

Н.В. КОВАЛЕВА, М. ТАХМАСЕБИ-ХЕСАРИ

Кафедра медицинской генетики Санкт-Петербургской медицинской
академии последипломного образования
E-mail: kovaleva@robotek.ru

ВЫЯВЛЕНИЕ ГОНАДНОГО МОЗАИЦИЗМА У РОДИТЕЛЕЙ ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ ДАУНА



Проведена ревизия данных стандартного клинического кариологического анализа и изучения QFQ-полиморфизма хромосом в 151 семье детей с болезнью Дауна. Выявлены 8 семей с доказанным и предполагаемым гонадным мозаицизмом по трисомии 21, при этом во всех случаях матери были моложе 35 лет. Частота носителей мозаицизма в молодых семьях составила 6,5 % (8/123). При стандартном анализе, если бы не были использованы возможности QFQ-метода, эта частота составила бы всего 1 %. Сравнение результатов ретроспективного анализа данных, полученных QFQ-методом, с ожидаемыми результатами молекулярного тестирования тех же семей приводит к выводу о целесообразности использования обоих методов.

© Н.В. КОВАЛЕВА, М. ТАХМАСЕБИ-ХЕСАРИ, 2007

Введение. Вероятность рождения ребенка с болезнью Дауна (БД) зависит от возраста женщины, однако большая часть детей с этой патологией рождаются у молодых родителей [1]. Рассматриваются различные не зависящие от возраста факторы нарушения сегрегации хромосом, из них не подвергается сомнению лишь снижение уровня мейотической рекомбинации [2] и наличие гонадного мозаицизма по трисомии 21 у некоторой части родителей [3, 4].

Примечательно, что частота носительства гонадного мозаицизма у родителей детей с хромосомными аномалиями, несмотря на очевидную практическую и теоретическую значимость, до сих пор не определена. Данные изучения особенностей дерматоглифики позволяли предполагать, что вклад унаследованной от родителей трисомии 21 составляет более 10 % [5, 6]. Однако исследования хромосомных наборов родителей детей с трисомией 21 или не выявляли индивидуумов с мозаицизмом [7–10], или обнаруживали очень низкую частоту – около 2 % [11–13].

Тем не менее многие исследователи считают, что частота носительства гонадного мозаицизма по трисомии 21 и по другим хромосомным аномалиям недооценивается [13–18]. Причиной тому является низкий уровень мозаицизма в доступных для анализа тканях (лимфоциты крови и фибробласты кожи). При этом кариологический анализ осуществляется, как правило, в небольшом числе клеток, что не позволяет выявлять мозаицизм низкого уровня. Правда, не всегда анализ даже большого числа лимфоцитов и клеток из культуры фибробластов кожи выявляет мозаицизм, в то время как аномальная линия явно присутствует в гонадах [19–21].

Очевидно, что возможности того метода, который применялся для оценки частоты мозаицизма в упомянутых работах (подсчет числа хромосом), исчерпаны, и требуются новые подходы. Такой подход – определение частоты носителей мозаицизма путем молекулярной диагностики наличия у родителей детей с трисомией 21 однородительской дисомии хромосомы 21 и выявления прародительских хромосом у пробандов – был недавно предложен [22] и в настоящее время находится в стадии практического осуществления. При планировании этого исследования возник вопрос о целесообразности предварительного или параллель-

ного цитогенетического анализа хромосом у родителей. Для того чтобы ответить на этот вопрос, Н.В. Ковалевой в 1980–1990 гг. проведена ревизия результатов исследования происхождения дополнительной хромосомы 21 (ДХ21) в семьях детей с БД (данные в основном опубликованы в статье [23]).

Материал и методы. Исследован полиморфизм хромосом в 151 семье детей с регулярной трисомией хромосомы 21. Предварительный отбор семей по какому-либо параметру не проводился, все родители обращались за медико-генетической консультацией по поводу рождения у них больного ребенка. Культивирование и фиксацию лимфоцитов крови осуществляли по общепринятым методикам. Препараты хромосом окрашивали пропил-акрихинипритом (QFQ-метод). На микроскопе Люмам И2 визуально оценивали Q-полиморфизм хромосом 3, 4, 13, 14, 15, 21, 22 и Y. При регистрации вариантов пользовались собственной классификацией, разработанной на основе рекомендаций Парижской конференции [24]. Происхождение ДХр21 определяли путем сравнения вариантов полиморфизма короткого плеча хромосом 21 у ребенка и обоих родителей.

Если у ребенка находили три различающиеся между собой хромосомы 21, две из которых имелись у одного из родителей, делали вывод, что нерасхождение произошло в первом мейотическом делении (M1). Обнаружение у ребенка удвоенной копии одной хромосомы 21 свидетельствовало о нарушении во втором мейотическом делении (M2) или в постзиготическом (митотическом) делении. Оценка вариантов полиморфизма других хромосом проводили для подтверждения биологического отцовства.

Результаты исследования и их обсуждение. Изучена 151 семья детей с БД, имеющих регулярную трисомию. В 123 семьях (81 %) возраст матери не превышал 34 лет. Анализ результатов изучения родительского происхождения ДХ21 в каждой семье позволил выявить 7 семей с доказанным или предположительным мозаицизмом у одного из родителей (таблица).

Семья А. Матери 32 года, отцу 29 лет. Установлено, что трисомия 21 у ребенка произошла в результате нерасхождения в M1 у отца. Однако обнаружение у отца одной клетки с ДХ21, которая отличается от двух других хромосом 21,

присутствующих во всех клетках, свидетельствует о наличии трисомной линии в гонадах.

Семья В. Матери 31 год, отцу 38 лет. У ребенка одна из хромосом 21 имела вариант полиморфизма, не выявленный у родителей. При анализе 70 метафаз у отца была обнаружена только одна клетка с трисомией 21, но в ней имелась ДХр21, унаследованная ребенком. Таким образом, отец является носителем гонадного мозаицизма в результате нерасхождения в M1 с последующей потерей одного гомолога.

Семья Ж. Матери было 24 года при рождении первого ребенка с БД, о диагнозе которого она не знала (ребенок умер в неонатальном периоде). Семья обследована после рождения второго ребенка с БД и оказалась неинформативной в отношении происхождения ДХр21. Но при исследовании Q-полиморфизма и ассоциативной активности акроцентрических хромосом в 26 клетках матери была обнаружена одна клетка с трисомией 21. Поскольку о первом ребенке на момент обследования не было известно, более детальный анализ не проводился. Впоследствии сведения о первом ребенке были обнаружены в Санкт-Петербургском регистре болезни Дауна (регистр создан Н.В. Ковалевой). Учитывая, что второй ребенок был рожден от другого партнера и в молодом возрасте (матери 28 лет, отцу 25 лет), мы предполагаем наличие гонадного мозаицизма у матери.

Семья Л. Матери 34 года, отцу 37 лет. У ребенка обнаружена хромосома 21, отсутствующая у обоих родителей. Сравнение Q-полиморфизма хромосом у отца и ребенка не позволило сомневаться в биологическом отцовстве, поэтому логично предположить наличие скрытого мозаицизма у одного из родителей в результате нерасхождения в M1 с последующей потерей одного гомолога.

Семья С. Матери ребенка 24 года, отцу 23 года. Стандартный кариологический анализ не выявил мозаицизма, но при последующем анализе 30 клеток для оценки Q-полиморфизма и частоты ассоциаций акроцентрических хромосом были обнаружены две клетки с трисомией 21 у отца. Анализ полиморфизма указывал на то, что нерасхождение хромосом произошло в M1, но родительское происхождение ДХр21 не определялось.

Сравнение результатов ретроспективного анализа семей детей с регулярной трисомией 21, исследованных для установления происхождения дополнительной хромосомы QFQ-методом, с ожидаемыми результатами молекулярного тестирования на наличие гонадного мозаицизма у родителей

Исследованные семьи	Варианты полиморфизма хромосомы 21 у ребенка с трисомией	Наличие трисомной линии в клетках крови у одного из родителей	Варианты полиморфизма хромосомы 21 у родителей: мать (♀), отец (♂)		Донор дополнительной хромосомы 21	Происхождение трисомии у носителя мозаицизма	Ожидаемые результаты молекулярного тестирования
			в клетках крови	в гонадах			
Семья А.	<i>acd</i>	Отец	♀ <i>ab</i> ♂ <i>cd</i>	♀ <i>ab</i> ♂ <i>cde</i>	Отец	Нерасхождение в М1	Нерасхождение в М1 у отца, т.е. мозаицизм не определяется
Семья В.	<i>ace</i>	Отец	♀ <i>ab</i> ♂ <i>cd</i>	♀ <i>ab</i> ♂ <i>cde</i>	Отец	Нерасхождение в М1	Обнаружение «новой» хромосомы у ребенка указывает на мозаицизм (носитель не определяется)
Семья Ж.	<i>abb</i>	Мать	♀ <i>ab</i> ♂ <i>bb</i>	♀ <i>abd</i> или <i>abb</i> ? ♂ <i>bb</i>	Не установлен	Не установлено	Возможно выявление «новой» хромосомы у ребенка в результате увеличения числа маркеров, носитель мозаицизма не определяется
Семья Л.	<i>abe</i>		♀ <i>ab</i> ♂ <i>ad</i>	♀ <i>abe</i> ? ♂ <i>ade</i> ?	Не установлен	Не установлено	Обнаружение «новой» хромосомы у ребенка указывает на мозаицизм (носитель не определяется)
Семья С.	<i>abc</i>	Отец	♀ <i>ab</i> ♂ <i>ac</i>	♀ <i>abd</i> или <i>abb</i> ? ♂ <i>dd</i>	Не установлен	Не установлено	Возможно выявление «новой» хромосомы у ребенка в результате увеличения числа маркеров, носитель мозаицизма не определяется
Семья У.	<i>abd</i>	Мать	♀ <i>ab</i> ♂ <i>dd</i>	♀ <i>abc</i> ♂ <i>dd</i>	Мать	Нерасхождение в М1	Нерасхождение в М1 у матери, т.е. мозаицизм не определяется
Семья Ч.	<i>abd</i>		♀ <i>ab</i> ♂ <i>ab</i>	♀ <i>abd</i> ? ♂ <i>abd</i> ?	Не установлен	Не установлено	Обнаружение «новой» хромосомы у ребенка указывает на мозаицизм (носитель не определяется)
Семья М.	Не исследованы	Мать	Не изучены	Не изучены	Не изучался	Не изучено	Неизвестны

Семья У. Эта семья была описана ранее [25]. Матери 24 года, отцу 25 лет при рождении первого ребенка с БД. Семья обследована после рождения второго ребенка с БД. У ребенка одна из хромосом 21 имела вариант полиморфизма, отсутствующий у родителей. При анализе 130 метафаз у матери была обнаружена одна клетка

с трисомией 21, и в ней имела ДХр21, унаследованная ребенком. Мозаицизм был обусловлен потерей хромосомы из зиготы с трисомией 21 в результате нерасхождения в М1. При последующем изучении ассоциативной активности акроцентрических хромосом у матери были обнаружены еще три клетки с трисомией 21.

Семья Ч. Матери 24 года, отцу 22 года. У ребенка обнаружена хромосома 21, отсутствующая у обоих родителей. Сравнение Q-полиморфизма хромосом у отца и ребенка не было проведено, поэтому могут быть сомнения в биологическом отцовстве, однако наличие скрытого мозаицизма у одного из родителей кажется более вероятным. Мозаицизм был обусловлен потерей хромосомы из зиготы с трисомией 21 в результате нерасхождения в М1.

В семье М. (матери 28 лет, отцу 31 год), в которой предполагалась изучение происхождения ДХр21, мозаицизм был обнаружен при стандартном кариологическом анализе, поэтому дальнейшее исследование не проводилось.

Таким образом, всего выявлены 8 семей с доказанным и предполагаемым гонадным мозаицизмом, и во всех матери были моложе 35 лет. Частота носительства мозаицизма в молодых семьях составила 6,5 % (8/123), частота семей носителей мозаицизма среди всех обследованных — 5,3 % (8/151). Эти значения в настоящий момент являются самыми высокими среди всех опубликованных. При рутинном диагностическом кариологическом анализе практически той же самой популяции, т.е. если бы не были использованы возможности QFQ-метода для установления происхождения ДХр21, частота обнаружения молодых семей с носительством гонадного мозаицизма составила бы всего 1 % (2/191) [25].

Однако и значение 6,5 % вряд ли является окончательным, и не только потому, что цитогенетический метод выявления мозаицизма (путем подсчета числа хромосом и определением происхождения ДХ21 по Q-полиморфизму) менее информативен по сравнению с молекулярной диагностикой. Скорее всего, молекулярная диагностика не может полностью заменить цитогенетический анализ. В самом большом исследовании, посвященном выявлению гонадного мозаицизма, в трех из 13 семей, имеющих двух детей с БД, носительство гонадного мозаицизма было обнаружено цитогенетическим методом и в двух семьях — молекулярным методом [3]. Проблема состоит в специфической сложности выявления мозаицизма, особенно мозаицизма определенного типа. Рассмотрим эту проблему.

Носители гонадного мозаицизма по трисомии в результате нерасхождения хромосом в первом мейотическом делении (трисомный набор abc) с последующей потерей одного из трисомных гомологов, восстанавливающей нормальный хромосомный набор в соматических клетках (ab или ac или bc), будут продуцировать гетеродисомные гаметы трех типов — ab , ac и bc . Например, в клетках крови у носителя выявлен вариант ab . Оплодотворение дисомных гамет такого носителя нормальной гаметой (d) приведет к образованию трисомных зигот с тремя разными хромосомами (abd или acd или bcd), что в $1/3$ случаев — в отсутствие мейотической рекомбинации с дополнительной хромосомой — будет принято за нерасхождение в М1 (abd), а в $2/3$ случаев (acd и bcd) наличие дополнительной хромосомы в половых клетках будет обнаружено по присутствию у трисомного пробанда «новой» хромосомы (c), отсутствующей в клетках крови родителей. Если для исследования доступны прародители, то обнаружение у родителя однородительской дисомии, т.е. обоих гомологов, полученных от одного прародителя (ab), либо, если недоступен один из родителей, обнаружение у пробанда обоих гомологов одного из прародителей (ab) будет идентифицировать носителя гонадного мозаицизма.

Носители гонадного мозаицизма по трисомии в результате нерасхождения хромосом в М2 с последующей потерей одного из дублированных гомологов ($abb \rightarrow ab$), будут продуцировать гетеродисомные гаметы (ab) в $2/3$ случаев и изодисомные гаметы (bb) в $1/3$ случаев. Поэтому даже если у носителя такого типа мозаицизма родятся двое детей с трисомией 21, родительский мозаицизм может быть не заподозрен, так как трисомия у них будет ошибочно объясняться случайным совпадением нерасхождений хромосомы 21 в разных мейотических делениях у одного и того же родителя. Это справедливо и для случаев образования гонадного мозаицизма путем митотического нерасхождения хромосомы 21.

Если же диплоидная линия произошла из трисомной зиготы путем утраты недублированного гомолога ($abb \rightarrow bb$) в $2/3$ случаев наследственный характер трисомии может быть установлен по присутствию у пробанда

«новой» хромосомы (*a*). В оставшейся $1/3$ случаев происхождение трисомии (*bbc*) будет неочевидным (нерасхождение в делении М1 или в М2 или же митотическое нерасхождение?), если только не будет обнаружен «новый» аллель в результате рекомбинации с дополнительной хромосомой, присутствующей в трисомных клетках гонад. Таким образом, скрытый мозаицизм по трисомии вследствие нерасхождения во втором мейотическом делении или митотического нерасхождения труднее всего поддается определению.

Очевидно, что обнаружение новых аллелей в результате рекомбинации с участием скрытой дополнительной хромосомы будет идентифицировать также наличие мозаицизма и его носителя. Но надо учитывать, что число рекомбинаций, приходящихся на один гомолог, в клетках с тремя гомологами ниже, а число вариантов сегрегации хромосом больше, чем в клетках с двумя гомологами. Поэтому соответствующий продукт рекомбинации может не попасть в дисомную гамету, обусловившую трисомию у пробанда.

Приведенные рассуждения имеют прямое отношение к вопросу о целесообразности полной замены трудоемкого цитогенетического анализа ДНК-диагностикой. Сравнение результатов проведенного нами ретроспективного анализа с ожидаемыми результатами молекулярного тестирования тех же семей (таблица) приводит к выводу, что в части случаев, если бы мозаицизм не был обнаружен цитогенетически, он был бы не выявлен и молекулярным методом. Но мы предполагаем, что молекулярное тестирование родителей на носительство однородительской дисомии хромосомы 21 и пробандов — на носительство «однопрародительских» гомологов хромосомы 21 увеличит разрешающую способность метода [22]. Дальнейшие исследования покажут, оправдаются ли надежды, возлагаемые на применение такого подхода.

Результаты проведенного анализа, а также данные литературы позволяют полагать, что во многих случаях молекулярный метод может быть применен с высокой эффективностью, особенно если используются множественные маркеры, позволяющие устанавливать родительское происхождение хромосом и рекомби-

национные события, и если есть возможность — обследовать три поколения, а также здоровых сибсов пробандов. Однако на практике часто приходится сталкиваться с недоступностью для обследования тех или иных членов семьи — или пробанда, или одного из родителей, или прародителей. Кроме того, некоторые варианты мозаицизма невозможно выявить (например, исходную трисомию *abb* с последующей потерей одного из дублированных гомологов, *abb* → *ab*), если мозаицизм не был обнаружен цитогенетически в культуре соматических клеток.

Может возникнуть сомнение в целесообразности детального обследования семей на возможное носительство гонадного мозаицизма, тем более сопряженное с такими трудностями, поскольку рождение ребенка с трисомией 21 является показанием для пренатальной диагностики при последующих беременностях. Однако при таком подходе семьи носителей мозаицизма не получают диагноза и лишаются возможности выбора репродуктивной стратегии.

Проблема консультирования в случаях носительства гонадного мозаицизма состоит в том, что прогноз непредсказуем. Вероятно, в значительной части случаев, при небольшом числе потомков в современных семьях, носители мозаицизма не имеют детей с хромосомными аномалиями и, соответственно, не нуждаются в диагностике. В части случаев дело ограничивается рождением одного больного ребенка. Но встречаются семьи с несколькими детьми и/или плодами с хромосомной аномалией и не имеющие здоровых детей [19, 25–27]. Вряд ли эти семьи отказались бы рассмотреть все возможные варианты планирования семьи (включая предимплантационную диагностику, донорство половых клеток или даже усыновление) и согласились бы с перспективой подвергаться процедурам инвазивной пренатальной диагностики при каждой беременности с последующим селективным абортom, если бы своевременно узнали свой диагноз.

Как уже отмечалось, выявление носительства гонадного мозаицизма может быть очень непростой диагностической процедурой. Поэтому необходимы специальные исследования, ориентированные на выявление и оценку критериев для селективного скрининга семей,

имеющих ребенка с БД. Несколько критериев уже достаточно обоснованы: это молодой возраст родителей пробандов [12, 28], повышенный возраст прародителей [29], особенности дерматоглифики [30–32] и предшествующие спонтанные аборт [27, 33, 34]. Проводимые на кафедре медицинской генетики СПбМАПО исследования ставят своей целью ранжировать уже известные показатели, возможно, выявить дополнительные и предложить эффективный алгоритм обследования и медико-генетического консультирования семей пациентов с гонадным мозаицизмом.

SUMMARY. The paper presents results of a revision of data of both conventional chromosome testing and a study of cytogenetic (QFQ) markers in families with Down syndrome. Retrospective analysis of 151 families found eight families with a carrier of gonadal mosaicism. In all cases, the mother was younger than 35 years old. Therefore a prevalence of parental mosaicism in young couples was estimated to be 6,5 % (8/123). Conventional diagnostic testing, not followed by analysis of segregation of QHQ markers, would have resulted in a prevalence of only 1 %. A comparison of the results of cytogenetic analysis with those expected using molecular polymorphisms suggests that cytogenetic testing cannot be entirely replaced by molecular testing. A combination of both methods should be applied when gonadal mosaicism is suspected.

РЕЗЮМЕ. Проведено ревізію даних стандартного клінічного каріологічного аналізу та вивчення QFQ-поліморфізму хромосом у 151 сім'ї дітей з хворобою Дауна. Виявлено 8 сімей з доведеним і передбачуваним гонадним мозаїцизмом за трисомією 21, при цьому в усіх випадках матері були молодше 35 років. Частота носіїв мозаїцизму в молодих сім'ях становила 6,5 % (8/123). При стандартному аналізі, якщо б не були використані можливості QFQ-методу, ця частота становила б всього 1 %. Порівняння результатів ретроспективного аналізу отриманих QFQ-методом даних з очікуваними результатами молекулярного тестування тих же сімей приводить до висновку про доцільність використання обох методів.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Huether C.A., Ivanovich J., Goodwin B.S., Krivchenia E.L., Hertzberg V.S., Edmonds L.D., May D.S., Priest J.H. Maternal age specific risk rate estimates for Down syndrome among live births in whites and other races from Ohio and metropolitan Atlanta, 1970–1989 // *J. Med. Genet.* – 1998. – **35**. – P. 482–490.
2. Sherman S.L., Freeman S.B., Allen E.G., Lamb N.E.

- Risk factors for nondisjunction of trisomy 21 // *Cytogenet. Genome Res.* – 2005. – **111**. – P. 273–280.
3. Pangalos C.G., Talbot C.C. Jr., Lewis J.G., Adelsberger P.A., Petersen M.B., Serre J.L., Rethore M.O., de Blois M.C., Parent P., Schinzel A.A. et al. DNA polymorphism analysis in families with recurrence of free trisomy 21 // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1992. – **51**. – P. 1015–1027.
 4. Frias S., Ramos S., Molina B., del Castillo V., Mayen D.G. Detection of mosaicism in lymphocytes of parents of free trisomy 21 offspring // *Mutat. Res.* – 2002. – **52**. – P. 25–37.
 5. Penrose L.S., Smith G.F. Down's anomaly. – Boston: Little, Brown & Co, 1966. – Chap 11.
 6. Priest J.H., Verhulst C., Sirkin S. Parental dermatoglyphics in Down's syndrome. A ten-year study // *J. Med. Genet.* – 1973. – **10**. – P. 328–332.
 7. Edwards J.H., Dent T., Guli E. Sporadic mongols with translocations // *Lancet.* – 1963. – **2**. – P. 902.
 8. Gianelli F., Hamerton J.L., Carter C.O. Cytogenetics of Down's syndrome (mongolism). 2. The frequency of interchange trisomy in patients born at maternal age less than 30 years // *Cytogenetics.* – 1965. – **4**. – P. 186.
 9. Hamerton J.L., Gianelli F., Polani P.E. Cytogenetics of Down's syndrome (mongolism). 1. Data on a consecutive series of patients referred for genetic counselling and diagnosis // *Cytogenetics.* – 1965. – **4**. – P. 171.
 10. Rao V.B., Kumari C.K., Sujatha M., Isaac G.S. Maternal reproductive history and the occurrence of Down's syndrome // *J. Indian Med. Assoc.* – 1997. – **95**. – P. 495–496.
 11. Mikkelsen M. A Danish survey of patients with Down's syndrome born to young mothers // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1970. – **171**. – P. 370–378.
 12. Harris D.J., Begleiter M.L., Chamberlin J., Hankins L., Magenis R.E. Parental trisomy 21 mosaicism // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1982. – **34**. – P. 125–133.
 13. Uchida I.A., Freeman V.C.P. Parental mosaicism // *Hum. Genet.* – 1985. – **70**. – P. 246–248.
 14. Zheng C.-J., Byers B. Oocyte selection: a new model for the maternal-age dependence of Down syndrome // *Hum. Genet.* – 1992. – **90**. – P. 1–6.
 15. Gardner R.J.M., Dockery H.E., Fitzgerald P.H., Parfitt R.G., Romain D.R., Scobie N., Shaw R.L., Tumewu P., Watt A.J. Mosaicism with a normal cell line and an autosomal structural rearrangement // *J. Med. Genet.* – 1994. – **31**. – P. 108–114.
 16. Bruyère H., Rupps R., Kuchinka B.D., Friedman J.M., Robinson W.P. Recurrent trisomy 21 in a couple with a child presenting trisomy 21 mosaicism and maternal uniparental disomy for chromosome 21 in the euploid cell line // *Amer. J. Med. Genet.* – 2000. – **94**. – P. 35–41.
 17. Robinson W.P., McFadden D.E., Stephenson M.D. The origin of abnormalities in recurrent aneuploidy/polyploidy // *Amer. J. Med. Genet.* – 2001. – **69**. – P. 1245–1254.

18. Kovaleva N.V., Shaffer L.G. Under-ascertainment of mosaic carriers of balanced homologous acrocentric translocations and isochromosomes // *Amer. J. Med. Genet.* — 2003. — **121A**. — P. 180–187.
19. Nielsen K., Kim G., Poulsen H., Mikkelsen M. Multiple recurrence of trisomy 21 Down syndrome // *Hum. Genet.* — 1988. — **78**. — P. 103–105.
20. Tseng L.-H., Chuang S.M., Lee T.-Y., Ko T.-M. Recurrent Down's syndrome due to maternal ovarian trisomy 21 mosaicism // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 1994. — **255**. — P. 213–216.
21. Cozzi J., Coun C.M., Harper J., Winston R.M.L., Rindl M., Farndon P.A., Delhanty J.D.A. A trisomic germ cell line and precocious chromatid segregation leads to recurrent trisomy 21 conception // *Hum. Genet.* — 1999. — **104**. — P. 23–28.
22. Ковалева Н.В. Об оценке распространенности гонадного хромосомного мозаицизма // *Мед. генетика.* — 2004. — **3**, № 9. — С. 432–434.
23. Давиденкова Е.Ф., Бутомо И.В., Ковалева Н.В. Изучение происхождения дополнительной хромосомы 21 в семьях детей с болезнью Дауна // *Генетика.* — 1988. — **24**, № 9. — С. 1671–1677.
24. Ковалева Н.В. Флуоресцентный полиморфизм коротких плеч акроцентрических хромосом человека // *Докл. АН УССР.* — 1983. — № 3. — С. 69–73.
25. Бутомо И.В., Ковалева Н.В. Структурные хромосомные перестройки и мозаицизм у родителей детей с болезнью Дауна // *Цитология и генетика.* — 1993. — **27**, № 1. — С. 87–91.
26. Uehara S., Yaegashi N., Maeda T., Hoshi N., Fujimoto S., Fujimori K., Yanagida K., Yamanaka M., Hirahara F., Yajima A. Risk of recurrence of fetal chromosomal aberrations: analysis of trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13, and 45, X in 1,076 Japanese mothers // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 1999. — **25**. — P. 373–379.
27. Ives E.J., Allderica P.W., Bridge P.J., Barrett I.J., Kalousek D.K., Connolly-Wilson M.J., Crowley M.R. A mosaic trisomy 21 woman with seven trisomy 21 and no cytogenetically normal pregnancies // *Amer. J. Hum. Genet.* — 1997. — **61**, Suppl. 4. — P. A128.
28. Richards B.W. Observation on mosaic parents of mongol propositi // *J. ment. Defic. Res.* — 1970. — **14**. — P. 342–346.
29. Richards B.W. Investigation of 142 mosaic mongols and mosaic parents of mongols; cytogenetic analysis and maternal age at birth // *J. ment. Defic. Res.* — 1974. — **18**. — P. 199–204.
30. Loesch D. Dermatoglyphic studies in the parents of trisomy 21 children. 1. Distribution of dermatoglyphic discriminants // *Hum. Hered.* — 1981. — **31**. — P. 201–207.
31. Schmidt R., Dar H., Nitowsky H.M. Dermatoglyphic and cytogenetic studies in parents of children with trisomy 21 // *Clin. Genet.* — 1981. — **20**. — P. 203–210.
32. Rodewald A., Bar M., Zankl M., Zankl H., Reicke S., Zang K.D. Dermatoglyphic studies in parents of children with trisomy 21: detection of hidden mosaicism and its role in genetic counseling // *Prog. Clin. Biol. Res.* — 1982. — **84**. — P. 371–384.
33. Kuo P.-L. Maternal trisomy 21 mosaicism and recurrent spontaneous abortion // *Fertil. Steril.* — 2002. — **78**. — P. 432–433.
34. Sachs E.S., Jahoda M.G.J., Los F.J., Pijpers L., Wladimiroff J.W. Trisomy 21 mosaicism in gonads with unexpectedly high recurrence risk // *Amer. J. Med. Genet.* — 1990. — **7**, Suppl. — P. 186–188.

Поступила 28.07.06