal and Premature Aging. *Aging Cell*. 2025; 24 (5): e14497. PubMed PMID: 39853912; PMCID: PMC12073889. DOI: 10.1111/ace.14497.
12. Пороховник Л. Н., Викторов В. В., Еголина Н. А. и др. Полиморфизм размеров кластеров активных рибосомных генов у человека и моделирование условий его стабильности в ряду поколений. *Генетика*. 2011; 47 (12): 1666.
13. Пороховник Л. Н., Еголина Н. А., Косякова Н. В. и др. Зиготический и эмбриональный отбор по геномной дозе активных рибосомных генов как один из возможных факторов снижения плодовитости супружеских пар. *Медицинская генетика*. 2012; 11: 6 (120): 31–34. EDN QYNYKR.
14. Veiko NN, Ershova ES, Porokhovnik LN, Klimenko MP, Klimenko PA, Umriukhin PE, et al. Ribosomal, Telomere, and Mitochondrial Repeat Copy Number Variations in Female Genomes during Ovarian Stimulation and the Prediction of In Vitro Fertilization Outcome: A Pilot Study. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2023; 15 (3): 9. PubMed PMID: 37806951. DOI: 10.31083/j.fbs1503009.
15. Вейко Н. Н., Ершова Е. С., Костюк С. В., Пороховник Л. Н., Костюк Э. В., Клименко М. П. и др. Вариация числа копий рибосомного повтора в клетках матери и плода при нормальной и неразвивающейся беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2024; 23 (5): 25–31. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-5-25-31.
16. Chestkov IV, Jestkova EM, Ershova ES, Golimbert VE, Lezheiko TV, Kolesina NY, et al. Abundance of ribosomal RNA gene copies in the genomes of schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2018; 197: 305–14. PubMed PMID: 29336872. DOI: 10.1016/j.schres.2018.01.001.
17. Hori Y, Shimamoto A, Kobayashi T. The human ribosomal DNA array is composed of highly homogenized tandem clusters. *Genome Res*. 2021; 31 (11): 1971–82. DOI: 10.1101/gr.275838.121. PMID: 34407983; PMCID: PMC8559705.
18. Michler A, Kießling S, Durackova J, Hahn T, Schorsch M, Haaf T. Sperm rDNA Copy Number and Methylation Are Associated with Male-Factor Infertility. *Int J Mol Sci*. 2025; 26 (21): 10657. DOI: 10.3390/ijms262110657. PMID: 41226693; PMCID: PMC12609593.
19. Boisvert FM, van Koningsbruggen S, Navascués J, Lamond AI. The multifunctional nucleolus. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007; 8 (7): 574–85. DOI: 10.1038/nrm2184.
20. Pederson T, Tsai RY. In search of nonribosomal nucleolar protein function and regulation. *J Cell Biol*. 2009; 184 (6): 771–6. DOI: 10.1083/jcb.200812014.
21. Pestov DG, Strezoška Z, Lau LF. Evidence of p53-dependent cross-talk between ribosome biogenesis and the cell cycle: effects of nucleolar protein Bop1 on G(1)/S transition. *Mol Cell Biol*. 2001; 21 (13): 4246–55. DOI: 10.1128/MCB.21.13.4246-4255.2001.
22. Bursac S, Brdovcak MC, Donati G, Volarevic S. Activation of the tumor suppressor p53 upon impairment of ribosome biogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1842 (6): 817–30. DOI: 10.1016/j.bbadi.2013.08.014.
23. Boulon S, Westman BJ, Hutten S, Boisvert FM, Lamond AI. The nucleolus under stress. *Mol Cell*. 2010; 40 (2): 216–27. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.024.
24. Chubb JR, Boyle S, Perry P, Bickmore WA. Chromatin motion is constrained by association with nuclear compartments in human cells. *Curr Biol*. 2002; 12 (6): 439–45. DOI: 10.1016/s0960-9822(02)00695-4.
25. Kobayashi T. Regulation of ribosomal RNA gene copy number and its role in modulating genome integrity and evolutionary adaptability in yeast. *Cell Mol Life Sci*. 2011; 68 (8): 1395–403. DOI: 10.1007/s00018-010-0613-2.

References

- Khatter H, Myasnikov AG, Natchiar SK, Klaholz BP. Structure of the human 80S ribosome. *Nature*. 2015; 520 (7549): 640–5. PubMed PMID: 25901680. DOI: 10.1038/nature14427.
- McStay B, Grummt I. The epigenetics of rRNA genes: from molecular to chromosome biology. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2008; 24: 131–57. PubMed PMID: 161426. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.24.110707.175259.
- Veiko NN, Ershova ES, Kondratyeva EI, Porokhovnik LN, Zinchenko RA, Melyanovskaya YL et al. Copy Number Variations of Human Ribosomal Genes in Health and Disease: Role and Causes. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2025; 30 (2): 25765. PubMed PMID: 40018927. DOI: 10.31083/FBL25765.
- Razzaq A, Bejaoui Y, Alam T, Saad M, El Hajj N. Ribosomal DNA Copy Number Variation is Coupled with DNA Methylation Changes at the 45S rDNA Locus. *Epigenetics*. 2023; 18 (1): 2229203. PubMed PMID: 37368968. PMCID: PMC10305490. DOI: 10.1080/15592294.2023.2229203.
- Hori Y, Shimamoto A, Kobayashi T. The human ribosomal DNA array is composed of highly homogenized tandem clusters. *Genome Res*. 2021; 31 (11): 1971–82. PubMed PMID: 34407983; PMCID: PMC8559705. DOI: 10.1101/gr.275838.121.
- Rodriguez-Algarra F, Evans DM, Rakyan VK. Ribosomal DNA copy number variation associates with hematological profiles and renal function in the UK Biobank. *Cell Genomics*. 2024; 4: 100562. PubMed PMID: 38749448; PMCID: PMC11228893. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2024.100562>.
- Law PP, Mikheeva LA, Rodriguez-Algarra F, Asenius F, Gregori M, Seaborne RAE, et al. Ribosomal DNA copy number is associated with body mass in humans and other mammals. *Nat Commun*. 2024; 15 (1): 5006. PubMed PMID: 38866738; PMCID: PMC11169392. DOI: 10.1038/s41467-024-49397-5.
- Veiko NN, Ershova ES, Veiko RV, Umriukhin PE, Kurmyshev MV, Kostyuk GP, et al. Mild cognitive impairment is associated with low copy number of ribosomal genes in the genomes of elderly people. *Front Genet*. 2022; 13: 967448. PubMed PMID: 36199570; PMCID: PMC9527325. DOI: 10.3389/fgene.2022.967448.
- Veiko NN, Terekhov SM, Shubaeva NO, Smirnova TD, Ivanova SM, Egolina NA, i dr. «Rannij» i «pozdnij» otvet kul'tiviruemym fibroblastov kozhi zdorovyyh donorov i bol'nyh revmatoidnym artritom na okislitel'nyj stress. *Vzaimosvyaz' mezhdu intensivnost'yu gibeli kletok i kolichestvom aktivnyh kopij ribosomnyh genov*. Molekulyarnaya biologiya. 2005; 39 (2): 264–75. Russian.
- Ershova ES, Umriukhin PE, Zinchenko RA, Vasilieva TP, Kostyuk SE, Shabalina NY, et al. Variation in the Content of Three Tandem Repeats of the Human Genome (Ribosomal, Satellite III, and Telomere) in Peripheral Blood Leukocyte DNA of People of Different Ages (5–101 Years). *J Aging Res*. 2025; 2025: 8847073. PubMed PMID: 40979377; PMCID: PMC12446595. DOI: 10.1155/jare/8847073.
- Geisen ABC, Santana Acevedo N, Oshima J, Dittrich M, Potabattula R, Haaf T. rDNA Copy Number Variation and Methylation During Normal and Premature Aging. *Aging Cell*. 2025; 24 (5): e14497. PubMed PMID: 39853912; PMCID: PMC12073889. DOI: 10.1111/acel.14497.
- Porohovnik LN, Viktorov VV, Egolina NA, i dr. Polimorfizm razmerov klasterov aktivnyh ribosomnyh genov u cheloveka i modelirovaniye uslovij ego stabil'nosti v ryadu pokolenij. *Genetika*. 2011; 47 (12): 1666. Russian.
- Porohovnik LN, Egolina NA, Kosyakova NV, i dr. Zigoticheskij i embrional'nyj otbor po genomnoj doze aktivnyh ribosomnyh genov kak odin iz vozmozhnyh faktorov snizhennoj plodovitosti supruzheskikh par. *Medicinskaya genetika*. 2012; 11: 6 (120): 31–34. Russian.
- Veiko NN, Ershova ES, Porokhovnik LN, Klimenko MP, Klimenko PA, Umriukhin PE, et al. Ribosomal, Telomere, and Mitochondrial Repeat Copy Number Variations in Female Genomes during Ovarian Stimulation and the Prediction of In Vitro Fertilization Outcome: A Pilot Study. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2023; 15 (3): 9. PubMed PMID: 37806951. DOI: 10.31083/j.fbs1503009.
- Veiko NN, Ershova ES, Kostyuk SV, Porohovnik LN, Kostyuk EV, Klimenko MP, i dr. Variaciya chisla kopij ribosomnogo povtora v kletkah materi i ploda pri normal'noj i nerazvivayushchejsya beremennosti. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2024; 23 (5): 25–31. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-5-25-31. Russian.
- Chestkov IV, Jestkova EM, Ershova ES, Golimben VE, Lezheiko TV, Kolesina NY, et al. Abundance of ribosomal RNA gene copies in the genomes of schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2018; 197: 305–14. PubMed PMID: 29336872. DOI: 10.1016/j.schres.2018.01.001.
- Hori Y, Shimamoto A, Kobayashi T. The human ribosomal DNA array is composed of highly homogenized tandem clusters. *Genome Res*. 2021; 31 (11): 1971–82. DOI: 10.1101/gr.275838.121. PMID: 34407983; PMCID: PMC8559705.
- Michler A, Kießling S, Durackova J, Hahn T, Schorsch M, Haaf T. Sperm rDNA Copy Number and Methylation Are Associated with Male-Factor Infertility. *Int J Mol Sci*. 2025; 26 (21): 10657. DOI: 10.3390/ijms262110657. PMID: 41226693; PMCID: PMC12609593.
- Boisvert FM, van Koningsbruggen S, Navascués J, Lamond AI. The multifunctional nucleolus. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007; 8 (7): 574–85. DOI: 10.1038/nrm2184.
- Pederson T, Tsai RY. In search of nonribosomal nucleolar protein function and regulation. *J Cell Biol*. 2009; 184 (6): 771–6. DOI: 10.1083/jcb.200812014.
- Pestov DG, Strezoška Z, Lau LF. Evidence of p53-dependent cross-talk between ribosome biogenesis and the cell cycle: effects of nucleolar protein Bop1 on G(1)/S transition. *Mol Cell Biol*. 2001; 21 (13): 4246–55. DOI: 10.1128/MCB.21.13.4246-4255.2001.
- Bursac S, Brdovcak MC, Donati G, Volarevic S. Activation of the tumor suppressor p53 upon impairment of ribosome biogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1842 (6): 817–30. DOI: 10.1016/j.bbada.2013.08.014.
- Boulon S, Westman BJ, Hutton S, Boisvert FM, Lamond AI. The nucleolus under stress. *Mol Cell*. 2010; 40 (2): 216–27. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.024.
- Chubb JR, Boyle S, Perry P, Bickmore WA. Chromatin motion is constrained by association with nuclear compartments in human cells. *Curr Biol*. 2002; 12 (6): 439–45. DOI: 10.1016/s0960-9822(02)00695-4.
- Kobayashi T. Regulation of ribosomal RNA gene copy number and its role in modulating genome integrity and evolutionary adaptability in yeast. *Cell Mol Life Sci*. 2011; 68 (8): 1395–403. DOI: 10.1007/s00018-010-0613-2.