

Особливості та перспективи використання Х-хромосомних тандемних повторів у судовій молекулярно-генетичній експертизі

Софія Зюбрій*

* Харківський науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України,
м. Харків, Україна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7114-6240>,
e-mail: sonya.zuybrij@gmail.com

DOI: [10.32353/khrife.3.2023.09](https://doi.org/10.32353/khrife.3.2023.09) УДК 343.983.7

Надійшло 28.08.2023 / Рецензовано 29.08.2023 / Прийнято до друку 07.09.2023 /
Доступно онлайн 29.09.2023



Під час проведення молекулярно-генетичних експертиз фахівці-біологи в Україні зазвичай використовують набори аутосомних STR-повторів і повтори на Y-хромосомі й узагалі не послуговуються наборами для дослідження Х-хромосомних STR-повторів. Метою цього дослідження є аналіз літературних даних для визначення характеристик Х-хромосоми, можливостей використання наборів для типування Х-хромосоми та впровадження їх у судову практику фахівців молекулярно-генетичних експертиз. Визначено критерії пошуку й аналізу STR-локусів, розглянуто характеристики комерційних наборів (зокрема, Argus X-8 PCR Amplification Kit від Biotype AG та Investigator Argus X-12 QS Kit (Німеччина), X19 X-STRs amplification kit від AGCU ScienTech Inc. та 19X Direct ID system (Китай)) і напрями їх використання. Досліджено дані науково-методичної літератури щодо частоти мутацій, поширеності алелів у популяціях й перспективи створення загальної бази даних Х-STR-повторів. Для досягнення поставленої мети застосовано загальні та спеціальні методи, з-поміж яких основним є структурно-генетичний аналіз і синтез даних досліджень Х-хромосоми з позицій судової генетики. Використано також методи формалізації характеристик комерційних наборів Х-STR-повторів і їхній порівняльний аналіз, систематизації можливих напрямів використання STR-повторів із урахуванням особливостей наслідування Х-хромосоми й узагальнення популяційних досліджень, проведених у європейських державах.

Ключові слова: молекулярно-генетична експертиза; X-хромосома; STR-повтор; тандемний повтор; порушення рівноваги зчеплення.

Постановка наукової проблеми

В умовах повномасштабного російсько-го вторгнення на територію незалежної України особливої актуальності набуває питання якнайшвидшої ідентифікації осіб, зокрема, за допомогою молекулярно-генетичних досліджень.

Під час проведення молекулярно-генетичних досліджень для ідентифікації осіб і встановлення факту спорідненості осіб експерти-біологи активно використовують короткі тандемні повтори (англ. *Short tandem repeat*, *STR*). Експерти у світовій і вітчизняній практиці застосовують набори, створені на основі аутосомних *STR*-маркерів. Як додаткові інструменти використовують набори *STR*-повторів Y-хромосоми та мітохондріальної ДНК, проте у вітчизняній практиці взагалі не застосовують наборів для ДНК-ідентифікації *STR*-повторів X-хромосоми, які можуть стати допоміжним методом для комплексного встановлення факту спорідненості між прямими й непрямыми родичами.

Аналіз основних досліджень і публікацій

Можливості використання X-хромосоми почали досліджувати ще наприкінці 1990-х років, спрямовуючи ці дослідження на пошук *STR* і *SNP*-маркерів, маркерів вставки / видалення нуклеотидів (*INDEL*) та узагальнення їх у мульти-

плексні набори. Сформовано основні критерії пошуку *STR*-локусів на X-хромосомі:

- 1) висока поліморфність локусів;
- 2) можливість автоматизації ДНК-аналізу завдяки використанню методики полімеразної ланцюгової реакції (англ. *Polymerase Chain Reaction*, *PCR*, далі — *ПЛР*, у назвах наборів іноземного виробництва — *PCR*) і капілярного електрофорезу;
- 3) невелика довжина ампліконів у *STR*-наборах для роботи з деградованою ДНК.

Науковці Іва Гомеш, Надя Пінто, Софія Антао-Суза, Вероніка Гомеш, Леонор Гусмао й Антоніу Аморім провели метаналіз 236 публікацій із результатами наявних популяційних досліджень X-*STR* із використанням комерційних наборів, доступних у різних країнах. Учені зауважили про нерівномірність дослідження населення деяких регіонів і незначну загальну кількість проаналізованих локусів, що не дає змоги повноцінно дослідити незбалансованість (нерівновагу) зв'язків алелів на одній хромосомі¹.

Мета статті

Аналіз літературних даних щодо встановлення особливостей використання наборів для типування X-хромосоми та можливостей запровадження цих наборів для проведення молекулярно-генетичних досліджень в Експертних центрах Міністерства внутрішніх справ.

1 Gomes I., Pinto N., Antão-Sousa S., Gomes V., Gusmão L., Amorim A. Twenty Years Later: A Comprehensive Review of the X Chromosome Use in Forensic Genetics. *Frontiers in genetics*. 2020. Vol. 11. Pp. 1–17. DOI: 10.3389/fgene.2020.00926 (дата звернення: 10.08.2023).

Завдання: розглянути біологічну основу й особливості успадкування статевих хромосом людини; виокремити можливі аспекти використання наборів для типування X-хромосоми; порівняти представлені на ринку комерційні набори для ДНК-ідентифікації; проаналізувати проведені популяційні дослідження частоти зустрічаємості алелів і швидкості їх мутагенезу.

Методи дослідження

Методологічним підґрунтям дослідження є загальні та спеціальні методи, з-поміж яких основним є структурно-генетичний аналіз і синтез даних досліджень X-хромосоми з позицій судової генетики. Використано також методи формалізації характеристик комерційних наборів X-STR-повторів і їхній порівняльний аналіз, систематизації можливих напрямів використання STR-повторів із урахуванням особливостей наслідування X-хромосоми й узагальнення популяційних досліджень, проведених у європейських державах.

Викладення основного матеріалу дослідження

X-хромосома — це 156 040 895 пар нуклеотидів, які формують 857 генів, що кодують синтез білків, 692 гени, що не кодують білки, і 888 псевдогенів². X-хромосома — це статева хромосома,

спільна для чоловіків і жінок. Особливістю статевих хромосом є успадкування їх наступними поколіннями: особи жіночої статі отримують по одній X-хромосомі від кожного з батьків, тоді як чоловічі особи наслідують лише одну материнську X-хромосому. Дві X-хромосоми у самок збільшують рівень експресії генів, зчеплених зі статтю, що могло б призвести до аномалій розвитку організмів. Тому існує еволюційно вироблений механізм для вирівнювання дозової компенсації генів у самок ссавців, який відбувається завдяки інактивації однієї з X-хромосом, що залишається неактивною в усіх соматичних клітинах організму³.

Наслідування X-хромосоми також має еволюційні відмінності: в осіб чоловічої статі X-хромосома майже повністю передається дочкам у вигляді незмінного блоку (за винятком псевдоаутосомних областей PAR, які зберігають гомологію та кон'югують із районом X-хромосоми під час чоловічого мейозу), тоді як у жінок наявні дві X-хромосоми, які рекомбінують між собою, створюючи генетичну мінливість і підвищуючи різноманітність гаплотипів у нащадків⁴.

Особливістю роботи з повторами на X-хромосомі є формування груп зчеплення через близьке розташування локусів на хромосомі. Зчеплення є наслідком генетичної рекомбінації та призводить до того, що маркери частіше схильні до успадкування разом, аніж фізично розділені повтори⁵. Розрахунок

- 2 Chromosome X: 1-155,270,560 / e!Ensembl. July 2023. URL: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?r=X:1-155270560 (дата звернення: 10.08.2023).
- 3 Ross M. T., Grafham D. V., Coffey A. J., Scherer S., McLay K., et al. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature*. 2005. Vol. 434. Pp. 325–337. DOI: [10.1038/nature03440](https://doi.org/10.1038/nature03440) (дата звернення: 10.08.2023).
- 4 Gomes I., Pinto N., Antão-Sousa S., Gomes V., Gusmão L., Amorim A. Op. cit. DOI: [10.3389/fgene.2020.00926](https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00926) (дата звернення: 10.08.2023).
- 5 Tillmar A. O., Kling D., Butler J. M., Parson W., Prinz M., Schneider P. M., Egeland T., Gusmão L. DNA Commission of the International Society for Forensic Genetics (ISFG): Guidelines on the use of X-STRs in kinship analysis. *Forensic Science International: Genetics*. 2017. Vol. 29. Pp. 269–275. DOI: [10.1016/j.fsigen.2017.05.005](https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2017.05.005) (дата звернення: 10.08.2023).

зчеплення проводять за швидкістю або частотою хромосомної рекомбінації, і якщо маркери не пов'язані, то в кожному мейозі відбуватиметься рекомбінація ділянок хромосом і 50 % гамет будуть рекомбінованими. У разі зміни цього показника можна говорити про порушення рівноваги зчеплення (англ. *Linkage disequilibrium, LD*). Ураховуючи довжину X-хромосоми, можна одночасно аналізувати максимум чотири незв'язані X-STR. Кожна група зчеплення формує гаплотип, який успадковується за образом наслідування алелі. Частоту успадкування гаплотипів необхідно брати до уваги для розрахунку спорідненості, проте вони не такі точні, як алельні, та й для вивчення їх успадкування потрібні значно більші бази даних ⁶.

Окрім того, під час дослідження спорідненості необхідно мати інформацію щодо частоти мутацій, однак через їхню загальну низьку частоту необхідне дослідження значної кількості мейозів для отримання статистично значимих результатів ⁷.

Отже, виявлено основні характеристики для пошуку локусів на X-хромосомі:

- розташування на всій X-хромосомі;
- найменша фізична відстань між двома локусами має перевищувати 5 Мб;

- локуси розташовуються в різних групах зчеплень;
- висока гетерозиготність ($\geq 0,4$);
- придатний для створення праймерів для мультиплексної ПЛР ⁸.

Зважаючи на зазначені характеристики, виробники створили комерційні набори для використання в дослідницьких лабораторіях. Найбільш використовувані набори:

- 1) *Argus X-8 PCR Amplification Kit* фірми *Mentype* (*Biotype AG*, Німеччина ⁹). Містить 8 маркерів на X-хромосомі та маркер статі. У наборі представлено локуси *Amelogenin*, *DXS7132*, *DXS7423*, *DXS8378*, *DXS10074*, *DXS10101*, *DXS10134*, *DXS10135* і *HPRTB*. Маркери формують пари, які успадковуються як гаплотипи та наявні в кожній із чотирьох груп зчеплень на X-хромосомі. Межа чутливості набору для ампліфікації ПЛР *Mentype Argus X-8* становить приблизно 0,1 нг ДНК, проте виробники рекомендують використовувати концентрації 0,1–1,0 нг ДНК в об'єкті. Процес ампліфікації триває 177 хвилин для 30 циклів і 191 хвилину для 34 циклів, останній рекомендовано використовувати для об'єктів із низькою кількістю ДНК. Набір можливо використовувати на ампліфікаторі *GeneAmp® 9700*, генетичних аналізаторах *ABI PRISM 310* та *ABI PRISM 3100/3130* (yci – *Applied Biosystems*, США) ¹⁰.

6 Gomes I., Pinto N., Antão-Sousa S., Gomes V., Gusmão L., Amorim A. Op. cit. DOI: 10.3389/fgene.2020.00926 (дата звернення: 10.08.2023).

7 García M. G., Catanesi C. I., Penacino G. A., Gusmão L., Pinto N. X-chromosome data for 12 STRs: Towards an Argentinian database of forensic haplotype frequencies. *Forensic Science International: Genetics*. 2019. Vol. 41. Pp. e8–e13. DOI: 10.1016/j.fsigen.2019.04.005 (дата звернення: 10.08.2023).

8 Jia J., Liu X., Fan Q., Wang M., Zhang J., Li W., Shi L., Zhang X., et al. Development and validation of a multiplex 19 X-chromosomal short tandem repeats typing system for forensic purposes. *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11. Art. 609. DOI: 10.1038/s41598-020-80414-x (дата звернення: 10.08.2023).

9 Тут і далі у дужках зазначено виробника.

10 *Mentype® Argus X-8 PCR Amplification Kit Manual*. Germany : Biotype AG, 2009. 36 p. URL: https://www.biotype.de/fileadmin/user/MANUALS/Mentype_Argus_X-8_eng.pdf (дата звернення: 10.08.2023).

- 2) *Investigator Argus X-12 QS Kit* фірми *Qiagen* (Німеччина). Містить 12 маркерів X-хромосоми, маркер статі (*Amelogenin*) та один аутосомний маркер (*D21S11*). Аутосомний маркер наявний у наборі для можливості порівняння його з будь-якими наборами *STR*-локусів з метою зменшення ризику переплутати об'єкти. У наборі представлено локуси *Amelogenin*, *DXS7132*, *DXS7423*, *DXS8378*, *DXS10074*, *DXS10079*, *DXS10101*, *DXS10103*, *DXS10134*, *DXS10135*, *DXS10146*, *DXS10148*, *HPRTB*, об'єднані в чотири групи зчеплень. Оптимальна кількість ДНК для отримання якісного ДНК-профілю становить у стандартних умовах 0,2–0,5 нг, під час внутрішньої перевірки виробник набору отримав надійні результати з концентрацій < 0,1 нг ДНК в об'єкті. У реакційну суміш додано внутрішній контроль для встановлення наявності ДНК у пробі та перевірки успішності проведення ПЛР. Процес ампліфікації триває 80 хвилин завдяки технології швидкого циклу *Qiagen*, окрім того, набір можна застосовувати для реакції прямої ампліфікації. Набір можливо використовувати на ампліфікаторі *GeneAmp PCR System 9700* і генетичному аналізаторі *3500 Genetic Analyzer* (обидва — *Applied Biosystems*, США)¹¹;
- 3) *17 X-Plex System (SWGDM)* представлений локусами *DXS8378*, *DXS9898*, *DXS7133*, *GATA31E08*, *GATA172D05*, *DXS6801*, *DXS7423*, *DXS6809*, *DXS6799*,

DXS7132, *DXS9902*, *DXS6800*, *DXS6789*, *DXS10075*, *DXS10079*, *DXS6807*, *DXS6803*. Розміри ампліконів вибраних повторів менше 294 п. н. Ампліфікація триває 95 хвилин, її проведено на приладі *GeneAmpR 9800 PCR System*, електрофорез — *ABI PRISM 3130 Genetic Analyzer* із використанням *POP-7* і *LIZ-500TM Size Standard* (yci — *Thermo Fisher Scientific*, США). Остаточну інкубацію можна подовжити на 30 хвилин у разі наявності аденінових фрагментів. Оптимальна концентрація ДНК в реакцію — 100 пг. Повні ДНК-профілі отримано з 250 нг/мл гумінової кислоти та 150–300 мМ гематина. Висота статерів варіюється від 4,0 % для локусу *DXS6800* до 15,2 % для локусу *DXS6809*. Середній гетерозиготний баланс — 82,6 % (загальний діапазон — від 71,8 до 87,9 %) ¹²;

- 4) *X19 X-STRs amplification kit* (*AGCU ScienTech Inc., Wuxi, Jiangsu*, Китай) містить 19 маркерів на X-хромосомі та маркер статі: *DXS7423*, *DXS10148*, *DXS10159*, *DXS6809*, *DXS7424*, *DXS8378*, *DXS10164*, *DXS10162*, *DXS7132*, *DXS10079*, *DXS6789*, *DXS101*, *DXS10103*, *DXS10101*, *HPTRB*, *DXS10075*, *DXS10074*, *DXS10135* і *DXS10134*. Цикл ампліфікації триває 79 хвилин, набір також можна використовувати для прямої ампліфікації. Набір тестований на ампліфікаторі *GeneAmp® 9700* і *3130*, *3500* та *3700 Genetic Analyzer* (обидва — *Applied Biosystems*, США). Повні профілі отримано з концентрацій 0,5–0,125 нг. Розраховано

11 *Investigator® Argus X-12 QS Handbook*. Germany : *Qiagen*, 2022. 90 p. URL: <https://qiagen.com> (дата звернення: 10.08.2023).

12 Prieto-Fernández E., Baeta M., Núñez C., Zarrabeitia M. T., Herrera R. J., Builes J. J., de Pancorbo M. M. Development of a new highly efficient 17 X-STR multiplex for forensic purposes. *Electrophoresis*. 2016. Vol. 37. Is. 12. Pp. 1651–1658. DOI: [10.1002/elps.201500546](https://doi.org/10.1002/elps.201500546) (дата звернення: 10.08.2023).

концентрації інгібіторів, за яких відбувалося випадіння хоча б одного локусу в ДНК-профілі (найпершим піддавався інгібіції локус *DXS10135*): гумінова кислота — 60 мкг/мл, іони кальція — 3,0 ммоль/л, гемоглобін — 500 ммоль/л. Набір використовують для виділення слідів крові й букального епітелію із FTA-карт, недопалків, фрагментів нігтів, цибулин волосся та слини¹³;

- 5) 19X Direct ID system (Microread Genetics Co, Suzhou, Китай) містить 20 маркерів, серед яких 19 X-STR-локусів: *DXS6795*, *DXS6803*, *DXS6807*, *DXS9907*, *DXS7423*, *ATA172D05*, *DXS101*, *DXS9902*, *DXS7133*, *DXS6810*, *GATA31E08*, *DXS6800*, *DXS981*, *DXS10162*, *DXS6809*, *GATA165B12*, *DXS10079*, *DXS10135*, *HPRTB* та *Amelogenin*. Ампліфікацію можна проводити на приладі Veriti™ 96-Well Thermal Cycler (Thermo Fisher Scientific, США) зі встановленням 29 циклів і загальним часом виконання 36 хвилин, електрофорез — на приладі 3500xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Повні профілі отримано з концентрацій 250 пг ДНК і більше. Виявлено максимальні концентрації інгібіторів, за яких можна отримати повний ДНК-профіль: гумінова кислота — 0,5 нг/мл, гемоглобін — 500 ммоль/л, ЕДТА — 0,8 ммоль; за умови додавання біль-

ших концентрацій інгібіторів відбувалось випадіння локусів *HPRTB* і *DXS10135*¹⁴.

Окрім того, проводять подальший пошук нових X-STR-повторів для розширення вже наявних наборів. Наприклад, у дослідженні порівнюють 9 нових локусів у трьох групах зчеплення у 198 неспоріднених зразках жителів Шанхая та 168 зразках із 43 сімей у дуетах і тріо. Ампліфікація триває 30 циклів і 50 хвилин, аналіз проведено на генетичному аналізаторі ABI 3130xl із барвником GeneScan 500 LIZ Size Standard (обидва — Applied Biosystems, США). Розмір локусів становив від 146 п. н. (X033) до 477 п. н. (X028). Мінімальна кількість алелів — 5 (локус X008), максимальна — 12 (локус X006). Виявлено дві одноетапні мутації під час дослідження сімей¹⁵. Отже, подальший розвиток і пошук нових локусів на X-хромосомі є перспективним напрямом досліджень.

Зазначені вище X-STR-набори можна використовувати для:

- установлення батьківства з особою-дочкою за відсутності батька, але з можливістю взяти зразки в його матері або іншої дочки (сестри або зведеної сестри), у такому дослідженні X-хромосоми бабусі й дочок цілком збігаються із батьківською та дають більш ефективний

- 13 Yang X.-Y., Wu W.-W., Chen L., Liu Ch.-H., Zhang X.-F., Chen L., Feng X.-L., Wang H.-J., Liu Ch. Development of the 19 X-STR loci multiplex system and genetic analysis of a Zhejiang Han population in China. *Electrophoresis*. 2016. Vol. 37. Is. 15–16. Pp. 2260–2272. DOI: 10.1002/elps.201500540 (дата звернення: 10.08.2023).
- 14 Yang Q., Qian J., Shao Ch., Yao Y., Zhou Zh., Xu H., Tang Q., Qian X., Xie J. Identification and Characterization of Nine Novel X-Chromosomal Short Tandem Repeats on Xp21.1, Xq21.31, and Xq23 Regions. *Frontiers in Genetics*. 2021. Vol. 2. Pp. 1–9. DOI: 10.3389/fgene.2021.784605 (дата звернення: 10.08.2023).
- 15 Xiao Ch., Yang X., Liu H., Liu Ch., Yu Zh., Chen L., Liu Ch. Validation and forensic application of a new 19 X-STR loci multiplex system. *Legal medicine*. 2021. Vol. 53. Pp. 1–4. DOI: 10.1016/j.legalmed.2021.101957 (дата звернення: 10.08.2023).

результат, аніж аутосомні STR-повтори ¹⁶;

- установлення батьківства з особою-сином за наявності матері ¹⁷. У цих випадках дослідження локусів на X-хромосомі дає 100 % імовірність спорідненості, тоді як аутосомні STR-повтори дають максимально лише 25 % імовірності спорідненості сестер;
- підтвердження або виключення батьківства чи спорідненості в парі з принаймні однією особою жіночої статі за наявності непереконливих результатів аутосомного STR-аналізу, а саме наявності мутації у двох локусах ¹⁸;
- установлення факту інцесту батько-донька та потомства жіночої статі. Якщо батько дитини є також батьком матері й за відсутності мутації, дитина або гомозиготна (за одним алелем, присутнім у матері), або гетерозиготна за тими самими алелями матері, у такому разі інформацію про інцест можна

отримати навіть без дослідження зразка батька ¹⁹;

- установлення факту кровозмішувальних родоводів — тих, що належать до того одного аутосомного класу. У разі зв'язку одного з батьків із дідусем / бабусею, або дядьком / тіткою, або зведеним братом / сестрою, народжена дитина належатиме до інбредної лінії ²⁰;
- дослідження змішаних слідів із місць злочинів із сексуальним насильством як для виявлення жіночої, так і чоловічої фракцій та доповнення традиційно використовуваних методів аутосомних STR-повторів ²¹. Також доцільно застосувати X-маркери під час дослідження сумішей двох чоловіків: дослідження показують вищу роздільну здатність, що обумовлено меншою кількістю мішеней, залучених до суміші, і меншими стохастичними ефектами ПЛР (такими, як незбалансовані гетерозиготи) ²²;

- 16 Zhang Y., Yu Zh., Mo X., Zhao X., Li W., Liu H., Liu Ch., Wu R., Sun H. Comparative evaluation of autosomal STRs and X-chromosome STRs as a complement of autosomal STRs in kinship testing in Southern Han Chinese. *Annals of human biology*. 2021. Vol. 48. Is. 1. Pp. 66—69. DOI: [10.1080/03014460.2020.1856926](https://doi.org/10.1080/03014460.2020.1856926) (дата звернення: 10.08.2023).
- 17 Pinto N., Gusmão L., Amorim A. X-chromosome markers in kinship testing: a generalisation of the IBD approach identifying situations where their contribution is crucial. *Forensic Science International: Genetics*. 2011. Vol. 5. Is. 1. Pp. 27—32. DOI: [10.1016/j.fsigen.2010.01.011](https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2010.01.011) (дата звернення: 10.08.2023).
- 18 Jusic B., Pilav A., Dzehverovic M., Čakar J. H. DNA Paternity Testing with Two Mismatches: Our Experience. *Jordan Journal of Biological Sciences*. 2022. Vol. 15. Is. 3. Pp. 387—394. DOI: [10.54319/jjbs/150307](https://doi.org/10.54319/jjbs/150307) (дата звернення: 10.08.2023).
- 19 Gomes I., Pinto N., Antão-Sousa S., Gomes V., Gusmão L., Amorim A. Op. cit. DOI: [10.3389/fgene.2020.00926](https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00926) (дата звернення: 10.08.2023).
- 20 Pinto N., Gusmão L., Amorim A. Op. cit. DOI: [10.1016/j.fsigen.2010.01.011](https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2010.01.011) (дата звернення: 10.08.2023).
- 21 Diegoli T. M., Coble M. D. Characterization of X Chromosomal Short Tandem Repeat Markers for Forensic Use. U. S. Department of Justice, 2015. 136 p. URL: <https://www.ojp.gov/pdffiles1/nij/grants/249510.pdf> (дата звернення: 10.08.2023).
- 22 Kakkar S., Sarma Ph., Panigrahi I., Mandal S. P., Shrivastava P., Kumawat R. K. Development of a new screening method for faster kinship analyses in mass disasters: a proof of concept study. *Scientific reports*. 2022. Vol. 12. Is. 1. DOI: [10.1038/s41598-022-22805-w](https://doi.org/10.1038/s41598-022-22805-w) (дата звернення: 10.08.2023).

- проведення додаткового методу аналізу ідентифікації кісткових решток у випадку збройних конфліктів, масових катастроф, зникнення осіб безвісти, за наявності хоча б однієї жінки в парі для дослідження.

Важливо, що у використанні X-повторів на практиці є змога досліджувати суміші ДНК, особливо для вилучення жіночої частини суміші (за значних надлишків чоловічої ДНК). Такими слідами є подряпини або інші рани на задіяних у нападі частинах тіла чоловіка (як зонах контакту з епітеліальними клітинами та слиною). У подібних випадках результатом аналізу стає змішаний профіль, де основним вкладником є чоловік, проте він не здатний повністю замаскувати жіночий профіль, якщо той не є гомозиготним за чоловічими алелями²³. Із метою вивчення цього питання проведено декілька досліджень для різних комерційних наборів. Для тестування набору *Microreader™ 19X Direct ID System* використовували суміші людської ДНК *F312* і *M308*. Для концентрацій 1:1 та 1:4 отримано повні профілі зразків, для співвідношення 1:9 виявлено 18 із 19 локусів мінорного вкладника. У суміші 1:19 виявили більший показник випадінь другорядного учасника, а саме 63,16 %, що унеможливило якісну ідентифікацію ДНК-профілю²⁴.

Інший набір із дев'ятнадцяти X-STR-повторів досліджували на контрольних ДНК 9948 (чоловіча) 9947A (жі-

ноча) у співвідношеннях 1:0, 1:1, 1:3, 1:5, 1:8 та 0:1, підтримуючи загальну кількість ДНК на рівні 1 нг. Випадінь алелів не виявлено в жодному співвідношенні, проте зауважено, що висота піків пропорційна кількості внесеної ДНК. Отже, новий набір для генотипування, який розробляють, придатний для дослідження сумішей зразків ДНК двох осіб²⁵.

Подібні результати також отримано для набору *TYPER-X19 multiplex assay*. Під час дослідження сумішей чоловік-жінка, приведених до 1 нг ДНК, у трьох повторах 1:1, 1:5 та 1:10 ідентифіковано 100 %, 70,3 % і 14,8 % локусів відповідно. Наявність чоловічих локусів не вдалося виявити у співвідношенні 1:20, проте збільшення кількості геномної ДНК, на думку авторів, може збільшити чутливість виявлення сумішей ДНК²⁶.

Основним недоліком використання X-STR у криміналістиці є гібридний характер наслідування X-хромосоми у приматів. З одного боку, наявність у чоловіків однієї копії X-хромосоми, яка безпосередньо передається дочкам, дає змогу специфічно виявляти її успадкування, з іншого боку, жіночі X-хромосоми, як і аутосоми, піддаються рекомбінації, що збільшує різноманіття можливих варіантів поміж нащадків. На статевих хромосомах також залишаються псевдоаутосомні PAR-області, які мають гомологічні райони між X-хромосомою та Y-хромосомою і зберігають здатність до рекомбінації між ними, що зменшує межі пошуку можливих маркерів і побудови

23 Diegoli T. M. Forensic typing of short tandem repeat markers on the X and Y chromosomes. *Forensic Science International: Genetics*. 2015. Vol. 18. Pp. 140–151. DOI: 10.1016/j.fsigen.2015.03.013 (дата звернення: 10.08.2023).

24 Xiao Ch., Yang X., Liu H., Liu Ch., Yu Zh., Chen L., Liu Ch. Op. cit. DOI: 10.1016/j.jlegamed.2021.101957 (дата звернення: 10.08.2023).

25 Jia J., Liu X., Fan Q., Wang M., Zhang J., Li W., Shi L., Zhang X., et al. Op. cit. DOI: 10.1038/s41598-020-80414-x (дата звернення: 10.08.2023).

26 Zhang Y., Yu Zh., Mo X., Zhao X., Li W., Liu H., Liu Ch., Wu R., Sun H. Development and validation of a new 18 X-STR typing assay for forensic applications. *Electrophoresis*. 2021. Vol. 42. Is. 6. Pp. 766–773. DOI: 10.1002/elps.202000168 (дата звернення: 10.08.2023).

специфічних праймерів для ПЛР-реакції. До того ж X-хромосомні повтори неінформативні для встановлення батьківства із синами та мають однакову статистичну потужність із аутосомними локусами для дуетів мати-дочка. Дослідження X-хромосомних маркерів також може бути неефективним для виключення близьких родичів справжнього батька: рідний брат справжнього батька дитини та племінниця матимуть 50 % спільних X-хромосомних алелів, як і справжній батько зі своєю дочкою²⁷.

Водночас у разі масових лих для ідентифікації значної кількості осіб у стислий строк використання X-STR-локусів у всіх парах родичів є доцільним. На основі X-хромосомних повторів тестують методи для додаткового звуження кола пошуку осіб, для яких потрібно проводити порівняльне дослідження спорідненості іншими методами. Одним із таких методів звуження кола пошуку є метод відсікання відповідності алелів, яке відбувається завдяки визначенню мінімальної кількості збігів у різних локусах з урахуванням ступеня спорідненості порівнюваних осіб, без урахування частот вибраних алелів у популяціях. Цей метод може бути потенційно дієвим за умови його практичного використання після проведення досліджень значної кількості осіб²⁸.

Іще одним недоліком під час використання наборів для типування

X-STR є наявність груп зчеплення, які ускладнюють розрахунок імовірності та знижують ефективність системи виявлення²⁹. Отримати надійні значення частоти мутацій можна під час дослідження значної кількості мейозів. Проте досліджень із установлення частоти мутацій на X-хромосомі на даний час проведено небагато³⁰.

Проведені станом на сьогодні дослідження мутацій демонструють різну частоту мутабельності локусів. Наприклад, під час дослідження 38 X-STR-повторів, які містили набори *AGCU X19 multiplex system* (AGCU ScienTech Incorporation, Китай) і *ID X19 multiplex system* (Китай), на вибірці з 619 мейозів у декількох поколіннях виявлено 31 випадок мутацій у 16 локусах: усі, за винятком однієї, — це зсув на 1 повтор. Середня частота мутацій для 38 локусів становить $1,32 \times 10^{-3}$ за мейоз; 20 із 31 мутації передались від дідуся до матері, 8 із яких передались наступним поколінням. Із загальної кількості мутацій 11 передались від матері до дитини, із-поміж яких 4 не отримані від дідуся / бабусі. Локуси *DXS10135* і *DXS8377* показали найвищий рівень мутацій, що ставить під питання їх використання у криміналістичній ідентифікації особи³¹.

Іспано- та португаломовна група Міжнародного товариства судової генетики (*GHEP-ISFG*) також провела популяційні дослідження у трійках (батько —

- 27 Gomes I., Pinto N., Antão-Sousa S., Gomes V., Gusmão L., Amorim A. Op. cit. DOI: [10.3389/fgene.2020.00926](https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00926) (дата звернення: 10.08.2023).
- 28 He H.-J., Zha L., Cai J.-H., Huang J. The forensic value of X-linked markers in mixed-male DNA analysis. *International Journal of Legal Medicine*. 2018. Vol. 132. Is. 5. Pp. 1281—1285. DOI: [10.1007/s00414-018-1841-5](https://doi.org/10.1007/s00414-018-1841-5) (дата звернення: 10.08.2023).
- 29 Gomes I., Pinto N., Antão-Sousa S., Gomes V., Gusmão L., Amorim A. Op. cit. DOI: [10.3389/fgene.2020.00926](https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00926) (дата звернення: 10.08.2023).
- 30 García M. G., Catanesi C. I., Penacino G. A., Gusmão L., Pinto N. Op. cit. DOI: [10.1016/j.fsigen.2019.04.005](https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2019.04.005) (дата звернення: 10.08.2023).
- 31 Song F., Wei X., Zhou C., Wang S., Deng C., Liao M., Luo H. Resolving the recombination pattern of 38 X-STRs from Chinese Han three-generation pedigrees. *Legal Medicine (Tokyo, Japan)*. 2022. Vol. 59. DOI: [10.1016/j.legalmed.2022.102135](https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2022.102135) (дата звернення: 10.08.2023).

мати — дитина) і виявила мутації та наявність «тихих» алелів. Під час проведення дослідження виявлено мутації, пов'язані з появою або втратою одного повтору (174 / 181 мутації) зі зміною послідовності на 2 повтори (5 / 181 мутацій) і збільшенням довжини ланцюга на 1 пару основ (2 / 181 мутації). Водночас 134 / 181 виявлених мутації мали батьківське походження, 26 / 181 — материнське, 21 / 181 — можливе походження від обох батьків. Отже, виявлено значно більшу швидкість мутацій у чоловічій X-хромосомі, яка зростає з віком батька; для матерів такої кореляції не виявлено. На збільшений рівень мутацій у чоловіків необхідно зважати, обчислюючи ймовірності у разі встановлення спорідненості. До того ж найбільш нестійким до мутацій виявився локус *DXS10135* (частота мутацій — $1.1E-02$)³².

Аналітичні та статистичні проблеми — одні з основних мотивів зниженого інтересу до ідентифікації осіб на основі X-STR-повторів, однак уже розроблено програмні додатки для оцінювання X-хромосомної спорідненості без обмеження використання X-повторів, серед них *MINX* (*MERLIN in X*), *Familias*, *FamLinkX*. Як приклад розглянемо програмне забезпечення *FamLinkX*, основою якого є використання ланцюгів Маркова для оцінювання порушень рівноваги зчеплень і генетичної невідповідності у вигляді мутацій та можливість моделювати рекомбінації всередині клас-

тера (останнє є перевагою порівняно з іншими програмами для оцінювання спорідненості)³³.

Для впровадження X-STR-повторів у рутинне проведення судової молекулярно-генетичної експертизи насамперед необхідно створити базу даних генетичного різноманіття алелів для встановлення придатності використання локусів серед певної популяції, можливої генетичної спорідненості популяцій і розповсюдженості алелів серед населення для подальшого розрахунку ймовірності збігу генетичних ознак осіб. За останні 10 років значного прогресу в дослідженні популяційного різноманіття досяг Китай, також подібні дослідження проводять у Швейцарії, Італії, Індії, Еритреї, Аргентині, Мексиці, ОАЕ, США та Японії, проте не настільки масштабні³⁴.

Найближчим за географічним розташуванням для України є дослідження Хорватської популяції з вибіркою у 397 осіб із 5 історико-культурних районів країни та порівнянням із попередніми напрацюваннями, які виявили подібність між усіма регіонами Хорватії (за винятком невеликих ізольованих популяцій: наприклад, островів і віддалених сіл). Дослідники з'ясували, що найбільш інформативним є локус *DXS10135* (у популяції представлено 35 алелів), найменш інформативним — *DXS8378* (7 алелів). Локус *DXS10079* продемонстрував високий рівень нестабільності,

32 Kling D., Dell'Amico B., Tillmar A. O. FamLinkX — implementation of a general model for likelihood computations for X-chromosomal marker data. *Forensic Science International: Genetics*. 2015. Vol. 17. Pp. 1—7. DOI: 10.1016/j.fsigen.2015.02.007 (дата звернення: 10.08.2023).

33 Garcia F. M., Bessa B. G. O., dos Santos E. V. W., Pereira J. D. P., Alves L. N. R., Vianna L. A., Casotti M. C., Trabach R. S. R., Stange V. S., Meira D. D., Louro I. D. Forensic Applications of Markers Present on the X Chromosome. *Genes*. 2022. Vol. 13. Is. 9. Pp. 1—12. DOI: 10.3390/genes13091597 (дата звернення: 10.08.2023).

34 Mršić G., Ozretić P., Crnjac J., Merkaš S., Sukser V., Račić I., Rožić S., Barbarić L., Popović M., Korolija M. Expanded Croatian 12 X-STR loci database with an overview of aberrant profiles. *Forensic Science International: Genetics*. 2018. Vol. 34. Pp. 249—256. URL: <https://core.ac.uk/reader/245883170> (дата звернення: 10.08.2023).

що виразилося в отриманні біалельного локуса на графіках у самців і триалельного локуса — у самок. Це свідчить про потенційну мутабельність цього локусу. У нерівноважному зчепленні перебувають 7 із 12 досліджених маркерів, проте між різними групами зчеплення маркерів не виявлено залежності. Під час дослідження з використанням набору *Investigator Argus X-12 kit* (Qiagen, Німеччина) також встановлено, що популяція Європи є однорідною, Хорватія за частотами алелів перетинається з Білоруссю й іншими слов'янськими народами та водночас утворює кластер із сімома країнами Центральної та Східної Європи. Серед європейського населення вирізняються лише регіони зі специфічними популяційними процесами (генетичний дрейф, інбридинг): Ібіса, Гренландія, Сардинія, Південна Італія й Албанія³⁵.

Актуально оцінити генетичну підструктуру на Заході Середземномор'я (східна Іспанія, південна Італія та Марокко), тому що існують географічні і/або культурні ізоляти. Дослідження 716 осіб із 11 популяцій із використанням двох наборів для генотипування X-хромосоми: 9 X-хромосомні *Alu*-вставки й *Investigator Argus X-12 kit* (Qiagen, Німеччина). У представлених популяціях локус *DXS10135* виявився найбільш дискримінантним (32 алелі), тоді як *DXS10103* — найменш різноманітний і представлений лише в 7 алельних варіантах. Нерівноважне зчеплення виявлено в локусах *DXS10101–DXS10146* (для марокканців), *DXS10103–DXS10101*

(для популяції Сицилії) і *DXS10148–DXS10135* (для популяції Ібіси), останні два локуси розташовані в одній групі зчеплення. Усі популяції виявили високу середню генну різноманітність для цього X-STR набору зі значеннями в діапазоні від 0,791 у популяції Катандзаро до 0,831 — у мешканців марокканської Сахари. Найбільш поліморфна група зчеплення — *LG1*, найменш — *LG3*. У популяціях Ібіси та Сицилії виявлено найнижчу різноманітність гаплотипів із низьким відсотком унікальних гаплотипів порівняно з іншими дослідженими популяціями, тоді як у мешканців марокканської Сахари та Валенсії найбільш різноманітні. Загалом населення Марокко продемонструвало вищі частки унікальних гаплотипів, аніж населення Італії та Іспанії. До того ж популяції Північної Африки генетично більш подібні до європейських, аніж інші популяції, розташовані південніше Сахари. Для обох наборів маркерів для популяції Ібіси показано віддалену позицію щодо популяцій, які оточують її географічно (можливо, це результат генетичного дрейфу). Загалом дослідження засвідчили наявність міграції навколо Середземного моря, рівень якої у жінок був вищим, аніж у чоловіків³⁶.

Перші популяційні дослідження X-хромосоми провели також у Швейцарії. Досліджено 1198 осіб (592 жінки, 606 чоловіків) із використанням набору *Investigator Argus X-12 kit* (Qiagen, Німеччина). Найбільш різноманітними за кількістю алелів є локуси *DXS10146* (38 варіантів) і *DXS10135* (37 варіантів),

35 Ferragut J. F., Bentayebi K., Barbaro A., Ramírez M., Saguillo A. Y., Ramon C., Picornell A. Exploring the Western Mediterranean through X-chromosome. *International Journal of Legal Medicine*. 2021. Vol. 135. Is. 3. Pp. 787–790. DOI: [10.1007/s00414-020-02498-4](https://doi.org/10.1007/s00414-020-02498-4) (дата звернення: 10.08.2023).

36 Bottinelli M., Gouy A., Utz S., Zieger M. Population genetic analysis of 12 X-chromosomal STRs in a Swiss sample. *International Journal of Legal Medicine*. 2022. Vol. 136. Is. 2. Pp. 561–563. DOI: [10.1007/s00414-021-02684-y](https://doi.org/10.1007/s00414-021-02684-y) (дата звернення: 10.08.2023).

найменш різноманітним — DXS7423 (7 варіантів). Дослідники виявили 12 нових алелів, 6 із яких представлено в локусі DXS10146, що свідчить про необхідність в розширенні алельного ледера виробником реагентів. Виявлено 9 мультиалельних варіантів повторів, 6 із 9 виявлено в локусі DXS10079, дуплікації якого спостерігали у згаданих вище дослідженнях. Також за зменшення висот піків виявлено випадіння в локусі DXS10101 і потенційне випадіння в локусі DXS10146. У трьох із чотирьох груп повторів виявлено порушення рівноваги зчеплення³⁷.

Для України подібних баз даних популяційних досліджень у науковій літературі не представлено, що ускладнює практичне використання X-STR маркерів, проте є перспективним напрямом майбутніх досліджень.

Висновок

X-STR-повтори — повноцінний інструмент для проведення молекулярно-генетичних експертиз, який може бути запропонований для впровадження в Експертній службі МВС України. Подібні інструменти корисні не тільки для демонстрації значних генетичних варіацій між популяціями: вони також можуть бути використані під час ідентифікації осіб, особливо в умовах російської агресії проти України. Розроблені комерційні набори дають змогу стандартизувати результати, отримані в різних лабораторіях, проводити пошуки й порівняльні дослідження осіб під час проведення молекулярно-генетичних експертиз. Перспективними є популяційні дослідження та створення між-

національної бази ДНК-профілів X-STR-повторів.

Features and Prospects of the Use of X-chromosomal Tandem Repeats in Forensic Molecular Genetic Examination

Sofia Ziubrii

When conducting molecular genetic examinations, biological specialists in Ukraine usually use kits for autosomal STR repeats and Y-chromosome repeats and do not use kits for X-chromosomal STR repeats at all. The research paper's purpose is to analyze the literature data to determine the characteristics of the X chromosome, the possibilities of using X chromosome typing kits, and their implementation in the forensic practice of experts in molecular genetic examinations. The criteria for searching and STR loci are defined, the characteristics of commercial kits (in particular, Argus X-8 PCR Amplification Kit from Biotype AG and Investigator Argus X-12 QS Kit (Germany), X19 X-STRs amplification kit from AGCU ScienTech Inc. and 19X Direct ID system (China)) the directions of their use are considered. The data of scientific and methodological literature on the frequency of mutations, the prevalence of alleles in populations, and the prospects for creating a common database of X-STR repeats are studied. To achieve this goal, general and special methods were used, among which the main one is the structural genetic analysis and synthesis of X-chromosome research data from the standpoint of forensic genetics. The methods of formalizing the characteristics of commercial X-STR repeat kits and their comparative analysis, systematizing possible areas of STR repeat use taking into account the peculiarities of X chromosome inheritance, and generalizing population studies conducted in European countries were also used.

37 Pinto N., Pereira V., Tomas C., Loiola S., Carvalho E. F., Modesti N., et all. Paternal and maternal mutations in X-STRs: A GHEP-ISFG collaborative study. *Forensic Science International: Genetics*. 2020. Vol. 46. Pp. 1—7. DOI: 10.1016/j.fsigen.2020.102258 (дата звернення: 10.08.2023).

Keywords: *molecular genetic examination; X-chromosome; STR-repeat; tandem repeat; linkage disequilibrium.*

Фінансування

Це дослідження не отримало жодного спеціального гранту від фінансових установ у державному, комерційному або некомерційному секторах.

Відмова від відповідальності

Засновники не грали жодної ролі у розробленні дослідження, добиранні й аналізуванні даних, рішенні про публікацію або підготовку рукопису.

Учасники

Авторка зробила свій внесок винятково в інтелектуальну дискусію, що є основою цього документа, дослідження судової практики, написання та редагування, і бере на себе відповідальність за її зміст і тлумачення.

Декларація щодо конфлікту інтересів

Авторка заявляє, що у неї відсутній конфлікт інтересів.

References

- Bottinelli, M., Gouy, A., Utz, S., Zieger, M. (2022). Population genetic analysis of 12 X-chromosomal STRs in a Swiss sample. *International Journal of Legal Medicine*. Vol. 136. Is. 2. DOI: [10.1007/s00414-021-02684-y](https://doi.org/10.1007/s00414-021-02684-y).
- Chromosome X: 1-155,270,560 (2023) / e!Ensembl. URL: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?r=X:1-155270560.
- Diegoli, T. M. (2015). Forensic typing of short tandem repeat markers on the X and Y chromosomes. *Forensic Science International: Genetics*. Vol. 18. DOI: [10.1016/j.fsigen.2015.03.013](https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2015.03.013).
- Diegoli, T. M., Coble, M. D. (2015). Characterization of X Chromosomal Short Tandem Repeat Markers for Forensic Use. U. S. Department of Justice. URL: <https://www.ojp.gov/pdffiles1/nij/grants/249510.pdf>.
- Ferragut, J. F., Bentayebi, K., Barbaro, A., Ramírez, M., Saguillo, A. Y., Ramon, C., Picornell, A. (2021). Exploring the Western Mediterranean through X-chromosome. *International Journal of Legal Medicine*. Vol. 135. Is. 3. DOI: [10.1007/s00414-020-02498-4](https://doi.org/10.1007/s00414-020-02498-4).
- Garcia, F. M., Bessa, B. G. O., dos Santos, E. V. W., Pereira, J. D. P., Alves, L. N. R., Vianna, L. A., Casotti, M. C., Trabach, R. S. R., Stange, V. S., Meira, D. D., Louro, I. D. (2022). Forensic Applications of Markers Present on the X Chromosome. *Genes*. Vol. 13. Is. 9. DOI: [10.3390/genes13091597](https://doi.org/10.3390/genes13091597).
- García, M. G., Catanesi, C. I., Penacino, G. A., Gusmão, L., Pinto, N. (2019). X-chromosome data for 12 STRs: Towards an Argentinian database of forensic haplotype frequencies. *Forensic Science International: Genetics*. Vol. 41. DOI: [10.1016/j.fsigen.2019.04.005](https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2019.04.005).
- Gomes, I., Pinto, N., Antão-Sousa, S., Gomes, V., Gusmão, L., Amorim, A. (2020). Twenty Years Later: A Comprehensive Review of the X Chromosome Use in Forensic Genetics. *Frontiers in genetics*. Vol. 11. DOI: [10.3389/fgene.2020.00926](https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00926).
- He, H.-J., Zha, L., Cai, J.-H., Huang, J. (2018). The forensic value of X-linked markers in mixed-male DNA analysis. *International Journal of Legal Medicine*. Vol. 132. Is. 5. DOI: [10.1007/s00414-018-1841-5](https://doi.org/10.1007/s00414-018-1841-5).
- Investigator® Argus X-12 QS Handbook. Germany : Qiagen (2022). URL: <https://qiagen.com>.
- Jia, J., Liu, X., Fan, Q., Wang, M., Zhang, J., Li, W., Shi, L., Zhang, X., et al. (2021). Development and validation of a multiplex 19 X-chromosomal short tandem repeats typing system for forensic purposes. *Scientific Reports*. Vol. 11. Art. 609. DOI: [10.1038/s41598-020-80414-x](https://doi.org/10.1038/s41598-020-80414-x).
- Jusic, B., Pilav, A., Dzehverovic, M., Čakar, J. H. (2022). DNA Paternity Testing with Two Mismatches: Our Experience. *Jordan Journal of Biological Sciences*. Vol. 15. Is. 3. DOI: [10.54319/jjbs/150307](https://doi.org/10.54319/jjbs/150307).
- Kakkar, S., Sarma, Ph., Panigrahi, I., Mandal, S. P., Shrivastava, P., Kumawat, R. K. (2022). Development of a new screening method for faster kinship analyses in mass disasters: a proof of concept study. *Scientific reports*. Vol. 12. Is. 1. DOI: [10.1038/s41598-022-22805-w](https://doi.org/10.1038/s41598-022-22805-w).
- Kling, D., Dell'Amico, B., Tillmar, A. O. (2015). FamLinkX — implementation of a general

- model for likelihood computations for X-chromosomal marker data. *Forensic Science International: Genetics*. Vol. 17. DOI: [10.1016/j.fsigen.2015.02.007](https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2015.02.007).
- Mentype® Argus X-8 PCR Amplification Kit Manual (2009). Germany : Biotype AG. URL: https://www.biotype.de/fileadmin/user/MANUALS/Mentype_Argus_X-8_eng.pdf.
- Mršić, G., Ozretić, P., Crnjac, J., Merkaš, S., Sukser, V., Račić, I., Rožić, S., Barbarić, L., Popović, M., Korolija, M. (2018). Expanded Croatian 12 X-STR loci database with an overview of aberrant profiles. *Forensic Science International: Genetics*. Vol. 34. URL: <https://core.ac.uk/reader/245883170>.
- Pinto, N., Gusmão, L., Amorim, A. (2011). X-chromosome markers in kinship testing: a generalisation of the IBD approach identifying situations where their contribution is crucial. *Forensic Science International: Genetics*. Vol. 5. Is. 1. DOI: [10.1016/j.fsigen.2010.01.011](https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2010.01.011).
- Pinto, N., Pereira, V., Tomas, C., Loiola, S., Carvalho, E. F., Modesti, N., et al. (2020). Paternal and maternal mutations in X-STRs: A GHEP-ISFG collaborative study. *Forensic Science International: Genetics*. Vol. 46. DOI: [10.1016/j.fsigen.2020.102258](https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2020.102258).
- Prieto-Fernández, E., Baeta, M., Núñez, C., Zarrabeitia, M. T., Herrera, R. J., Builes, J. J., de Pancorbo, M. M. (2016). Development of a new highly efficient 17 X-STR multiplex for forensic purposes. *Electrophoresis*. Vol. 37. Is. 12. DOI: [10.1002/elps.201500546](https://doi.org/10.1002/elps.201500546).
- Ross, M. T., Grafham, D. V., Coffey, A. J., Scherer, S., McLay, K., et al. (2005). The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature*. Vol. 434. DOI: [10.1038/nature03440](https://doi.org/10.1038/nature03440).
- Song, F., Wei, X., Zhou, C., Wang, S., Deng, C., Liao, M., Luo, H. (2022). Resolving the recombination pattern of 38 X-STRs from Chinese Han three-generation pedigrees. *Legal Medicine (Tokyo, Japan)*. Vol. 59. DOI: [10.1016/j.legalmed.2022.102135](https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2022.102135).
- Tillmar, A. O., Kling, D., Butler, J. M., Parson, W., Prinz, M., Schneider, P. M., Egeland, T., Gusmão, L. (2017). DNA Commission of the International Society for Forensic Genetics (ISFG): Guidelines on the use of X-STRs in kinship analysis. *Forensic Science International: Genetics*. Vol. 29. DOI: [10.1016/j.fsigen.2017.05.005](https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2017.05.005).
- Xiao, Ch., Yang, X., Liu, H., Liu, Ch., Yu, Zh., Chen, L., Liu, Ch. (2021). Validation and forensic application of a new 19 X-STR loci multiplex system. *Legal medicine*. Vol. 53. DOI: [10.1016/j.legalmed.2021.101957](https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2021.101957).
- Yang, Q., Qian, J., Shao, Ch., Yao, Y., Zhou, Zh., Xu, H., Tang, Q., Qian, X., Xie, J. (2021). Identification and Characterization of Nine Novel X-Chromosomal Short Tandem Repeats on Xp21.1, Xq21.31, and Xq23 Regions. *Frontiers in Genetics*. Vol. 2. DOI: [10.3389/fgene.2021.784605](https://doi.org/10.3389/fgene.2021.784605).
- Yang, X.-Y., Wu, W.-W., Chen, L., Liu, Ch.-H., Zhang, X.-F., Chen, L., Feng, X.-L., Wang, H.-J., Liu, Ch. (2016). Development of the 19 X-STR loci multiplex system and genetic analysis of a Zhejiang Han population in China. *Electrophoresis*. Vol. 37. Is. 15–16. DOI: [10.1002/elps.201500540](https://doi.org/10.1002/elps.201500540).
- Zhang, Y., Yu, Zh., Mo, X., Zhao, X., Li, W., Liu, H., Liu, Ch., Wu, R., Sun, H. (2021). Comparative evaluation of autosomal STRs and X-chromosome STRs as a complement of autosomal STRs in kinship testing in Southern Han Chinese. *Annals of human biology*. Vol. 48. Is. 1. DOI: [10.1080/03014460.2020.1856926](https://doi.org/10.1080/03014460.2020.1856926).
- Zhang, Y., Yu, Zh., Mo, X., Zhao, X., Li, W., Liu, H., Liu, Ch., Wu, R., Sun, H. (2021). Development and validation of a new 18 X-STR typing assay for forensic applications. *Electrophoresis*. Vol. 42. Is. 6. DOI: [10.1002/elps.202000168](https://doi.org/10.1002/elps.202000168).

Зюбрій, С. (2023). Особливості та перспективи використання X-хромосомних тандемних повторів у судовій молекулярно-генетичній експертизі. *Теорія та практика судової експертизи і криміналістики*. Вип. 3 (32). С. 148–161. DOI: [10.32353/khrife.3.2023.09](https://doi.org/10.32353/khrife.3.2023.09).