

УДК 61.575

АНЕУПЛОИДИЯ ХРОМОСОМЫ 21 ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

^{1,2,3}Юров И.Ю., ^{1,2,4}Ворсанова С.Г., ^{1,2,4}Зеленова М.А., ^{1,2,4}Юров Ю.Б.

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва;

²Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России, Москва;

³ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва;

⁴ГБОУ ВПО «Московский городской психолого-педагогический университет», Москва,
e-mail: ivan.iourov@gmail.com

Многочисленные исследования показывают, что анеуплоидии хромосом приводят к заболеваниям, характеризующимся нарушением нервно-психического развития. Однако ученые отмечают трудности в воспроизводимости и анализе информации при изучении связи различных анеуплоидий с тем или иным заболеванием. Предположительной причиной этого может являться то, что большинство исследований проводятся на клетках крови, тогда как в последнее время было показано, что повышенный уровень анеуплоидии по определенным хромосомам обнаруживается в клетках головного мозга пациентов с нервными и психическими заболеваниями. Высоковероятно, что повышенный уровень анеуплоидии разных хромосом связан с функциональными нарушениями работы головного мозга. Однако для подтверждения такого предположения необходимо рассматривать каждую хромосому в отдельности, как у пациентов с болезнями мозга, так и в норме, для определения вклада анеуплоидии отдельных хромосом в патогенез заболевания. В наших исследованиях была изучена анеуплоидия хромосомы 21, имеющая наиболее явные фенотипические проявления при выявлении в клетках крови. Исследования головного мозга индивидуумов без признаков нервных и психических заболеваний позволили определить средний уровень анеуплоидии для этой хромосомы. Изучение индивидуумов с болезнями мозга выявило повышение уровня анеуплоидии хромосомы 21 в головном мозге у взрослых с болезнью Альцгеймера, в некоторых случаях до 20 раз. Необходимо отметить, что у индивидуумов с синдромом Дауна, или трисомией хромосомы 21, к определенному возрасту развиваются признаки нейродегенерации, характерные для болезни Альцгеймера. В работах различных авторов, включая наши исследования, показано, что существуют клинические проявления повышенного уровня анеуплоидии определенных хромосом в клетках головного мозга. Это является основанием для дополнительных исследований анеуплоидии отдельных хромосом в клетках головного мозга пациентов с нервными и психическими заболеваниями и в контрольных группах.

Ключевые слова: анеуплоидия, хромосома 21, заболевания головного мозга, мозаицизм

ANEUPLOIDY OF CHROMOSOME 21 IN BRAIN DISORDERS

^{1,2,3}Yurov I.Y., ^{1,2,4}Vorsanova S.G., ^{1,2,4}Zelenova M.A., ^{1,2,4}Yurov Y.B.

¹National Research Center of Mental Health, Moscow;

²Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health, Moscow;

³Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health, Moscow;

⁴Moscow State University of Psychology and Education, Moscow,
e-mail: ivan.iourov@gmail.com;

Numerous studies have shown that aneuploidy leads to various diseases featured by abnormal brain functioning and development. However, current research points out the difficulty in reproducibility of data on genetic variation manifested as aneuploidy associated with a particular disease. This phenomenon may occur because the majority of studies are limited to analysis of blood, whereas it has been repeatedly shown that increased levels of chromosome-specific aneuploidy are found exclusively in the diseased brain. Increased levels of aneuploidy are apparently associated with various functional brain disorders. In order to verify the assumption each chromosome must be considered separately, as in patients with brain diseases as in healthy individuals, for estimating the contribution of each chromosome to the pathogenesis of the disease. To confirm this hypothesis, we examined the aneuploidy of chromosome 21, which has the striking phenotypic consequences if detected in blood cells. A research, performed on brain samples of individuals without neurological and psychiatric disorders allowed to determine the background level of aneuploidy for this chromosome. Studies of patients with brain disorders showed that chromosome 21 aneuploidy affects specifically the cortex and cerebellum of patients with Alzheimer's disease and is increased, up to 20 times in some cases. It is to note that individuals with Down syndrome, or trisomy of chromosome 21, usually develop Alzheimer's neurodegeneration at certain age. A series of data, including our own research, show the presence of increased levels of aneuploidy of different chromosomes in the brain associated with clinical manifestations, which can form the basis for further study of chromosome-specific aneuploidy in the brain in health and disease.

Keywords: aneuploidy, chromosome 21, brain disorders, mosaicism

Различные формы численных и структурных аномалий хромосом (геномных вариаций), были уже неоднократно ассоциированы с нарушениями психики [1–7, 22–27,

33, 39, 46–48]. В случаях таких социально значимых заболеваний, как идиопатические формы умственной отсталости и аутизма, а также при шизофрении, геномные вари-

ации обнаруживаются в 30–50%, 5–40% и 1–10% случаев соответственно [3, 4, 39, 47, 51]. Численные аномалии хромосом, или анеуплоидия, как правило, являются маркерами патологических состояний и довольно часто несовместимы с жизнью [1, 43–45]. Анеуплоидия, которой предшествует каскад аномальных митотических делений, также обнаруживается практически при всех онкологических заболеваниях [1, 9, 23]. Более того, нарушение функционирования аппарата митотического деления, вероятно, ассоциировано со старением [9, 53]. Анеуплоидия аутосом является одной из наиболее частых форм численных хромосомных аномалий, выявляемых в материале спонтанных абортот и у мертворожденных детей. Частота хромосомных аномалий, обнаруживаемых в спонтанных абортусах, была оценена как 50–70% [44, 45]. Регулярные формы таких хромосомных аберраций являются результатом нерасхождения хромосом в мейозе, что ведет к появлению гамет с аномальным хромосомным набором. Мозаичные формы аномалий хромосом, напротив, возникают вследствие постмейотических ошибок [24]. Мейотический процесс чувствителен к влиянию эндогенных и экзогенных факторов. Возраст родителей, влияние алкоголя, табака, других мутагенных субстанций и подверженность радиации являются одними из наиболее широко известных причин, ассоциированных с нерасхождением хромосом в митозе. Исследования, проведенные на больших когортах и посвященные изучению ассоциации частоты синдрома Дауна и возраста матери (в случаях, где причина заболевания – нерасхождение хромосом 21 в материнском мейозе I или II), выявили корреляцию между этими двумя факторами [12–17, 34]. В исследовании 74 ядерных семей больных с синдромом Дауна было выявлено то, что нерасхождение в материнском мейозе было характерно для 58 семей (86%), в отцовском – для 7 семей (10%). Из доступных для анализа случаев материнское нерасхождение в I мейозе наблюдалось в 43 (64%) случаях, во II – в 15 (22%), нерасхождение в отцовском I мейозе – 2 (3%), II – 5 (7%) (рис. 1) [42]. Антенатальную гибель плода, как правило, связывают с трисомией хромосом 13, 18 и 21, тогда как спонтанные абортоты в большей степени ассоциированы с трисомиями хромосом 2, 4, 7–9, 13–16, 18, 20–22 [1, 39, 41]. Показано, что большинство форм аутосомной анеуплоидии не совместимо с нормальным внутриутробным развитием [1, 31, 32, 43].

Цитогенетические исследования новорожденных и детей с пороками развития демонстрируют преобладание в данной группе

трисомии хромосомы 21 (синдром Дауна), намного реже – трисомии хромосом 18 и 13 (синдромы Эдвардса и Пагау, соответственно), в отдельных случаях – мозаичные формы численных аномалий других аутосом [1]. Трисомия хромосомы 21, являющаяся причиной более чем 95% случаев синдрома Дауна, остается значимой генетической причиной умственной отсталости и обнаруживается примерно у 1 из 600–800 живорожденных детей. Рожденные с синдромом Дауна представляют небольшое число из всех плодов с трисомией хромосомы 21, так как более 80% с этим синдромом погибают внутриутробно, вызывая 1–2% спонтанных абортот [10, 40]. Моносомия хромосомы 21 была обнаружена у живорожденного ребенка лишь в нескольких случаях, однако врожденные пороки развития, несовместимые с жизнью, влекли за собой гибель в течение первого дня после рождения [32, 43]. Следует отметить, что, несмотря на очевидно негативный эффект анеуплоидии в клетках крови, имеются предположения о том, что повышенные уровни анеуплоидии характерны для нормально развивающегося мозга плода. Изучение генетических аномалий головного мозга (не рассматривая онкологические заболевания) началось сравнительно недавно, в 2000 году [7, 23, 55]. Головной мозг взрослого человека в основном состоит из нейронов, которые являются постмитотическими, неделиющимися клетками. Исследования хромосомного набора в клетках головного мозга были невозможны ввиду недоступности методов визуализации, позволяющих исследовать интерфазные ядра.

До появления интерфазного анализа считалось, что в головном мозге здорового человека, содержащем примерно 10^{12} нейронов, хромосомный набор должен быть нормален и идентичен для всех клеток, как и в остальных тканях [7, 22, 27, 49–55]. Однако после проведения исследований головного мозга мышей были получены первые данные о различных формах соматических, геномных и хромосомных вариациях нейронов головного мозга [8, 23, 55]. С помощью флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и спектрального кариотипирования нейробластов коры головного мозга в развивающемся и взрослом мозге мышей было выявлено то, что более 30% нейробластов являются анеуплоидными. Визуализация метафазных хромосом также определила, что для многих нейронов коры головного мозга был характерен аномальный кариотип. Соответственно в головном мозге мышей были выявлены геномные вариации на хромосомном уровне в развивающихся и сформировавшихся нейронах [37].

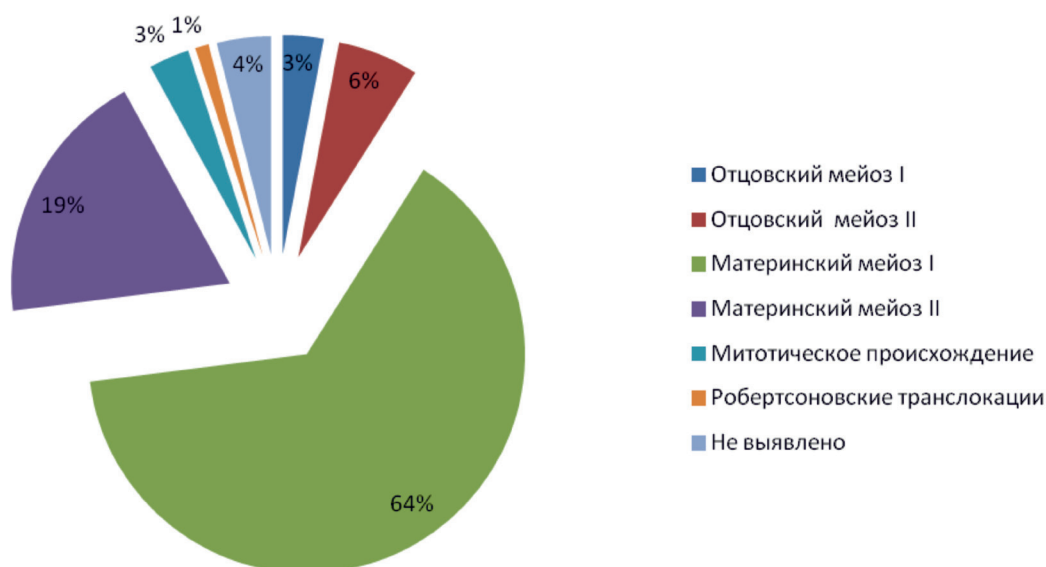


Рис. 1. Частота хромосомных нарушений при синдроме Дауна [12, 13, 42]

Сложно представить, что геном всех клеток человека одинаков. Организм взрослого человека состоит как минимум из 10^{14} клеток 210 различных типов. Все они берут начало от одной диплоидной клетки (зиготы), которая делится путем митоза примерно 10^{16} раз, приводя к образованию 45 поколений клеток. Геномные вариации в соматических клетках присутствуют постоянно как результат более 100 повреждений ДНК в день. Большая часть таких повреждений нейтрализуется системой репарации ДНК, однако в то же время эти процессы представляют собой источник экзогенного изменения генома и могут быть причиной различных патогенных процессов [27]. Несмотря на это, известно, что хромосомная нестабильность, ограниченная определенной тканью, может не приводить к нарушению ее функционирования [5, 15, 25, 29]. Было показано, что феномен хромосомного мозаицизма, ограниченного плацентой, идентифицируется приблизительно в 1–2% нормальных беременностей [30], а в эмбриональных тканях яичника отмечаются повышенные уровни анеуплоидии с вовлечением хромосомы 21 [16]. Тем не менее во многих работах были отмечены ассоциации между наследственными заболеваниями и мозаичными вариациями числа копий (CNV) [26, 33]. Мозаичные формы численных хромосомных аномалий наблюдаются при хромосомных синдромах в 3–18% случаев [1, 27, 39]. В литературе также описано большое количество случаев мозаичных численных и структурных хромосомных анома-

лий, при которых наблюдались умственная отсталость или другие нарушения психики, врожденные пороки развития, аутоиммунные болезни, а в некоторых случаях отсутствие клинических проявлений [1–7, 24–27, 39, 47]. Принимая во внимание и то, что возникновение мозаичных клонов, как предполагается, происходит в период внутриутробного развития, а также тот факт, что среди образцов, используемых для пренатальной диагностики, частота мозаицизма значительно выше по сравнению с постнатальным периодом, необходимо рассмотреть хромосомный мозаицизм в головном мозге в ходе онтогенеза. Первая попытка оценить число хромосом в мозге человека была предпринята группой ученых в 1991 году. Хотя ученые исследовали генетические изменения в опухлях мозга, при этом одновременно был выявлен высокий уровень трисомии у людей из контрольной группы (средний уровень – 2% на отдельную хромосому) (для более детального описания этих работ см. [23]). Дальнейшие работы, проведенные на интерфазных ядрах головного мозга, позволили сравнить уровни анеуплоидии у плода и взрослого индивидуума, оценить различия по уровням для отдельных хромосом у здоровых людей и у пациентов с невро-психическими, онкологическими и другими заболеваниями, а также в некоторых случаях определить пороговые значения в норме и патологии [18–23, 37, 46, 48–55]. Так, при исследовании анеуплоидии в клетках головного мозга плода было обнаружено то, что анеуплоидия

выявляется почти на всех этапах внутриутробного развития и достигает наивысшего уровня в первом триместре беременности [49, 50]. В одной из современных работ по данной теме описано исследование 12 образцов ткани мозга плода, полученных после прерывания беременности, не связанной с генетической причиной. После исследования хромосом 1, 18, 13/21, X и Y было выявлено, что частота ядер с аномальным хромосомным набором составляет от 0,2% до 4,4% в некультивированных клетках мозга, уровень анеуплоидии для различных хромосом варьировался от 0,4% до 11% [18, 21, 49]. Однако в мозге взрослого индивидуума средний уровень анеуплоидии на хромосому находится в диапазоне от 0,1 до 0,7%, с общей частотой анеуплоидии по всем хромосомам близкой к 10%, что в три раза меньше, чем в эмбриональном мозге [21]. Вероятно, такое снижение количества анеуплоидных клеток происходит за счет запрограммированной смерти аномальных клеток с хромосомными и геномными нарушениями, вследствие чего и наблюдается уменьшение

уровня нестабильности (анеуплоидии) в три раза в клетках головного мозга, согласно исследованиям постнатального мозга [20, 28, 50]. В мозге здорового взрослого индивидуума, как уже было отмечено, выявлен определенный уровень анеуплоидии по отдельным хромосомам [27, 53–55]. Исходя из того, что повышенные уровни анеуплоидии хромосом в головном мозге, обнаруживаемые пренатально, не выявляются у индивидуумов во взрослом возрасте, можно предположить, что для нормального развития центральной нервной системы анеуплоидия должна быть элиминирована [50]. Вероятно, элиминация анеуплоидных клеток в головном мозге замедляется с возрастом, что может быть ассоциировано со старением и малигнизацией. Это предположение поддерживается результатами последних исследований старения и онкологических заболеваний [23, 25, 38, 52, 53]. Предполагается, что наличие высокого уровня анеуплоидии в головном мозге характерно для онкологической патологии мозга и нервно-психических заболеваний (рис. 2).

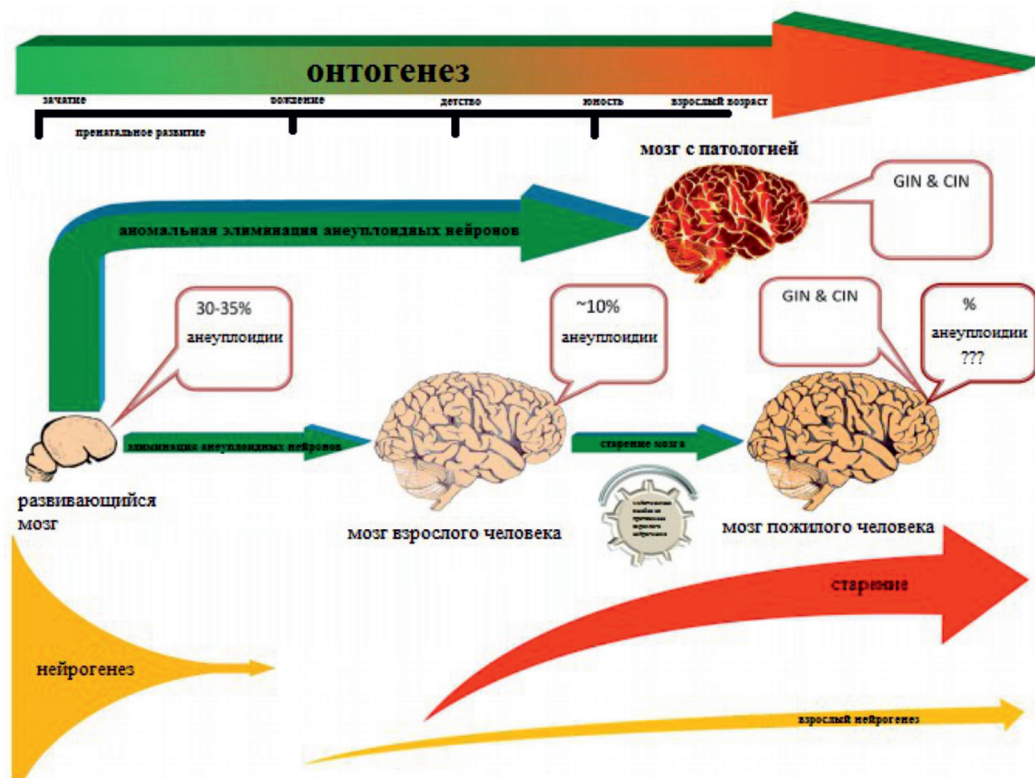


Рис 2. Анеуплоидный нейрон головного мозга может быть вовлечен в сети нейронального взаимодействия. Воздействуя на элементы нейрональных сетей через синаптическую активность, такой нейрон может продуцировать нарушения в клетках головного мозга либо быть связан с механизмом старения. Если уровень анеуплоидии относительно невелик, интеграция анеуплоидного нейрона в нейрональные сети может быть связана с механизмом нейронального разнообразия [53]

В данном контексте особый интерес представляет изучение клеток головного мозга при нервно-психических заболеваниях и выявление отличий уровня анеуплоидии от контрольной когорты. Группой авторов было проведено исследование образцов префронтальной коры (область 10, серое вещество), полученных от шести пациентов с шизофренией и двух пациентов из контрольной группы [55]. На момент смерти пациентам с шизофренией было от 22 до 77 лет, пациентам из контрольной группы – от 28 до 76 лет, время с момента смерти и до получения образца – 2–6,5 часа и 3–7 часов соответственно. Причины смерти в обеих группах – инфаркт, пневмония, эмболия легких. Было проанализировано 200 нейронов каждого образца мозга (по 200 ядер на каждую пробу ДНК). Большинство нейронов содержало две копии хромосом 1, 7, 8, 13, 16, 18, 21, 22, X (женщины) и XY – мужчины, однако у двух индивидуумов с шизофренией были обнаружены повышенные уровни анеуплоидии с вовлечением хромосом X и 18. У одного пациента было обнаружено 4% клеток с трисомией хромосомы X и 2,5% – с трисомией хромосомы 18, у другого – 3% клеток с трисомией X и 0,5% – с трисомией 18; у остальных индивидуумов, как с шизофренией, так и из контрольной группы, трисомии по исследованным хромосомам обнаружено не было [55]. Исходя из этого, можно предположить, что при нервно-психических заболеваниях, судя по всему, наблюдается увеличение уровней анеуплоидии по отдельным хромосомам, поэтому изучение геномной нестабильности в клетках головного мозга и лимфоцитах периферической крови у пациентов с нервно-психическими заболеваниями представляет собой непосредственный интерес для поиска вероятных маркеров этих заболеваний.

В настоящее время связь повышенного уровня анеуплоидии определенной хромосомы в головном мозге с конкретным заболеванием пока не определена, хотя очевидно, что исследования только культуры лимфоцитов периферической крови пациентов с нервно-психическими заболеваниями могут быть недостаточны для шизофрении и болезни Альцгеймера, поскольку при этих болезнях анеуплоидия может быть специфичной для клеток головного мозга. По-видимому, повышенные уровни анеуплоидии разных хромосом связаны с функциональными нарушениями мозга, однако для подтверждения этого предположения необходимо рассматривать каждую хромосому в отдельности, как в контрольной группе, так и у пациентов с нарушениями психики для определения их вклада в патогенез заболевания. В качестве одной из

самых значимых для нормального функционирования мозга можно считать хромосому 21. Как известно, трисомия хромосомы 21 является трисомией аутосомы, при которой плод может не только выжить после рождения, но и жить продолжительной жизнью по сравнению с другими самыми распространенными трисомиями (трисомии хромосом 18 и 13). Анализируя анеуплоидию хромосомы 21 в клетках головного мозга (постмортальные образцы) у здоровых индивидуумов и пациентов с нервно-психическими заболеваниями (таблица), в первую очередь, стоит обратить внимание на уровни анеуплоидии, полученные для контрольных групп в различных исследованиях [4–7, 19–29, 46, 47, 51–55]. В одной из работ авторы проанализировали более 5000 интерфазных ядер двух различных соматических тканей – ворсины хориона, постмортальные клетки мозга плода и взрослых индивидуумов. Было отмечено, что интерфазные трисомные ядра составляют от 0,3 до 0,7%, при этом в ворсинах хориона – от 0,4% до 0,7%, головном мозге плода – 0,3%, в постмортальных образцах мозга детей – 0,3%, взрослых – 0,42% [50]. Исследования анеуплоидии хромосомы 21 в клетках головного мозга показали, что средний уровень анеуплоидии этой хромосомы варьируется в пределах от 0,2 до 4%. Для сравнения, уровень анеуплоидии по хромосоме 21 в интерфазных культивируемых лимфоцитах был определен как ~0,6%. Хотя результаты этой работы не позволяют оценить уровень анеуплоидии в головном мозге, так как была проанализирована только одна хромосома, однако они позволяют предположить, что по определенным хромосомам средний уровень анеуплоидии может быть выше в одних исследованиях по сравнению с другими [16, 21, 23, 37]. Помимо этого, в ряде работ исследовались уровни анеуплоидии для хромосом 1, 7, 14 и 21 с помощью интерфазного многоцветового хромосомоспецифичного окрашивания (ICS-MCB). Средний уровень анеуплоидии для этих хромосом был определен в 1,4–2,6% (с пороговыми значениями от 2,0 до 3,8%). Из описанных исследований очевидно, что данные о среднем уровне анеуплоидии для хромосомы 21 немного расходятся, но в ранних исследованиях все результаты по анеуплоидии выше 4% свидетельствовали о повышении уровня анеуплоидии и, вероятно, об аномальных процессах в головном мозге [5–7, 18–22, 50, 51, 54]. В одной из работ [21] были исследованы клетки головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера и обнаружено увеличение уровня анеуплоидии, специфичной для хромосо-

мы 21, до 11%. Ассоциация болезни Альцгеймера со специфичной для клеток головного мозга анеуплоидией хромосомы 21 отмечалась и в нескольких других работах [11, 35, 36]. Значительно повышенный уровень анеуплоидии хромосомы 21 в коре головного мозга позволил предположить, что данный феномен связан с нейродегенерацией при болезни Альцгеймера [21]. Хотя причины повышенного уровня анеуплоидии хромосомы 21 в мозге больных болезнью Альцгеймера остаются в значительной степени неясными, последние исследования показывают, что анеуплоидные нейроны, скорее всего, являются более предрасположенными к селективной клеточной смерти при болезни Альцгеймера [38]. Стоит также отметить, что анализ фибробластов кожи методом FISH показал наличие статистически значимого числа клеток с дополнительной хромосомой 21. При анализе клеток мозжечка пациентов с болезнью Альцгеймера с помощью FISH/QFISH и ICS-MCB ученые обнаружили значительное увеличение (в 10 раз) уровня специфичной анеуплоидии хромосомы 21 в клетках мозжечка пациентов, который был вовлечен в прогрессирующую дегенерацию (6–15% по сравнению с 0,8–1,8% в контрольной группе) [21, 28]. Иными словами, при болезни Альцгеймера выявляются соматические вариации генома в виде низкопроцентного хромосомного мозаицизма по анеуплоидии хромосомы 21 [28, 52]. Для сравнения результатов анализа клеток головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера с другими болезнями мозга, а также с контрольной группой были проанализированы препараты клеток головного мозга с атаксией-телеангиэктазией и пациентов без психических заболеваний. Были исследованы поле Бродмана 10 для пациентов с болезнью Альцгеймера и поле Бродмана 24 для индивидуумов с атаксией-телеангиэктазией.

психических заболеваний, который примерно равен 1,4–2,6% (с пороговыми значениями 2,0 и 3,8%). Эти данные демонстрируют то, что процент стохастической анеуплоидии на пару хромосом (аномальные значения) в контрольных образцах стоит расценивать как увеличенный, т.е. соответствующий мозаичной клеточной линии. Средний уровень анеуплоидии после исследования на пяти хромосомах (хромосомы 1, 11, 17, 18, X и Y) был определен как 0,5%, с общим числом анеуплоидных клеток, приближающимся к 10%. Исследование примерно 100000 интерфазных ядер пациентов с болезнью Альцгеймера, проведенное с помощью ICS-MCB, показало отсутствие значимого увеличения уровней анеуплоидии для хромосом 1, 7, 14 и X по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$; 2,5 и 3,6% для пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с 0,8–2,0% в контрольной группе). Однако уровень анеуплоидии по хромосоме 21 в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера составил 6–15% по сравнению с 0,8–1,8% в контрольной группе. Различие между этими результатами являлось статистически значимым ($p < 0,001$). В группе с атаксией-телеангиэктазией тоже был выявлен повышенный уровень анеуплоидии по хромосоме 21, однако он был сравним с увеличением уровней по другим хромосомам (уровень анеуплоидии для хромосом 1, 7, 14, 21 и X – 2,3% – 3,1%) [19, 21].

Вероятно, анеуплоидия хромосомы 21 в клетках головного мозга при болезни Альцгеймера является неотъемлемой составляющей патогенного каскада нейродегенерации [11, 36]. Подтверждением этому предположению может служить тот факт, что, так как хромосома 21 также кодирует ген белка-предшественника амилоида, все индивидуумы с синдромом Дауна демонстрируют признаки болезни Альцгеймера, и у большинства развивается деменция к 30–40 годам [14, 34–36, 38, 40]. Связь между

Анеуплоидия хромосомы 21 в клетках головного мозга при нервно-психических заболеваниях

Заболевание	Форма анеуплоидии	Ссылки
Болезнь Альцгеймера	Мозаичная анеуплоидия хромосомы 21 (хромосомоспецифическая нестабильность), 6–15%	[22, 26, 28, 52]
Атаксия-телеангиэктазия	Мозаичная анеуплоидия и хромосомоспецифическая нестабильность, 2,3–3,1% (для хромосом 1, 7, 14, 21 и X)	[19, 21]
Шизофрения	Не выявлена	[51, 55]

Анализ хромосом 1, 7, 14 и 21 в 7000 ядрах 7 образцов головного мозга с помощью ICS-MCB выявил средний уровень анеуплоидии у индивидуумов без

синдромом Дауна и болезнью Альцгеймера была впервые описана два десятилетия назад [36]. У пациентов с синдромом Дауна в возрасте около 30 лет были выявлены из-

менения в головном мозге, которые гистологически неотличимы от обнаруживаемых у пациентов с болезнью Альцгеймера [11, 35, 36]. Известно, что ген *APP*, отвечающий за продукцию белка-предшественника бета-амилоида, находится на хромосоме 21 в участке q21, поэтому предполагается, что трисомия хромосомы 21 может привести к увеличению синтеза этого белка и соответственно к увеличению продукции бета-амилоидного пептида, избыточное количество которого наблюдается при болезни Альцгеймера. Тот факт, что у пациентов с синдромом Дауна, достигших возраста 30 или 40 лет, неврологические нарушения в точности повторяют клиническую картину при болезни Альцгеймера, обеспечивает вклад в понимание патогенеза болезни Альцгеймера, акцентируя внимание на нерасхождении хромосомы 21, где находится ген *APP*, и на последствиях его измененной экспрессии. Биохимические и генетические исследования показывают, что как в спорадических, так и в семейных случаях болезни Альцгеймера, у пациентов нарушен тот или иной этап клеточного цикла [35]. Дополнительная копия хромосомы 21, которая при регулярной трисомии в случае синдрома Дауна приводит к нейродегенерации и деменции, может быть причиной как генетической, так и спорадической формы болезни Альцгеймера, в зависимости от того, были ли хромосомная нестабильность и мозаичная анеуплоидия вызваны генетической мутацией или неблагоприятным воздействием окружающей среды. Кроме того, предполагается, что нарушение функции микротрубочек вносит вклад в процесс аномального митоза и геномной нестабильности [11]. Синдром Дауна как модель нейродегенерации позволил исследователям сделать некоторые предположения касательно гипотез болезни Альцгеймера.

Таким образом, вероятно, определенное число клеток в тканях пациентов с болезнью Альцгеймера должно быть анеуплоидным, в том числе должна присутствовать трисомия хромосомы 21 в клетках соматических тканей. Изменение стабильности генома и появление мозаичной трисомии по хромосоме 21 будет способствовать началу деменции и нейродегенерации, но более медленными темпами, чем при синдроме Дауна. Мутации, приводящие к семейной форме болезни Альцгеймера, скорее всего происходят в генах, кодирующих белки, непосредственно или косвенно участвующие в клеточном цикле и сегрегации хромосом. К анеуплоидии при болезни Альцгеймера, в том числе мозаичной трисомии хромосомы 21, могут приводить изменения в микро-

трубочках, аппарате митотического деления и белках, связанных с митозом.

Заключение

Большое количество связей между нейронами головного мозга дает возможность предположить, что присутствие даже малого числа клеток с аномальным геномом может оказывать неблагоприятное влияние на весь организм и особенно на функционирование центральной нервной системы. Хотя роль анеуплоидии клеток головного мозга в формировании индивидуальных различий у здоровых людей еще не определена, но, тем не менее, предполагается, что повышенный уровень анеуплоидии различных хромосом характерен для определенных заболеваний головного мозга [19–23, 51–55]. Исследования анеуплоидии хромосомы 21 в клетках головного мозга у пациентов с болезнями мозга и в контрольных группах позволили установить пороговый уровень анеуплоидии для здоровых индивидуумов (не более 4%), а также выявить увеличение уровня анеуплоидии (до 6–15%) по данной хромосоме в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера. Полученные результаты являются хромосомоспецифичными именно для данного заболевания и не наблюдаются при других нервно-психических заболеваниях, таких как атаксия-телеангиэктазия и шизофрения. В качестве основных причин приводящих, вероятно, к изменению клеточного цикла нейронов, называют возвращение постмитотического нейрона в цикл клеточного деления и невозможность полного прохождения (завершения) клеточного цикла. Пока не определено, является ли анеуплоидия ответом на нейродегенерацию, или же присутствует в мозге еще до ее начала. Несмотря на то, что описанные исследования позволяют сделать предположение о патогенном влиянии повышенного уровня анеуплоидии хромосомы 21 на функционирование головного мозга, их число недостаточно для более глубокого понимания роли анеуплоидии данной хромосомы. Мозаичная анеуплоидия в головном мозге может рассматриваться в качестве предполагаемого механизма генетического разнообразия или варибельности генома, как в здоровом мозге, так и в мозге пациентов с нервно-психическими заболеваниями [22]. Для более полного представления о связи анеуплоидии клеток головного мозга с болезнями мозга необходимы более подробные исследования межхромосомных вариаций как нейрональных, так и глиальных клеток. Дополнительные исследования хромосомы 21, проведенные на клетках головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера,

синдромом Дауна и в контрольных группах, возможно, будут способствовать более полному пониманию патогенеза заболеваний головного мозга.

Исследования анеуплоидии в клетках головного мозга в лабораториях авторов выполняются за счёт гранта Российского Научного Фонда (проект № 14-35-00060).

Список литературы

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. – М.: Медпрактика, 2006. – 300 с.
2. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты. – М.: Медпрактика. – 2008. – 300 с.
3. Тиганов А.С., Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Юров И.Ю. Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней // Вестн. РАМН. – 2012. – № 9. – С. 45–53.
4. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Хромосомные аномалии при шизофрении // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, № 3. – С. 75–82.
5. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Молекулярная нейрцитогенетика: нестабильность генома в мозге при психических заболеваниях // Психиатрия. — 2007. – № 4. – С. 36–43.
6. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Вариации и нестабильность генома в клетках головного мозга при психических и нейродегенеративных заболеваниях // Психиатрия. – 2010. – № 3. – С. 7–12.
7. Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г. Молекулярно-цитогенетические исследования хромосомных аномалий и нарушений при нервно-психических заболеваниях: поиск биологических маркеров для диагностики // Вестн. РАМН. – 2001. – № 7. – С. 26–31.
8. Юров Ю.Б., Рогаев Е.И., Ворсанова С.Г., Соловьев И.В., Ройзес Ж., Янковский Н.К., Бродянский В.М., Капанадзе Б.И., Марсэ Б. Исследование альфа-сателлитных ДНК в составе космидных библиотек, специфичных для хромосом 13, 21 и 22, с помощью флюоресцентной гибридизации *in situ* // Генетика. – 1998. – № 11. – С. 1470–1479.
9. Dierssen M., Herault Y., Estivill X. Aneuploidy: from a physiological mechanism of variance to Down syndrome // *Physiol Rev.* – 2009. – № 89(3). – С. 887–920.
10. Gardiner K., Herault Y., Lott I.T., Antonarakis S.E., Reeves R.H., Dierssen M. Down syndrome: from understanding the neurobiology to therapy // *J. Neurosci.* – 2010. – Т. 10, № 30(45). – P. 14943–14945.
11. Geller L.N., Potter H. Chromosome missegregation and trisomy 21 mosaicism in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.* – 1999. – № 6(3). – P. 167–179.
12. Hassold T., Hall H., Hunt P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going // *Hum. Mol. Genet.* – 2007. – № 16 (R2). – P. 203–208.
13. Hassold T., Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy // *Nat. Rev. Genet.* – 2001. – № 2(4). – P. 280–291.
14. Haydar T.F., Reeves R.H. Trisomy 21 and early brain development // *Trends Neurosci.* – 2012. – № 35(2). – P. 81–91.
15. Hultén M.A., Jonasson J., Iwarsson E., Uppal P., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Trisomy 21 mosaicism: we may all have a touch of Down syndrome // *Cytogenet. Genome Res.* – 2013. – № 139(3). – С. 189–192.
16. Hultén M.A., Patel S.D., Westgren M., Papadogiannaki N., Jonsson A.M., Jonasson J., Iwarsson E. On the paternal origin of trisomy 21 Down syndrome // *Mol. Cytogenet.* – 2010. – № 3. – 4 p.
17. Hultén M.A., Patel S.D., Tankimanova M., Westgren M., Papadogiannakis N., Jonsson A.M., Iwarsson E. On the origin of trisomy 21 Down syndrome // *Mol. Cytogenet.* – 2008. – № 1. – 21 p.
18. Iourov I.Y., Liehr T., Vorsanova S.G., Kolotii A.D., Yurov Y.B. Visualization of interphase chromosomes in postmitotic cells of the human brain by multicolour banding (MCB) // *Chromosome Res.* – 2006. – № 14. – P. 223–229.
19. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Kolotii A.D., Yurov Y.B. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain // *Hum. Mol. Genetics.* – 2009. – Т. 18, № 14. – P. 2656–2669.
20. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Single cell genomics of the brain: focus on neuronal diversity and neuropsychiatric diseases // *Curr. Genomics.* – 2012. – № 13(6). – P. 477–488.
21. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Yurov Y.B. Aneuploidy in the normal, Alzheimer's disease and ataxia-telangiectasia brain: differential expression and pathological meaning // *Neurobiology Dis.* – 2009. – № 34(2). – P. 212–220.
22. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Yurov Y.B. Mosaicism in the brain of humans // *Medizinische Genetik.* – 2014. – № 26(3). – P. 342–345.
23. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal variations in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses // *Int. Rev. Cytol.* – 2006. – № 249. – P. 143–191.
24. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Intercellular genomic (chromosomal) variations resulting in somatic mosaicism: mechanisms and consequences // *Curr. Genomics.* – 2006. – № 7(7). – P. 435–446.
25. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal mosaicism goes global // *Mol. Cytogenet.* – 2008. – № 1. – 26 p.
26. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases // *Curr. Genomics.* – 2008. – № 9(7). – P. 452–465.
27. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Somatic genome variations in health and disease // *Curr. Genomics.* – 2010. – № 11(6). – P. 387–396.
28. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Genomic landscape of the Alzheimer's disease brain: chromosome instability–aneuploidy, but not tetraploidy–mediates neurodegeneration // *Neurodegenerative Dis.* – 2011. – № 8(1–2). – P. 35–37.
29. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Somatic Cell Genomics of Brain Disorders: A New Opportunity to Clarify Genetic-Environmental Interactions // *Cytogenet. Genome Res.* – 2013. – № 139(3). – P. 181–188.
30. Kalousek D.K., Vekemans M. Confined placental mosaicism and genomic imprinting // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2000. – № 1. – P. 723–730.
31. Liehr T., Ewers E., Kosyakova N., Klaschka V., Rietz F., Wagner R., Weise A. Handling small supernumerary marker chromosomes in prenatal diagnosis // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* – 2009. – № 9(4). – С. 317–324.
32. Mori M.A., Lapunzina P., Delicado A., Núñez G., Rodríguez J.I., de Torres M.L., Herrero F., Valverde E., López-Pajares I. A prenatally diagnosed patient with full monosomy 21: ultrasound, cytogenetic, clinical, molecular, and necropsy findings // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2004. – № 127(1). – P. 69–73.
33. Notini A.J., Craig J.M., White S.J. Copy number variation and mosaicism // *Cytogenet. Genome Res.* – 2008. – № 123(1–4). – P. 270–277.
34. Patterson D., Costa A.C. Down syndrome and genetics – a case of linked histories // *Nat. Rev. Genet.* – 2005. – № 6. – P. 137–147.
35. Petronis A. Alzheimer's disease and Down syndrome: from meiosis to dementia // *Exp. Neurol.* – 1999. – № 158. – P. 403–413.
36. Potter H. Review and hypothesis: Alzheimer disease and Down syndrome-chromosome 21 nondisjunction may

underlie both disorders // *Am. J. Hum. Genetics.* – 1991. – № 48(6). – P. 1192.

37. Rehen S.K., McConnell M.J., Kaushal D., Kingsbury M.A., Yang A.H., Chun J. Chromosomal variation in neurons of the developing and adult mammalian nervous system // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – № 98(23). – P. 13361–13366.

38. Russell H.S. Is aging part of Alzheimer's disease, or is Alzheimer's disease part of aging? // *Neurobiology of Aging.* – 2007. – № 28(10). – P. 1465–1480.

39. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man (2nd Ed). Berlin, New-York: Walter de Gruyter. – 2001. – P. 913.

40. Stanton L.R., Coetzee R.H. Down's syndrome and dementia // *Adv. Psych. Treatment.* – 2004. – № 10. – P. 50–58.

41. Vanneste E., Voet T., Le Caignec C., Ampe M., Konings P., Melotte C., Debrock S., Amyere M., Vikkula M., Schuit F., Fryns J.P., Verbeke G., D'Hooghe T., Moreau Y., Vermeesch J.R. Chromosome instability is common in human cleavage-stage embryos // *Nat. Med.* – 2009. – № 15. – P. 577–583.

42. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Beresheva A.K., Demidova I.A., Monakhov V.V., Kravets V.S., Bartseva O.B., Goyko E.A., Soloviev I.A., Yurov Y.B. Non-disjunction of chromosome 21, aliphoid DNA variation and sociogenetic features of Down syndrome // *Tsitol. Genet.* – 2005. – № 6. – P. 30–36.

43. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Voinova-Ulas V.Y., Weise A., Monakhov V.V., Kolotii A.D., Soloviev I.V., Novikov P.V., Yurov Y.B., Liehr T. Partial monosomy 7q34-qter and 21pter-q22.13 due to cryptic unbalanced translocation t(7;21) but not monosomy of the whole chromosome 21: a case report plus review of the literature // *Mol. Cytogenet.* – 2008. – № 1. – P. 1–13 p.

44. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Kolotii A.D., Beresheva A.K., Demidova I.A., Kurinnaya O.S., Kravets V.S., Monakhov V.V., Soloviev I.V., Yurov Y.B. Chromosomal mosaicism in spontaneous abortions: analysis of 650 cases // *Rus. J. Genetics.* – 2010. – № 46(10). – P. 1197–1200.

45. Vorsanova S.G., Kolotii A.D., Iourov I.Y., Monakhov V.V., Kirillova E.A., Soloviev I.S., Yurov Y.B. Evidence for high frequency of chromosomal mosaicism in spontaneous abortions revealed by interphase FISH analysis // *J. Histochem. Cytochem.* – 2005. – № 53(3). – P. 375–380.

46. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Human interphase chromosomes: a review of available molecular cytogenetic technologies // *Mol. Cytogenet.* – 2010. – № 3. – P. 1–10.

47. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Soloviev I.V., Iourov I.Y. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations // *Curr. Genomics.* – 2010. – № 11(6). – P. 440–446.

48. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Human Interphase Chromosomes: Biomedical Aspects. – M: Springer. – 2013. – P. 216.

49. Yurov Y.B., Iourov I.Y., Monakhov V.V., Soloviev I.V., Vostrikov V.M., Vorsanova S.G. The variation of aneuploidy frequency in the developing and adult human brain revealed by an interphase FISH study // *J. Histochem. Cytochem.* – 2005. – № 53(3). – P. 385–390.

50. Yurov Y.B., Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Kolotii A.D., Kutsev S.I., Pellestor F., Beresheva A.K., Demidova I.A., Kravets V.S., Monakhov V.V., Soloviev I.V. Aneuploidy and confined chromosomal mosaicism in the developing human brain // *PLoS ONE.* – 2007. – № 2(6). – P. 558.

51. Yurov Y.B., Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Demidova I.A., Kravets V.S., Beresheva A.K., Kolotii A.D., Monakhov V.V., Uranova N.A., Vostrikov V.M., Soloviev I.V., Liehr T. The schizophrenia brain exhibits low-level aneuploidy involving chromosome 1 // *Schizophr. Res.* – 2008. – № 98(1–3). – P. 139–147.

52. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. The DNA Replication Stress Hypothesis of Alzheimer's Disease // *Scientific World Journal.* – 2011. – № 11. – P. 2602–2612.

53. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. GIN'n'CIN hypothesis of brain aging: deciphering the role of somatic genetic instabilities and neural aneuploidy during ontogeny // *Mol. Cytogenet.* – 2009. – № 2. – P. 23 p.

54. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Kolotii A.D., Liehr T., Iourov I.Y. Aneuploidy in the autistic brain: the first molecular cytogenetic study // *Balkan J. Medical Genetics.* – 2011. – № 14. – P. 73 p.

55. Yurov Y.B., Vostrikov V.M., Vorsanova S.G., Monakhov V.V., Iourov I.Y. Multicolor fluorescent *in situ* hybridization on post-mortem brain in schizophrenia as an approach for identification of low-level chromosomal aneuploidy in neuropsychiatric diseases // *Brain & Development.* – 2001. – № 23(S1). – P. 186–190.

References

1. Vorsanova S.G., Yurov Ju.B., Chernyshov V.N. Medicinskaja citogenetika. M.: Medpraktika, 2006. 300 p.

2. Vorsanova S.G., Yurov I.Ju., Solovev I.V., Yurov Ju.B. Geterohromatinovye rajony hromosom cheloveka: kliniko biologicheskie aspekty. M.: Medpraktika. 2008. 300 p.

3. Tiganov A.S., Yurov Ju.B., Vorsanova S.G., Yurov I.Ju. Nestabilnost genoma golovnogogo mozga: jetiologija, patogenez i novye biologicheskie markery psihicheskikh boleznej // *Vestn. RAMN.* 2012. no. 9. pp. 45–53.

4. Yurov I.Ju., Vorsanova S. G., Yurov Ju. B. Hromosomnye anomalii pri shizofrenii // *Zhurn. nevrol. i psihiatr. im. S.S. Korsakova.* 2006. T. 106, no. 3. pp. 75–82.

5. Yurov I.Ju., Vorsanova S.G., Yurov Ju.B. Molekuljarnaja nejrocitogenetika: nestabilnost genoma v mozge pri psihicheskikh zabolevanijah // *Psihiatrija.* 2007. no. 4. pp. 36–43.

6. Yurov I.Ju., Vorsanova S.G., Yurov Ju.B. Variacii i nestabilnost genoma v kletkah golovnogogo mozga pri psihicheskikh i nejrodegenerativnyh zabolevanijah // *Psihiatrija.* 2010. no. 3. pp. 7–12.

7. Yurov Ju.B., Vorsanova S.G. Molekuljarno-citogeneticheskie issledovanija hromosomnyh anomalij i narushenij pri nervno-psihicheskikh zabolevanijah: poisk biologicheskikh markerov dlja diagnostiki // *Vestn. RAMN.* 2001. no. 7. pp. 26–31.

8. Yurov Ju.B., Rogaev E.I., Vorsanova S.G., Solovev I.V., Rojzes Zh., Jankovskij N.K., Brodjanskij V.M., Kapanadze B.I., Marsje B. Issledovanie alfa-satellitnyh DNK v sostave kosmidnyh bibliotek, specifichnyh dlja hromosom 13, 21 i 22, s pomoshhju fljuorescentnoj gibridizacii in situ // *Genetika.* 1998. no. 11. pp. 1470–1479.

9. Dierssen M., Herault Y., Estivill X. Aneuploidy: from a physiological mechanism of variance to Down syndrome // *Physiol Rev.* 2009. no. 89(3). pp. 887–920.

10. Gardiner K., Herault Y., Lott I.T., Antonarakis S.E., Reeves R.H., Dierssen M. Down syndrome: from understanding the neurobiology to therapy // *J. Neurosci.* 2010. T. 10, no. 30(45). pp. 14943–14945.

11. Geller L.N., Potter H. Chromosome missegregation and trisomy 21 mosaicism in Alzheimers disease. *Neurobiol. Dis.* 1999. no. 6(3). pp. 167–179.

12. Hassold T., Hall H., Hunt P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going // *Hum. Mol. Genet.* 2007. no. 16 (R2). pp. 203–208.

13. Hassold T., Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy // *Nat. Rev. Genet.* 2001. no. 2(4). pp. 280–291.

14. Haydar T.F., Reeves R.H. Trisomy 21 and early brain development // *Trends Neurosci.* 2012. no. 35(2). pp. 81–91.

15. Hultén M.A., Jonasson J., Iwarsson E., Uppal P., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Trisomy 21 mosaicism: we may all have a touch of Down syndrome // *Cytogenet. Genome Res.* 2013. no. 139(3). pp. 189–192.

16. Hultén M.A., Patel S.D., Westgren M., Papadogiannaki N., Jonsson A.M., Jonasson J., Iwarsson E. On the paternal origin of trisomy 21 Down syndrome // *Mol. Cytogenet.* 2010. no. 3. 4 p.

17. Hultén M.A., Patel S.D., Tankimanova M., Westgren M., Papadogiannakis N., Jonsson A.M., Iwarsson E. On the origin of trisomy 21 Down syndrome // *Mol. Cytogenet.* 2008. no. 1. 21 p.

18. Iourov I.Y., Liehr T., Vorsanova S.G., Kolotii A.D., Yurov Y.B. Visualization of interphase chromosomes in postmitotic cells of the human brain by multicolour banding (MCB) // *Chromosome Res.* 2006. no. 14. pp. 223–229.
19. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Kolotii A.D., Yurov Y.B. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain // *Hum. Mol. Genetics.* 2009. T. 18, no. 14. pp. 2656–2669.
20. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Single cell genomics of the brain: focus on neuronal diversity and neuropsychiatric diseases // *Curr. Genomics.* 2012. no. 13(6). pp. 477–488.
21. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Yurov Y.B. Aneuploidy in the normal, Alzheimers disease and ataxia-telangiectasia brain: differential expression and pathological meaning // *Neurobiology Dis.* 2009. no. 34(2). pp. 212–220.
22. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Yurov Y.B. Mosaik im Gehirn des Menschen // *Medizinische Genetik.* 2014. no. 26(3). pp. 342–345.
23. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal variations in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses // *Int. Rev. Cytol.* 2006. no. 249. pp. 143–191.
24. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Intercellular genomic (chromosomal) variations resulting in somatic mosaicism: mechanisms and consequences // *Curr. Genomics.* 2006. no. 7(7). pp. 435–446.
25. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal mosaicism goes global // *Mol. Cytogenet.* 2008. no. 1. 26 p.
26. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases // *Curr. Genomics.* 2008. no. 9(7). pp. 452–465.
27. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Somatic genome variations in health and disease // *Curr. Genomics.* 2010. no. 11(6). pp. 387–396.
28. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Genomic landscape of the Alzheimers disease brain: chromosome instability–aneuploidy, but not tetraploidy–mediates neurodegeneration // *Neurodegenerative Dis.* 2011. no. 8(1–2). pp. 35–37.
29. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Somatic Cell Genomics of Brain Disorders: A New Opportunity to Clarify Genetic-Environmental Interactions // *Cytogenet. Genome Res.* 2013. no. 139(3). pp. 181–188.
30. Kalousek D.K., Vekemans M. Confined placental mosaicism and genomic imprinting // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2000. no. 1. pp. 723–730.
31. Liehr T., Ewers E., Kosyakova N., Klaschka V., Rietz F., Wagner R., Weise A. Handling small supernumerary marker chromosomes in prenatal diagnosis // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2009. no. 9(4). pp. 317–324.
32. Mori M.A., Lapunzina P., Delicado A., Núñez G., Rodríguez J.I., de Torres M.L., Herrero F., Valverde E., López-Pajares I. A prenatally diagnosed patient with full monosomy 21: ultrasound, cytogenetic, clinical, molecular, and necropsy findings // *Am. J. Med. Genet. A.* 2004. no. 127(1). pp. 69–73.
33. Notini A.J., Craig J.M., White S.J. Copy number variation and mosaicism // *Cytogenet. Genome Res.* 2008. no. 123(1–4). pp. 270–277.
34. Patterson D., Costa A.C. Down syndrome and genetics a case of linked histories // *Nat. Rev. Genet.* 2005. no. 6. pp. 137–147.
35. Petronis A. Alzheimers disease and Down syndrome: from meiosis to dementia // *Exp. Neurol.* 1999. no. 158. pp. 403–413.
36. Potter H. Review and hypothesis: Alzheimer disease and Down syndrome-chromosome 21 nondisjunction may underlie both disorders // *Am. J. Hum. Genetics.* 1991. no. 48(6). pp. 1192.
37. Rehen S.K., McConnell M.J., Kaushal D., Kingsbury M.A., Yang A.H., Chun J. Chromosomal variation in neurons of the developing and adult mammalian nervous system // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. no. 98(23). pp. 13361–13366.
38. Russell H.S. Is aging part of Alzheimers disease, or is Alzheimers disease part of aging? // *Neurobiology of Aging.* 2007. no. 28(10). pp. 1465–1480.
39. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man (2nd Ed). Berlin, New-York: Walter de Gruyter. 2001. pp. 913.
40. Stanton L.R., Coetzee R.H. Downs syndrome and dementia // *Adv. Psych. Treatment.* 2004. no. 10. pp. 50–58.
41. Vanneste E., Voet T., Le Caignec C., Ampe M., Konings P., Melotte C., Debrock S., Amyere M., Vikkula M., Schuit F., Fryns J.P., Verbeke G., DHooghe T., Moreau Y., Vermeesch J.R. Chromosome instability is common in human cleavage-stage embryos // *Nat. Med.* 2009. no. 15. pp. 577–583.
42. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Beresheva A.K., Demidova I.A., Monakhov V.V., Kravets V.S., Bartseva O.B., Goyko E.A., Soloviev I.A., Yurov Y.B. Non-disjunction of chromosome 21, alphoid DNA variation and sociogenetic features of Down syndrome // *Tsitol. Genet.* 2005. no. 6. pp. 30–36.
43. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Voinova-Ulas V.Y., Weise A., Monakhov V.V., Kolotii A.D., Soloviev I.V., Novikov P.V., Yurov Y.B., Liehr T. Partial monosomy 7q34-qter and 21pter-q22.13 due to cryptic unbalanced translocation t(7;21) but not monosomy of the whole chromosome 21: a case report plus review of the literature // *Mol. Cytogenet.* 2008. no. 1. 13 p.
44. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Kolotii A.D., Beresheva A.K., Demidova I.A., Kurinnaya O.S., Kravets V.S., Monakhov V.V., Soloviev I.V., Yurov Y.B. Chromosomal mosaicism in spontaneous abortions: analysis of 650 cases // *Rus. J. Genetics.* 2010. no. 46(10). pp. 1197–1200.
45. Vorsanova S.G., Kolotii A.D., Iourov I.Y., Monakhov V.V., Kirillova E.A., Soloviev I.S., Yurov Y.B. Evidence for high frequency of chromosomal mosaicism in spontaneous abortions revealed by interphase FISH analysis // *J. Histochem. Cytochem.* 2005. no. 53(3). pp. 375–380.
46. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Human interphase chromosomes: a review of available molecular cytogenetic technologies // *Mol. Cytogenet.* 2010. no. 3. 1 p.
47. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Soloviev I.V., Iourov I.Y. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations // *Curr. Genomics.* 2010. no. 11(6). pp. 440–446.
48. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Human Interphase Chromosomes: Biomedical Aspects. M: Springer. 2013. pp. 216.
49. Yurov Y.B., Iourov I.Y., Monakhov V.V., Soloviev I.V., Vostrikov V.M., Vorsanova S.G. The variation of aneuploidy frequency in the developing and adult human brain revealed by an interphase FISH study // *J. Histochem. Cytochem.* 2005. no. 53(3). pp. 385–390.
50. Yurov Y.B., Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Kolotii A.D., Kutsev S.I., Pellestor F., Beresheva A.K., Demidova I.A., Kravets V.S., Monakhov V.V., Soloviev I.V. Aneuploidy and confined chromosomal mosaicism in the developing human brain // *PLoS ONE.* 2007. no. 2(6). pp. 558.
51. Yurov Y.B., Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Demidova I.A., Kravets V.S., Beresheva A.K., Kolotii A.D., Monakhov V.V., Uranova N.A., Vostrikov V.M., Soloviev I.V., Liehr T. The schizophrenia brain exhibits low-level aneuploidy involving chromosome 1 // *Schizophr. Res.* 2008. no. 98(1–3). pp. 139–147.
52. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. The DNA Replication Stress Hypothesis of Alzheimers Disease // *Scientific World Journal.* 2011. no. 11. pp. 2602–2612.
53. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. GINnCIN hypothesis of brain aging: deciphering the role of somatic genetic instabilities and neural aneuploidy during ontogeny // *Mol. Cytogenet.* 2009. no. 2. 23 p.
54. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Kolotii A.D., Liehr T., Iourov I.Y. Aneuploidy in the autistic brain: the first molecular cytogenetic study // *Balkan J. Medical Genetics.* 2011. no. 14. 73 p.
55. Yurov Y.B., Vostrikov V.M., Vorsanova S.G., Monakhov V.V., Iourov I.Y. Multicolor fluorescent in situ hybridization on post-mortem brain in schizophrenia as an approach for identification of low-level chromosomal aneuploidy in neuropsychiatric diseases // *Brain & Development.* 2001. no. 23(S1). pp. 186–190.