

## ОБЗОРНЫЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 575.224.23:57.017.642

### ТКАНЕСПЕЦИФИЧНЫЙ ПЛАЦЕНТАРНЫЙ МОЗАИЦИЗМ ПО АУТОСОМНЫМ ТРИСОМИЯМ У СПОНТАННЫХ АБОРТУСОВ ЧЕЛОВЕКА: МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

© 2001 г. И. Н. Лебедев, С. А. Назаренко

*Научно-исследовательский институт медицинской генетики*

*Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск 634050;*

*факс: (3822)22-37-44; e-mail: igorl@img.tsu.ru*

Поступила в редакцию 09.10.2000 г.

Анализ частот аутомсомных трисомий в экстраэмбриональных тканях человека при различной степени нарушения пренатального развития - от ограниченного плацентарного мозаицизма с относительно нормальным эмбриогенезом или задержкой внутриутробного развития до спонтанного прерывания беременности - демонстрирует черты тканеспецифичной компартиментализации клеточных линий с трисомиями по отдельным аутомсомам набора. Исследование механизмов и факторов, ответственных за формирование межтканевого хромосомного мозаицизма, является необходимым этапом в анализе разнообразных фенотипических эффектов хромосомных аномалий, вовлеченных в мозаичное состояние. В 1996 г. Д. Уолстенхолм (Wolstenholme J.), основываясь на информации о кариотипе клеток тканей внезародышевого и эмбрионального происхождения у развивающихся зародышей, выявляемом в ходе пренатальной диагностики хромосомных нарушений, предложил модель формирования ограниченного плацентарного мозаицизма по отдельным хромосомам набора, согласно которой распределение клеточных линий с аутомсомными трисомиями между экстраэмбриональными тканями может определяться соотношением мейотических и митотических мутаций, возникающих на ранних этапах развития эмбриона. Использование данной модели для анализа межтканевого хромосомного мозаицизма у спонтанных абортусов невозможно вследствие ограниченности информации о кариотипе клеток собственно эмбриональных тканей внутриутробно погибших зародышей. В настоящей работе мы предлагаем модель формирования тканеспецифичного хромосомного мозаицизма, построенную на основании сведений о кариотипе клеток исключительно экстраэмбриональных тканей, которая может быть применима для анализа вклада межтканевых различий по хромосомной конституции клеток в этиологию ранней внутриутробной смертности. Сравнительный анализ обеих моделей, с учетом экспериментальных данных, указывает на доминирующую роль мейотического нерасхождения хромосом в возникновении трисомий, ведущих к спонтанному прекращению эмбриогенеза. Рассмотрены и другие факторы, которые могут оказывать влияние на тканеспецифичное распределение хромосомных аномалий, - отличия в пролиферативной активности клеток, а также изменения миграции и характера компартиментализации клеток с нарушениями кариотипа.

Одним из основополагающих положений цитогенетики является представление о том, что кариотип всех клеток одного индивида является одинаковым. Вместе с тем это утверждение нельзя считать абсолютным, по крайней мере вследствие существования явления хромосомного мозаицизма, под которым понимается наличие у индивида, произошедшего из одной зиготы, двух или более клеточных линий с различными хромосомными наборами. Хромосомный мозаицизм может возникать на различных этапах онтогенеза, затрагивая или все ткани организма, или ограниченное их число. Одним из таких типов мозаицизма является ограниченный плацентарный мозаицизм (confined placental mosaicism - СРМ), при котором хромосомные аномалии обнаруживаются только в провизорных тканях зародыша - хо-

рионе или плаценте, в то время как кариотип клеток самого эмбриона является нормальным. Гипотеза о возможности ограничения хромосомно аномальных клеточных линий плацентарными тканями была предложена Уарбертон с соавт. [1], а позднее Калоусек и Дилл впервые описали два случая СРМ у плодов с внутриутробной задержкой развития [2].

Распространение и фенотипические эффекты СРМ в пренатальном периоде развития человека являются предметом многочисленных исследований [3-7]. Наличие хромосомной аномалии в плаценте может оказывать различное влияние на течение эмбриогенеза: от отсутствия заметного воздействия до задержки внутриутробного развития и гибели зародыша. Различия в фенотипичес-

ких эффектах СРМ зависят от типа хромосомной аномалии, ее распространения в различных экстраэмбриональных тканях, от количественного соотношения нормальных и аномальных клеточных клонов, а также от наличия или отсутствия однородительской дисомии по той или иной хромосоме в эмбриональных клетках и соответственно эффектов геномного импринтинга [8]. Известно, что в мозаичном состоянии могут быть различные типы хромосомных aberrаций. Однако наиболее часто при СРМ обнаруживается трисомия аутосом, ассоциированная с нормальной (эуплоидной) клеточной линией. Частота таких форм плацентарного мозаицизма, обнаруживаемых при проведении биопсии ворсин хориона в случаях пренатальной диагностики хромосомных аномалий у плода, составляет в среднем 1-2% [9]. До настоящего времени вопрос о плацентарном мозаицизме как факторе ранней эмбриональной летальности остается открытым, главным образом, вследствие ограниченности информации о кариотипе собственно эмбриональных тканей спонтанных абортусов. Вместе с тем результаты сравнительного цитогенетического анализа различных экстраэмбриональных тканей спонтанных абортусов указывают на то, что частота межтканевых различий по хромосомной конституции клеток может достигать достаточно высокого значения - порядка 15% [7, 10, 11]. Данное обстоятельство определяет актуальность исследований, направленных на поиск и анализ тех факторов, которые ответственны как за формирование тканеспецифичного мозаицизма, так и за различное фенотипическое проявление одной и той же хромосомной аномалии, вовлеченной в мозаичное состояние.

#### РАСПРОСТРАНЕНИЕ АУТОСОМНЫХ ТРИСОМИЙ В ЭКСТРАЭМБРИОНАЛЬНЫХ ТКАНЯХ СПОНТАННЫХ АБОРТУСОВ

Трисомия аутосом выявляется не менее чем в 4% случаев клинически распознаваемых беременностей [12]. В среднем около 50% нарушений кариотипа у спонтанных абортусов представлены аутосомными трисомиями [7, 13, 14]. Основным типом хромосомных аномалий, вовлеченных в СРМ, также являются трисомии аутосом [15].

Исследование цитогенетических причин спонтанного прерывания беременности с использованием традиционных методов анализа позволяет получить информацию о кариотипе только одного из двух типов экстраэмбриональных тканей зародыша - экстраэмбриональной мезодермы, исследуемой с помощью метода культуры тканей плодных оболочек [13], или цитотрофобласта ворсин хориона, исследуемого с помощью "прямого" метода анализа кариотипа [14]. Собственно эмбриональные ткани спонтанных абортусов, как правило, исследуются в меньшей степени. Та-

ким образом, заключение о кариотипе спонтанно абортированного эмбриона делается главным образом на основе анализа не эмбриональных, а плацентарных тканей, при этом априори предполагается наличие соответствия между кариотипами клеток плаценты и эмбриона. Однако в связи с тем, что к настоящему времени накапливается информация о специфическом влиянии аномальной хромосомной конституции плацентарных тканей на ход эмбрионального развития [3, 4], в том числе и при нормальном кариотипе собственно эмбриона, результаты цитогенетического анализа внезародышевых тканей не всегда могут однозначно свидетельствовать о кариотипе клеток плода. Данное обстоятельство, безусловно, затрудняет анализ СРМ у спонтанных абортусов. Однако некоторые заключения по этому вопросу могут быть сделаны из сравнительного анализа частот аутосомных трисомий, обнаруживаемых в различных внезародышевых тканях погибших эмбрионов (табл. 1). Результаты такого анализа позволяют выделить три группы аутосомных трисомий:

1) с преимущественной локализацией в цитотрофобласте (трисомии по хромосомам 3, 6, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 21 и 22);

2) с преимущественной локализацией в экстраэмбриональной мезодерме (трисомии по хромосомам 2 и 17);

3) с равномерным распределением между двумя указанными выше типами экстраэмбриональных тканей (трисомии по хромосомам 4, 5, 7, 8, 11 и 15).

Существенный интерес представляют именно первые две группы трисомии, обнаруживающие черты тканеспецифичного распространения анеуплоидных клеточных линий. Факторы, ответственные за неравномерное распределение аутосомных трисомий между различными экстраэмбриональными тканями спонтанных абортусов, заслуживают более тщательного рассмотрения.

Известно, что и при относительно нормальном развитии, ассоциированном с СРМ, прослеживаются признаки тканеспецифичной компарментализации отдельных аутосомных трисомий. Так, например, трисомии по хромосомам 2 и 8 наиболее часто обнаруживаются в экстраэмбриональной мезодерме, а по хромосоме 3 - в цитотрофобласте ворсин хориона [6]. Анализируя характер межтканевого распределения аутосомных трисомий у развивающихся зародышей, выявляемых в ходе пренатальной диагностики, Уолстенхолм предложил модель формирования СРМ, согласно которой локализация анеуплоидных клеток в том или ином типе внезародышевых тканей может определяться соотношением мейотических и митотических мутаций, ведущих к возникновению трисомии [6]. Данная модель была построена на

**Таблица 1.** Распределение аутосомных трисомий в экстраэмбриональных тканях спонтанных абортусов

Хромосома	Процент трисомий у спонтанных абортусов (число наблюдений*)		Число трисомий на 100000 беременностей**		Межтканевые отличия, ф-критерий, P
	цитотрофобласт	экстраэмбриональная мезодерма	цитотрофобласт	экстраэмбриональная мезодерма	
2	0.68 (9)	0.89 (60)	113	148	0.014
3	0.68 (9)	0.30 (20)	113	49	<0.001
4	0.83 (11)	0.71 (20)	139	119	0.180
5	0.08 (1)	0.07 (2)	13	12	0.658
6	0.53 (7)	0.21 (6)	88	36	<0.001
7	1.06 (14)	0.95 (64)	177	158	0.263
8	0.68 (9)	0.80 (54)	113	133	0.180
9	0.76 (10)	0.61 (41)	126	101	0.044
10	0.45 (6)	0.32 (9)	76	54	0.007
11	0.30 (4)	0.21 (6)	50	36	0.263
12	0.61 (8)	0.39 (11)	101	65	<0.001
13	2.50 (33)	1.11 (31)	416	184	<0.001
14	1.13 (15)	0.75 (21)	189	125	<0.001
15	1.89 (25)	2.00 (56)	315	333	0.653
16	8.62 (114)	6.92 (467)	1437	1153	0.007
17	0.08 (1)	0.25 (7)	13	42	<0.001
18	2.12 (28)	1.11 (31)	353	184	<0.001
20	1.21 (16)	0.57 (16)	202	95	<0.001
21	3.93 (52)	1.89 (53)	656	315	<0.001
22	5.90 (78)	2.58 (174)	983	430	<0.001
Число трисомий	450	1149/685***			
Число абортусов	1322	6749/2803***			

\* Использованы данные следующих исследований: [1, 7, 13, 14, 16-24].

\*\* Число трисомий приведено из расчета, что каждая шестая клинически распознаваемая беременность заканчивается спонтанным абортотом [6].

\*\*\* Из исследований [1, 17, 18] использованы данные только по трисомиям хромосом 2, 3, 7, 8, 9, 16 и 22.

основании имеющихся сведений о кариотипе клеток трех типов тканей продолжающих развитие зародышей: экстраэмбриональной мезодермы и цитотрофобласта хориона (с аутосомной трисомией в одной или в обеих тканях), а также собственно эмбриональных тканей (с нормальным хромосомным набором при СРМ). Недоступность информации о кариотипе клеток эмбрионального происхождения у спонтанных абортусов делает невозможным использование модели Уолстен-

холма для анализа вклада межтканевого хромосомного мозаицизма в этиологию ранней внутриутробной смертности. Ниже мы приводим собственную модель формирования тканеспецифичного распределения клеточных линий с аутосомными трисомиями, основанную на информации о кариотипе клеток исключительно внезародышевых тканей. Предлагаемая модель может быть применима к анализу межтканевого хромосомного мозаицизма и у спонтанных абортусов человека.

## ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТКАНЕСПЕЦИФИЧНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АУТОСОМНЫХ ТРИСОМИЙ

Возникновение мозаичного варианта хромосомного набора с нормальной и трисомной линиями клеток является следствием митотических мутаций на ранних этапах эмбрионального развития в отдельных группах клеток. При этом соотношение и распределение дисомных и трисомных клеток зависит от ряда факторов, в том числе и от того, является ли зигота хромосомно нормальной или трисомной (вследствие мейотического нерасхождения в гаметогенезе у одного из родителей).

1. Если зигота является хромосомно нормальной, то митотическое нерасхождение в ряде клеток на постзиготических этапах развития будет продуцировать два типа клеток с трисомным и моносомным хромосомными наборами. Поскольку клетки с моносомией аутосом, как правило, не жизнеспособны, то в дальнейшем в развивающемся организме будут присутствовать только два клеточных клона - один с нормальным хромосомным набором, второй - с трисомией по определенной аутосоме.

2. Если зигота является трисомной, то возникновение хромосомного мозаицизма может быть обусловлено митотическим нерасхождением или анафазным отставанием дополнительной хромосомы в ряде клеток на постзиготической стадии развития. Такой механизм, получивший название "коррекции трисомной зиготы" [8], также приводит к формированию двух типов клеточных клонов - с нормальной хромосомной конституцией и с аутосомной трисомией.

Что касается собственно СРМ, то для анализа наиболее вероятных путей его формирования существенное значение приобретает представление об основных этапах дифференцировки экстраэмбриональных тканей, характеризующихся следующей последовательностью событий. Клетки трофобласта, предшественника плаценты, впервые обособляются на 2-3-й день после оплодотворения и представлены наружным слоем клеток бластоцисты. Четыре бластомера на этой стадии развития мигрируют в полость бластоцисты и формируют внутреннюю клеточную массу, из которой впоследствии будет сформирован эмбрион, а также внезародышевые органы (амнион и желточный мешок) и некоторые экстраэмбриональные ткани (рис. 1). На стадии обособления трофобласта и внутренней клеточной массы (5-6-й день) начинается процесс имплантации бластоцисты в эндометрий матки. Успешность протекания имплантации обеспечивается различными типами клеток трофобласта, за появление и дифференцировку которых ответственна стволовая ли-

ния - цитотрофобласт. Плюрипотентные клетки цитотрофобласта существуют на протяжении всего периода пренатального развития и обеспечивают своевременную дифференцировку всех клеточных элементов хориона. На этапе имплантации трофобласт уже является двухслойным образованием: внутренний слой представлен цитотрофобластом, а наружный - многоядерным синцитиотрофобластом.

Дальнейшая дифференцировка трофобласта связана с формированием ворсин хориона. Первичные ворсины образуются вследствие выростов цитотрофобласта, покрытых синцитием. В дальнейшем эти выросты начинают ветвиться и формируют вторичные ворсины. Третичные или полностью дифференцированные ворсины хориона представляют собой уже трехслойную структуру с внутренней полостью, выстланной клетками экстраэмбриональной мезодермы. Экстраэмбриональная мезодерма формируется на 13-15-й день развития и является одной из производных эпибласта, дифференцирующегося как в собственно эмбриональные структуры, так и во внезародышевые ткани. Таким образом, хорион представляет собой орган, сформированный производными различных внезародышевых и эмбриональных детерминантов - трофобласта и эпибласта соответственно. Это делает хорион удобным объектом для изучения цитогенетических механизмов формирования плацентарного мозаицизма, поскольку информация о кариотипе клеток экстраэмбриональной мезодермы может быть получена с использованием метода культуры тканей [13], а о кариотипе клеток цитотрофобласта - с использованием "прямого" метода приготовления хромосомных препаратов из зародышевых оболочек [14].

Теоретически возможны восемь типов распределения двух различных клеточных линий между тремя тканями - цитотрофобластом, экстраэмбриональной мезодермой и собственно тканями эмбриона. Если одна из этих линий является хромосомно нормальной, а вторая - с аутосомной трисомией, то потенциально нарушение эмбрионального развития может быть связано с семью различными типами распределения анеуплоидных клеток (табл. 2). Эти распределения формируются в зависимости от стадии эмбрионального развития, на которой возникает митотическая мутация *de novo* либо происходит коррекция трисомии (рис. 2-4). Очевидно, что если возникновение второй клеточной линии произойдет до обособления трофобласта и внутренней клеточной массы, то в последующем хромосомный мозаицизм может быть зарегистрирован по крайней мере и в цитотрофобласте, и в экстраэмбриональной мезодерме, либо он будет генерализованным, т.е. затрагивающим как эмбриональные, так и внезародышевые ткани. Митотические мутации, которые

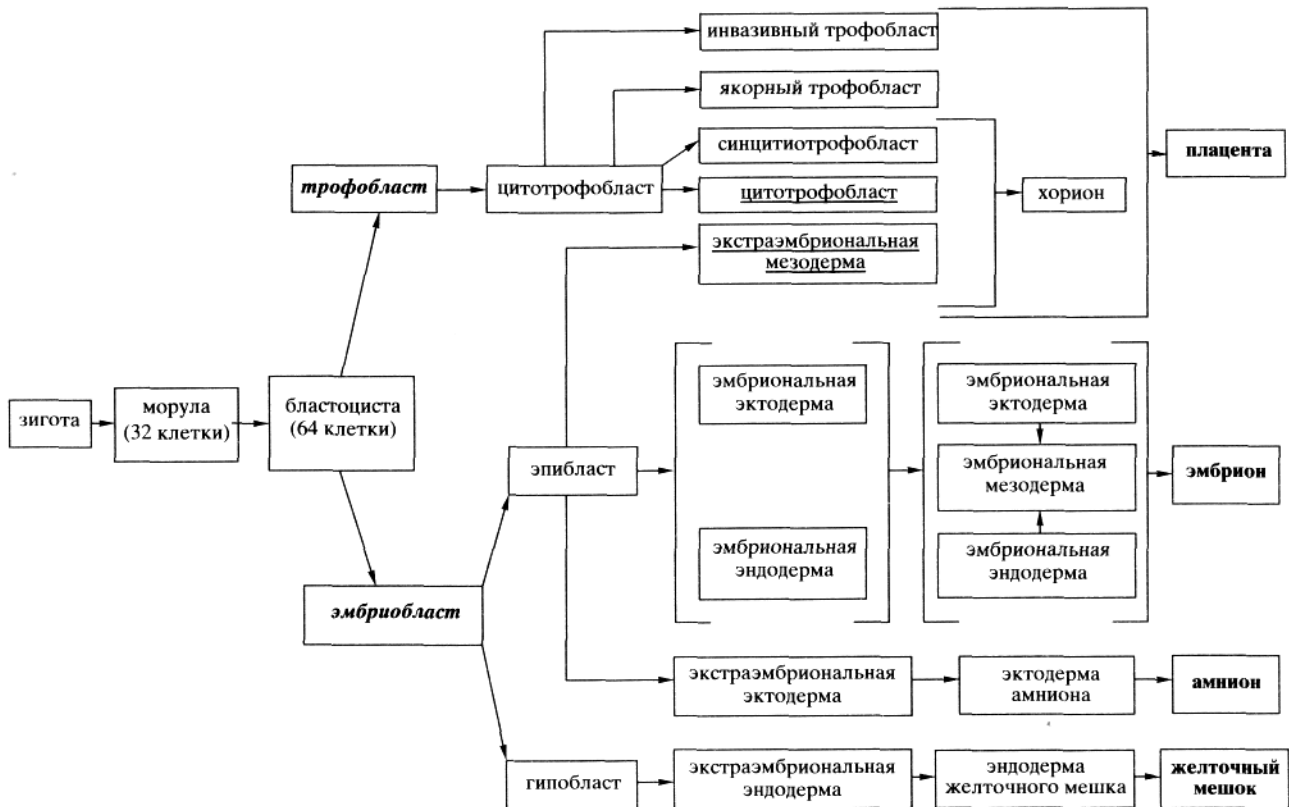


Рис. 1. Происхождение и дифференцировка эмбриональных и внезародышевых структур в раннем эмбриогенезе человека (по [25]).

будут возникать после обособления внутренней клеточной массы, приведут к тканеспецифичной локализации трисомных клеток - либо в эмбриональных, либо в экстраэмбриональных тканях. Однако в зависимости от того, будет ли формирование мозаицизма являться следствием коррекции трисомий в ряде хромосомно аномальных клеток или, напротив, дополнительная клеточная линия с трисомией возникнет *de novo*, характер межтканевого распределения трисомных клеточных клонов будет различаться. Следует допустить возможность неоднократной коррекции трисомии по одной и той же аутосоме независимо в различных внезародышевых и эмбриональных тканях, что будет приводить к мозаичному варианту кариотипа как минимум в двух типах тканей. Неоднократное митотическое нерасхождение *de novo* одной и той же пары гомологичных хромосом независимо в различных тканях, напротив, представляется маловероятным событием. Кроме того, представляется очевидным, что возникновение генерализованной трисомии (VI тип) может являться следствием либо мейотических мутаций, либо митотического нерасхождения в зиготе. Таким образом, характер распределения клеток с аутосомной трисомией в плацентарных тканях может в некоторой степени определяться типом клеточного деления (мейотическое или

митотическое), в котором происходит нерасхождение хромосом.

Вышеуказанный подход к рассмотрению механизмов формирования тканеспецифичного распределения аутосомных трисомий позволяет выделить следующие закономерности:

1. Наличие аутосомной трисомии только в цитотрофобласте и ее отсутствие в экстраэмбриональной мезодерме указывает на мейотическое происхождение мутации (подтипы 1.1, 1.2.1, 4.1; единственное исключение - 1.2.2).

2. Наличие аутосомной трисомии только в экстраэмбриональной мезодерме (при ее отсутствии в цитотрофобласте) свидетельствует о постзиготической митотической ошибке (типы II, V).

3. Присутствие аутосомной трисомии как в цитотрофобласте, так и в экстраэмбриональной мезодерме может являться следствием как мейотической, так и митотической ошибок (типы III, VI).

Важно отметить, что указанные закономерности справедливы как в случае наличия аутосомной трисомии в собственно эмбриональных тканях, так и при нормальном кариотипе эмбриона. Это обстоятельство позволяет оценить теоретически ожидаемый относительный вклад мейотических и митотических мутаций в этиологию трисомий даже в тех случаях, когда отсутствует информа-

**Таблица 2.** Классификация типов распределения клеток с аутомсомной трисомией в экстраэмбриональных и эмбриональных тканях человека

Тип и подтип распределения		Экстраэмбриональные ткани		Эмбриональные ткани
		цитотрофобласт	экстраэмбриональная мезодерма	
1. Ограниченный плацентарный мозаицизм I типа*	1.1	Полная трисомия	Нормальный кариотип	Нормальный кариотип
	1.2.1	Мозаичная трисомия	»	»
	1.2.2***			
2. Ограниченный плацентарный мозаицизм II типа**	2.1	Нормальный кариотип	Полная трисомия	»
	2.2	»	Мозаичная трисомия	»
3. Ограниченный плацентарный мозаицизм III типа*	3.1	Полная трисомия	Полная трисомия	»
	3.2	Мозаичная трисомия	»	»
	3.3	Полная трисомия	Мозаичная трисомия	»
	3.4	Мозаичная трисомия	»	»
4. Истинный эмбриональный мозаицизм (IV тип)**	4.1	Трисомия	Нормальный кариотип	Трисомия
5. Истинный эмбриональный мозаицизм (V тип)**	5.1	Нормальный кариотип	Трисомия	»
6. Генерализованная трисомия (VI тип)	6.1	Трисомия	»	»
7. Ограниченный эмбриональный мозаицизм (VII тип)*	7.1.1	Нормальный кариотип	Нормальный кариотип	»
	7.1.2***			

\* По [4].

\*\* По [26].

\*\*\* Подтипы хромосомного мозаицизма, различающиеся по механизмам формирования.

ция о хромосомном наборе клеток эмбриональных тканей, что особенно ценно при анализе происхождения трисомий у спонтанных абортусов.

Вероятность мейотического или митотического возникновения трисомий можно определить следующим образом:

$$P_{\text{мей}} = \left( \frac{A + C \times \frac{A}{A+B}}{A+B+C} \right) \times 100,$$

$$P_{\text{мит}} = \left( \frac{B + C \times \frac{B}{A+B}}{A+B+C} \right) \times 100,$$

где  $P_{\text{мей}}$  и  $P_{\text{мит}}$  - процент мейотических и митотических ошибок соответственно;  $A$ ,  $B$ ,  $C$  - число случаев с локализацией трисомий только в цитотрофобласте, только в мезодерме и в обеих экстраэмбриональных тканях соответственно.

Ожидаемое распределение трисомий между отдельными типами внезародышевых тканей определяется из системы уравнений

$$\begin{cases} A + C = X \\ B + C = Y, \end{cases}$$

где  $X$  - число аутомсомных трисомий, обнаруживаемых при анализе только цитотрофобласта;  $Y$  - число аутомсомных трисомий, обнаруживаемых при анализе только экстраэмбриональной мезодермы.

Принимая во внимание, что при анализе цитотрофобласта и экстраэмбриональной мезодермы обнаруживается различная частота трисомий по отдельным хромосомам (табл. 1), т.е.  $X/Y = k$ , можно допустить, что и  $A/B \approx k$ , тогда

$$B = \frac{Y}{1+k}; \quad C = Y - B; \quad A = X - C.$$

В табл. 3 представлено ожидаемое тканеспецифичное распределение аутомсомных трисомий у спонтанных абортусов в расчете на 100000 клинически распознаваемых беременностей, вычисленное исходя из вышеизложенных рассуждений.

Теоретически ожидаемый вклад мейотических и митотических ошибок, приводящих к возникновению трисомий у спонтанных абортусов,

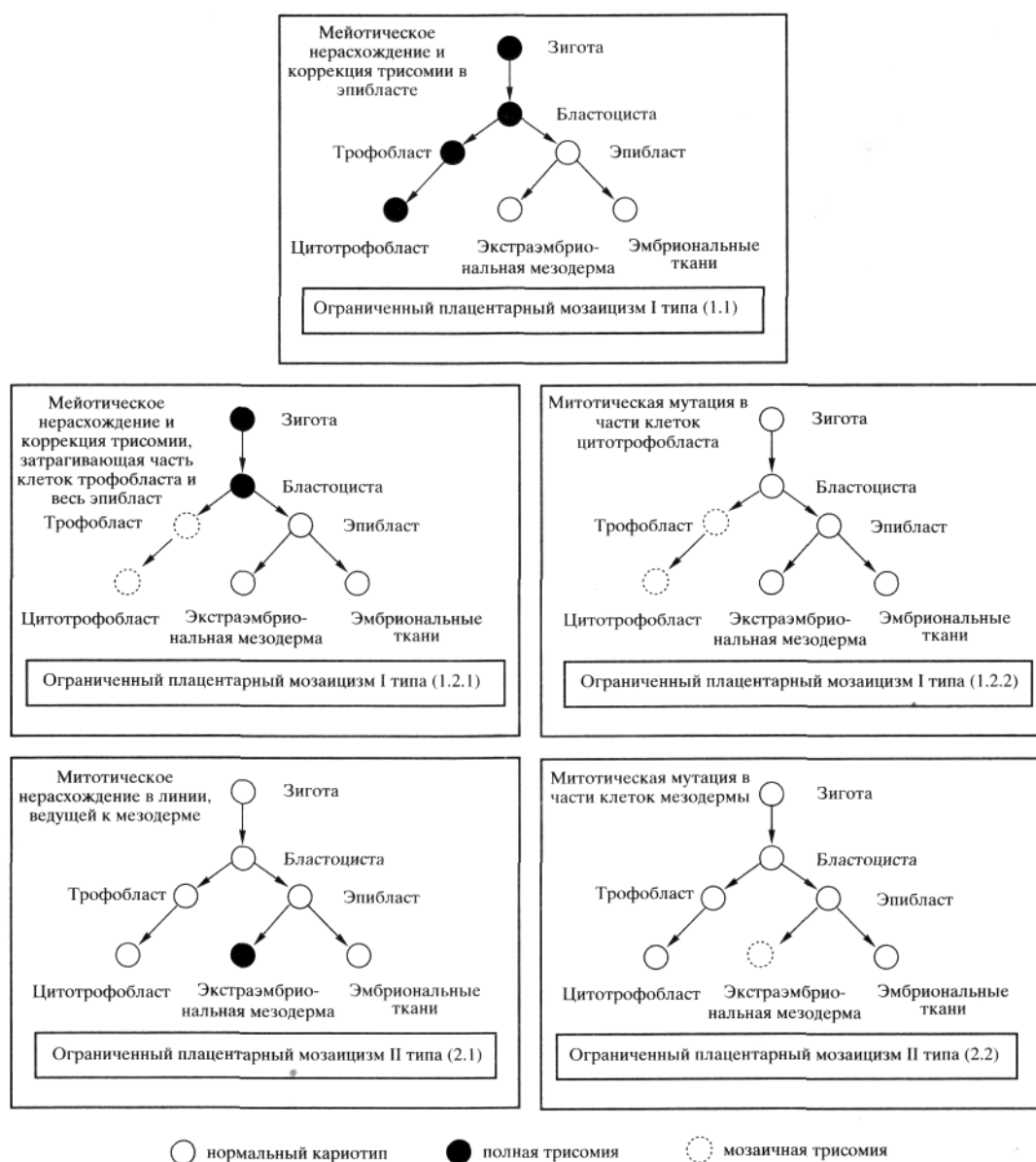


Рис. 2. Цитогенетические механизмы формирования ограниченного плацентарного мозаицизма I и II типов.

демонстрирует три возможных варианта соотношения типов мутаций (табл. 4):

1) с преобладанием мейотических ошибок (трисомии по хромосомам 3, 6, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 21 и 22);

2) с преобладанием митотических ошибок (трисомии по хромосомам 2 и 17);

3) с равновероятным вкладом мейотических и митотических мутаций (трисомии по хромосомам 4, 5, 7, 8, 11 и 15).

Очевидно, что эти варианты соответствуют выделенным ранее группам аутосомных трисомии с тканеспецифичной локализацией или равномерным распределением в экстраэмбриональных тканях. Вместе с тем необходимо отметить,

что доминирование того или иного типа хромосомного нерасхождения не обязательно будет приводить к тканеспецифичной локализации трисомных клеток, поскольку отсутствие информации о кариотипе клеток эмбриональных тканей не позволяет дифференцировать случаи СРМ III типа и генерализованной трисомии. Именно поэтому следует ожидать, что предлагаемая модель формирования тканеспецифичного хромосомного мозаицизма у спонтанных абортусов окажется справедливой только для тех аутосомных трисомии, частоты которых в экстраэмбриональных тканях различаются. Равномерное распределение хромосомных аномалий, в свою очередь, может являться следствием как

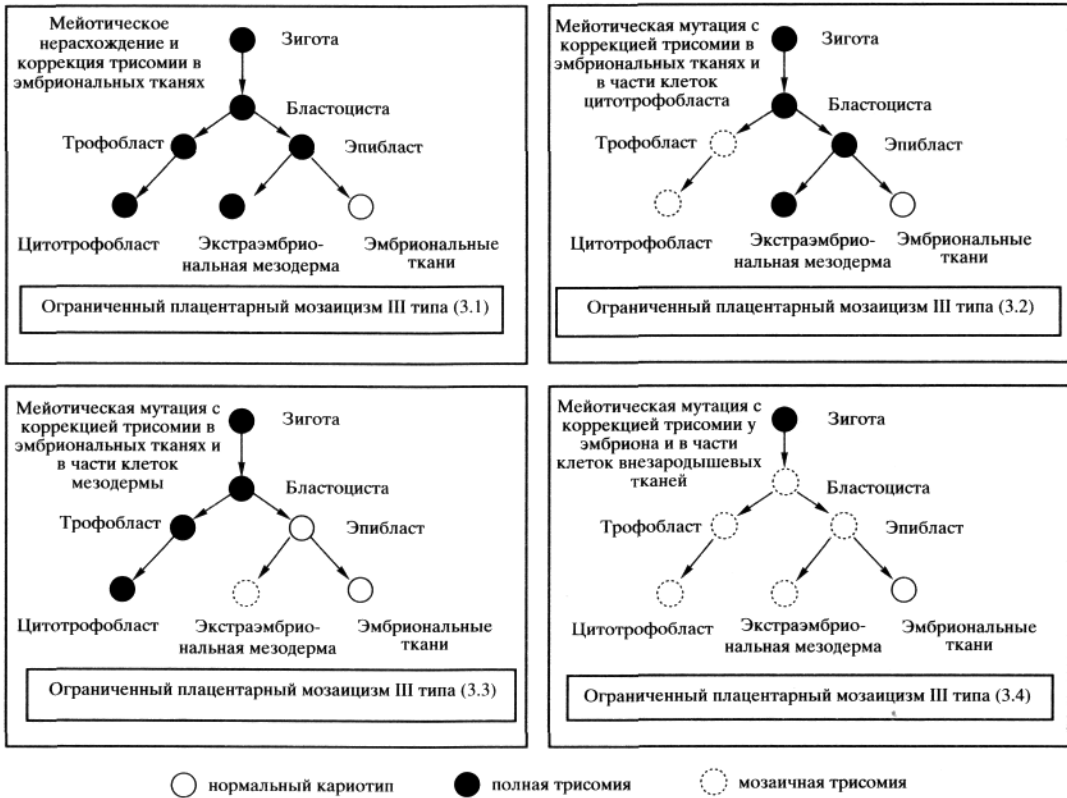


Рис. 3. Цитогенетические механизмы формирования ограниченного плацентарного мозаицизма III типа.

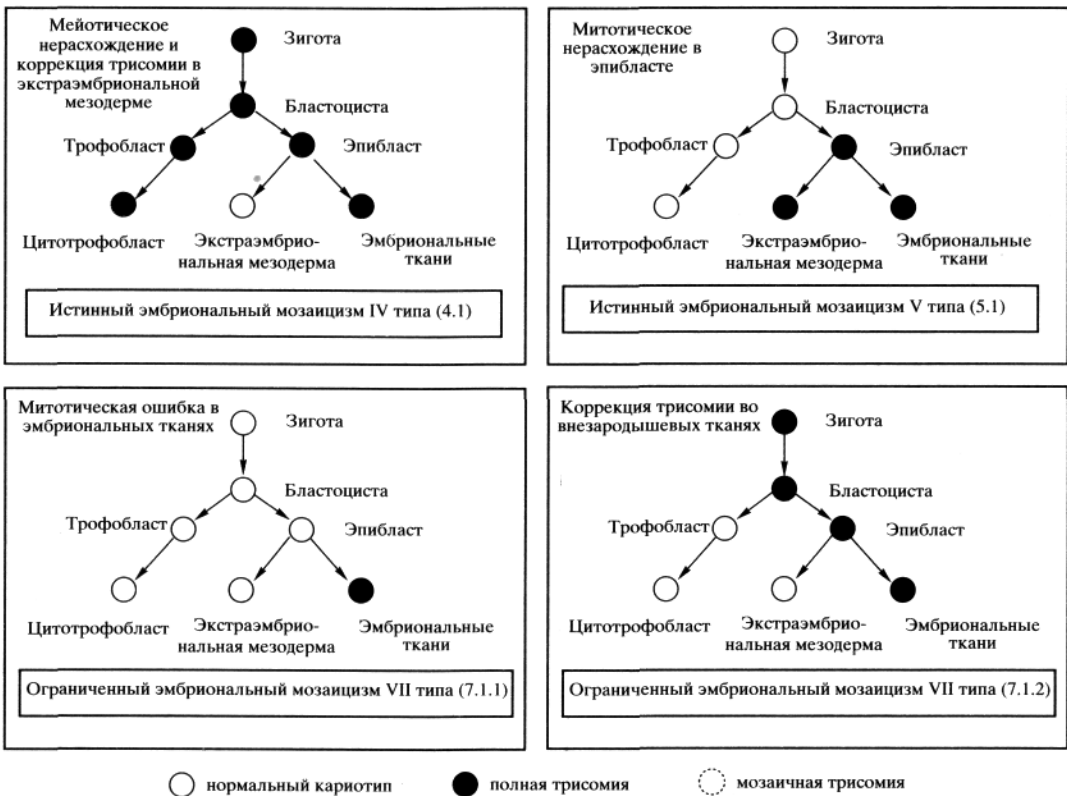


Рис. 4. Цитогенетические механизмы формирования истинного и ограниченного эмбрионального мозаицизма (IV, V и VII типы).



**Таблица 3.** Тканеспецифичное распределение аутосомных трисомии у спонтанных абортусов в расчете на 100000 клинически распознаваемых беременностей

Хромосома	Число трисомий, обнаруживаемых при анализе		Ожидаемое число трисомий		
	только цитотрофобласта (X)	только экстраэмбриональной мезодермы (Y)	только в цитотрофобласте (A)	только в экстраэмбриональной мезодерме (B)	в обоих типах экстраэмбриональных тканей (C)
2*	113	148	49	84	64
3*	113	49	79	15	34
4	139	119	75	55	64
5	13	12	7	6	6
6*	88	36	63	11	25
7	177	158	94	75	83
8	113	133	52	72	61
9*	126	101	70	45	56
10*	76	54	44	22	32
11	50	36	29	15	21
12*	101	65	61	26	40
13*	416	184	288	56	128
14*	189	125	114	50	75
15	315	333	153	171	162
16*	1437	1153	797	513	640
17*	13	42	3	32	10
18*	353	184	232	63	121
20*	202	95	137	30	65
21*	656	315	443	102	213
22*	983	430	684	131	299

\* Аутосомы, трисомии по которым в цитотрофобласте и экстраэмбриональной мезодерме у спонтанных абортусов обнаруживаются с различной частотой.

исключительно мейотических мутаций, так и митотического нерасхождения на ранних этапах развития.

### ПРОИСХОЖДЕНИЕ ТРИСОМИЙ И ХАРАКТЕР ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Возникновение геномной мутации при мейотическом или митотическом делении клеток в определенной степени детерминирует распределение аномальных клеточных линий между внезародышевыми и эмбриональными тканями, которое оказывает влияние на ход эмбрионального развития. Исследования особенностей фенотипического проявления СРМ показывают, что существуют значительные различия в протекании пренатального развития в зависимости от локализации трисомных клеток в плацентарных тканях. I тип плацентарного мозаицизма (при наличии трисомии только в цитотрофобласте) в наименьшей степени связан с нарушениями раз-

вития эмбриона и такие беременности, как правило, завершаются успешно. СРМ II типа (трисомия в мезодерме) оказывает более значительное влияние на ход эмбриогенеза и часто характеризуется внутриутробной задержкой развития плода. Наиболее драматическим образом на ходе эмбриогенеза сказывается присутствие аномалии в обоих типах экстраэмбриональных тканей (СРМ III типа), что ассоциировано с задержкой развития и высокой смертностью плодов [5, 15].

В связи с различным влиянием тканеспецифичной локализации трисомии на ход эмбрионального развития особый интерес вызывает исследование распределения хромосомных аномалий в плацентарных тканях спонтанных абортусов как один из возможных факторов, ассоциированных с ранней эмбриональной летальностью. Некоторая информация по этому вопросу могла бы быть получена из сравнительного анализа распространения трисомии у спонтанных абортусов и при СРМ с нормальным кариотипом клеток эм-

**Таблица 4.** Соотношение мейотических и митотических мутаций при различных типах нарушения пренатального развития человека

Хромосома	Соотношение мейотических и митотических мутаций, % (число наблюдений)				Соотношение средних взвешенных частот типов мутаций, % (число наблюдений)	
	спонтанные абортусы		ограниченный плацентарный или генерализованный мозаицизм, новорожденные		наблюдаемое	ожидаемое
	наблюдаемое	ожидаемое	наблюдаемое	ожидаемое <sup>[6]</sup>		
2	73/27 (25/9) <sup>[27, 28]</sup>	37/63	44/56 (4/5) <sup>[27]</sup>	19/81	59/41 (29/14)	28/72
3	0/100 (0/1) <sup>[27]</sup>	84/16		5/95	0/100 (0/1)	45/55
4	44/56 (4/5) <sup>[27]</sup>	58/42				
5	0/100	53/47				
6	100/0 (1/0) <sup>[27]</sup>	86/14				
7	63/37 (17/10) <sup>[27, 28]</sup>	56/44	70/30 (16/7) <sup>[27, 29]</sup>	13/87	66/34 (33/17)	34/66
8	95/5 (42/2) <sup>[27, 28, 30-32]</sup>	42/58	7/93 (1/14) <sup>[27, 31]</sup>	<5/>95	51/49 (43/16)	24/76
9	100/0 (2/0) <sup>[27]</sup>	61/39	100/0 (3/0) <sup>[27-33]</sup>	33/67	100/0 (5/0)	47/53
10	75/25 (9/3) <sup>[27]</sup>	67/33	0/100 (0/2) <sup>[27]</sup>		47/53 (29/15) <sup>[27-34]</sup>	
12	100/0 (3/0) <sup>[27]</sup>	70/30	57/43 (4/3) <sup>[27, 35]</sup>		79/21 (7/3)	
13	89/11 (48/6) <sup>[27, 36, 37]</sup>	84/16	100/0 (37/0) <sup>[27, 38]</sup>		94/6 (85/6)	
14	92/8 (11/1) <sup>[37]</sup>	70/30	100/0 (1/0) <sup>[27]</sup>		96/4 (12/1)	
15	91/9 (42/4) <sup>[27, 28]</sup>	47/53	26/74 (5/14) <sup>[27, 39, 40]</sup>	50/50 <sup>[40]</sup>	59/41 (47/18)	49/51
16	100/0 (84/0) <sup>[41, 3]</sup>	61/39	96/4 (22/1) <sup>[43]</sup>	87/13	98/2 (106/1)	74/26
17	100/0 (2/0) <sup>[27]</sup>	8/92	100/0 (1/0) <sup>[44]</sup>		100/0 (3/0)	
18	92/8 (58/5) <sup>[45]</sup>	79/21	92/8 (138/12) <sup>[27, 46]</sup>		90/10 (277/29) <sup>[27, 34, 45, 46]</sup>	
20	71/29 (5/2) <sup>[27]</sup>	82/18				
21	100/0 (5/0) <sup>[36]</sup>	82/18	95/5 (635/31) <sup>[37, 43, 47-49]</sup>		98/2 (640/31)	
22	100/0 (67/0) <sup>[28, 36, 50]</sup>	84/16	100/0 (5/0) <sup>[28]</sup>	66/33	100/0 (72/0)	75/25

Примечание. В квадратных скобках приводится ссылка на литературный источник.

бриональных тканей. Однако вследствие недоступности в большинстве случаев сведений о кариотипе клеток эмбриона при спонтанных абортах такой анализ затруднителен. Вместе с тем, если допустить, что характер распределения аутомных трисомий в определенной степени зависит от типа и стадии возникновения мутации, то сопоставление относительных частот мейотических и митотических ошибок позволяет провести это сравнение.

Основываясь на частоте различных типов СРМ, обнаруживаемых при биопсии ворсин хориона развивающихся зародышей, и соответствующих распределениях трисомных клеток между экстраэмбриональными тканями, Уолстенхолм предложил модель формирования СРМ для оценки теоретически ожидаемого соотношения мейотических и митотических мутаций, приводящих к возникновению трисомий по хромосомам 2, 3, 7, 8, 9, 16 и 22, наиболее часто вовлеченных в формирование СРМ [6]. Сравнение соотношения ошибок мейоза и митоза, предполагаемое предложенной нами моделью для спонтанных абортусов и моделью Уолстенхолма для СРМ у плодов с относительно нормальным внутриутробным развитием (табл. 4), обнаруживает следующие закономерности. Мейотические мутации, по всей видимости, в большей степени, чем ошибки митоза, ответственны за прекращение эмбрионального развития. По сравнению со случаями СРМ, частота мейотических ошибок, приводящих к спонтанным абортусам, ожидается более высокой для большинства сравниваемых хромосом. Более того, для аутом 3 и 9 вообще ожидается реципрокное изменение доминирующего типа мутаций: если возникновение СРМ с вовлечением данного аутом должно являться следствием преимущественно постзиготических ошибок митоза, то у спонтанных абортусов преобладающим механизмом формирования трисомий должна быть мейотическая мутация. Тенденция к увеличению частоты мейотического нерасхождения в группе спонтанных абортусов прослеживается и для хромосомы 2, в этиологии трисомий которой в обоих случаях предполагается преобладание митотических мутаций. Мейотическое нерасхождение и постзиготические мутации, приводящие к возникновению трисомий по хромосомам 7 и 8 у спонтанных абортусов, согласно предложенной модели, равновероятны, тем не менее доля ошибок мейоза и в этих случаях превышает соответствующий ожидаемый показатель при плацентарном мозаицизме. В этиологии трисомий по хромосомам 16 и 22, связанных как с СРМ, так и с эмбриональной смертностью, преобладающим типом мутаций также является мейотическое нерасхождение.

Вероятно, что отличия в последствиях мейотических и митотических ошибок могут быть обусловлены следующим обстоятельством. Мейоти-

ческое нерасхождение приводит к тому, что развитие организма начинается с трисомной зиготы, тогда как при митотических ошибках эмбриогенез запускается с нормального эуплоидного состояния оплодотворенной яйцеклетки. Возможно, что трисомия по указанным хромосомам в зиготе, бластомерах или в недифференцированных тканях определенным образом изменяет программу развития, что приводит в дальнейшем к остановке эмбриогенеза. Митотические мутации, возникающие на более поздних этапах дифференцировки, оказывают, по всей видимости, менее значительное воздействие на ход эмбриогенеза и совместимы с пренатальным развитием, особенно при формировании СРМ.

Другое объяснение различного фенотипического проявления митотических и мейотических мутаций может быть связано с явлением однополой дисомии и, соответственно, с возможными эффектами геномного импринтинга. Действительно, возникновение трисомий в группе клеток с нормальным хромосомным набором вследствие митотического нерасхождения будет приводить к формированию мозаичного варианта кариотипа с двумя клеточными линиями: одной - эуплоидной, второй - с аутомной трисомией. Аналогичный вариант кариотипа формируется и при мейотическом нерасхождении с последующей коррекцией трисомий в отдельных клеточных линиях. Однако в 1/3 части случаев коррекции трисомий появившаяся эуплоидная клеточная линия окажется псевдонормальной, имея в своем хромосомном наборе две гомологичные аутомы, унаследованные от одного из родителей [8]. В случае наличия в этих хромосомах импринтированных локусов, контролирующих ход раннего эмбриогенеза, можно ожидать возникновения различных форм патологии пренатального развития.

Предполагаемое наличие реципрокного изменения доминирующего типа мутаций по хромосомам 3 и 9 указывает на то, что в среднем мейотические и митотические ошибки, приводящие к возникновению соответствующих трисомий, должны быть равновероятны. Для остальных аутом, за исключением хромосом 2, 7 и 8, предполагается доминирование мейотических мутаций в этиологии трисомий.

#### ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ И НАБЛЮДАЕМЫЕ ЧАСТОТЫ МЕЙОТИЧЕСКИХ И МИТОТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ

Молекулярно-генетические исследования этиологии хромосомного нерасхождения позволяют оценить действительное соотношение мейотических и митотических мутаций, приводящих к возникновению трисомий у спонтанных абортусов и

при СРМ. Для большинства аутосом, вследствие низкой частоты соответствующих трисомий, еще не достаточно экспериментальных данных, чтобы проверить соответствие теоретических моделей реальной ситуации. Для некоторых хромосом этот анализ уже возможен (табл. 4).

*Трисомия 2.* Анализ распределения трисомий по этой хромосоме в различных экстраэмбриональных тканях как у спонтанных абортусов, так и при СРМ демонстрирует преобладание хромосомной аномалии в мезодерме. Предложенные модели предполагают, что это может быть обусловлено доминированием митотических ошибок в этиологии трисомий по хромосоме 2. Однако экспериментальные данные не подтверждают этого предположения. Более 70% трисомий, обнаруженных у спонтанных абортусов, являются следствием мейотического нерасхождения. Вместе с тем при СРМ, если митотические ошибки и не доминируют, они равновероятны с ошибками мейоза. Данное обстоятельство подтверждает высказанное предположение о том, что мейотические мутации оказывают более значительное воздействие на нарушение эмбрионального развития, чем постзиготические ошибки митоза. Несоответствие экспериментальных данных предложенным моделям указывает, вероятно, на существование других факторов, ответственных за преимущественную локализацию данной хромосомной аномалии в клетках экстраэмбриональной мезодермы. Выказано предположение, что, по крайней мере, одним из этих факторов может являться миграция и последующая компартиментализация трисомных бластомеров во внутренней клеточной массе [6].

*Трисомия 7.* В этиологии анеуплоидии по данной хромосоме прослеживается доминирование мутаций мейотического нерасхождения. Что касается спонтанных абортусов, то это соответствует предложенной модели. В случае же с СРМ, напротив, как и при трисомий по хромосоме 2, наблюдается несоответствие ожидаемому доминированию ошибок митоза.

*Трисомия 8.* Данная анеуплоидия представляет собой наиболее характерный пример влияния происхождения хромосомной аномалии на эмбриональное развитие. Трисомия по хромосоме 8 мейотического происхождения не совместима с нормальным развитием и приводит к спонтанному прерыванию беременности. Если же эта мутация возникает вследствие митотического нерасхождения хромосом, то она может быть совместима с пренатальным развитием и живорождением [31]. Интересно отметить, что большинство дифференцированных тканей человека толерантны к достаточно высокому уровню трисомий по хромосоме 8. Так, у новорожденных детей данная аномалия может быть отмечена в 100% лимфоци-

тов [27]. Более того, уровень трисомий 8 и при СРМ может быть достаточно высоким как в цитотрофобласте, так и в экстраэмбриональной мезодерме [51-53], однако случаи с наличием этой аномалии одновременно в двух типах внезародышевых тканей (СРМ III типа) пока не описаны. Предложен ряд гипотез, объясняющих такие эффекты трисомий по хромосоме 8 [27]. Одна из них предполагает, что данная анеуплоидия мейотического происхождения является одной из наиболее стабильных хромосомных аномалий и ее коррекция происходит сравнительно редко. Другая гипотеза предполагает, что негативное воздействие трисомий 8 на ход развития может быть более сильным, если она затрагивает рано дифференцирующиеся ткани, к которым относится и трофобласт. Это возможно только вследствие мейотического нерасхождения, которое ведет к наличию трисомий уже в зиготе. Предполагается, что наличие трисомий по хромосоме 8 может ингибировать ключевые этапы дифференцировки трофобласта. Очевидно, что если эта мутация возникнет на более поздних этапах развития, то ее эффекты будут не столь значительными. Важно отметить, что наблюдаемые отличия в соотношении мейотических и митотических мутаций в целом соответствуют предложенным теоретическим моделям. В большей степени это прослеживается для модели, описывающей формирование СРМ. Однако и для спонтанных абортусов, как уже обсуждалось выше, доминирование мутаций мейотического происхождения не противоречит равномерному распределению трисомий по хромосоме 8 между различными экстраэмбриональными тканями (табл. 1).

*Трисомия 15.* Экспериментальные данные по изучению этиологии нерасхождения хромосомы 15 указывают на то, что, по всей видимости, поведение этой хромосомы напоминает характер возникновения трисомий 8: мейотическое нерасхождение, как правило, ведет к спонтанному прерыванию беременности, а митотические ошибки - к формированию СРМ и продолжению внутриутробного развития.

*Трисомии 16 и 22.* В этиологии трисомий по этим аутосомам существенное значение принадлежит нерасхождению гомологичных хромосом в I делении мейоза у матери. Случаи митотических ошибок являются достаточно редким событием [43]. Мейотические мутации, с одной стороны, ответственны за спонтанное прерывание эмбриогенеза, а с другой - могут быть совместимыми с пренатальным развитием, если оказываются ограниченными экстраэмбриональными тканями. Доминирование мейотического происхождения трисомий по хромосомам 16 и 22 предполагают обе модели.

*Трисомии 13, 14, 18, 20 и 21.* В этиологии этих трисомий прослеживается доминирование мейотических нарушений, что соответствует теоретически ожидаемому соотношению обоих типов мутаций у спонтанных абортусов.

Таким образом, имеющиеся экспериментальные данные, так же как и теоретические модели, указывают на существование действительных различий между отдельными хромосомами набора по механизмам формирования, распределения и фенотипическим эффектам трисомий. По совокупности этих признаков все аутосомы можно подразделить по меньшей мере на две группы:

1) хромосомы с преобладанием мейотических ошибок в этиологии трисомий, приводящих как к спонтанному прерыванию беременности, так и совместимых с ее продолжением через формирование или без формирования СРМ. В первую очередь это трисомии хромосом 16 и 22, а также 7, 13, 14, 18 и 21;

2) хромосомы с равновероятным возникновением трисомий вследствие мейотических или митотических мутаций, при этом ошибки в гаметогенезе родителей приводят к последующей гибели зародыша, тогда как постзиготические соматические мутации могут быть совместимы с пренатальным развитием и даже живорождением, особенно при ограничении хромосомной аномалии экстраэмбриональными тканями. Это трисомии по хромосомам 8 и 15, а также в определенной степени и по хромосоме 2.

#### ДРУГИЕ ФАКТОРЫ, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА ТКАНЕСПЕЦИФИЧНУЮ ЛОКАЛИЗАЦИЮ ТРИСОМИЙ У СПОНТАННЫХ АБОРТУСОВ

Экспериментальные данные по изучению этиологии хромосомного нерасхождения подтверждают предложенную модель соотношения мейотических и митотических мутаций для большинства аутосом. Вместе с тем следует отметить, что стадия и механизм возникновения мутации не являются, по всей видимости, единственными факторами, которые могут оказывать влияние на распределение хромосомно аномальных клеточных клонов. К числу других факторов следует отнести существование возможных отличий в пролиферативной активности клеток с нормальным и aberrантным кариотипом, а также изменение процессов миграции и компартиментализации анеуплоидных клеток на начальных этапах эмбрионального развития.

Возможные изменения в пролиферативных свойствах трисомных клеток могут оказывать влияние на соотношение нормальных и аномальных клеточных клонов как *in vivo*, так и *in vitro*. Это обстоятельство имеет особенно существен-

ное значение при проведении цитогенетического анализа клеток экстраэмбриональной мезодермы, который, в отличие от "прямого анализа" цитотрофобласта, связан с необходимостью длительного культивирования тканей. Длительное культивирование тканей *in vitro* может создавать условия для изменения реального соотношения клеточных клонов, при этом клетки с хромосомными изменениями могут оказаться и вовсе не способными к пролиферации в культуре.

Хорошо известно, что эффективность цитогенетического анализа спонтанных абортусов никогда не достигает 100% [7, 13, 24]. Хромосомная конституция клеток, не способных к пролиферации в культуре, остается в этих случаях неустановленной. Ряд косвенных данных позволяет предположить существование связи между хромосомными аномалиями и пролиферативной активностью клеток. Так, в одном из исследований было отмечено возрастание частоты выявляемых редких аутосомных трисомий (по хромосомам 3,5, 6, 11, 12, 17) - от 0 до 5% при повышении эффективности цитогенетического анализа от 51 до 75% [54]. В работах, посвященных анализу причин дегенерации культур клеток амниотической жидкости при проведении пренатальной диагностики, последующее кариотипирование тканей плода также продемонстрировало повышенную частоту хромосомных aberrаций, и в первую очередь анеуплоидий - до 13% по сравнению с 1% данных аномалий, выявленных при успешном цитогенетическом анализе клеток амниотической жидкости [55]. В другой подобной работе частота хромосомных аномалий составила 19 и 4% соответственно [56].

Прямые экспериментальные доказательства изменения пролиферативной активности клеток с аутосомной трисомией пока немногочисленны. Так, в одном из исследований была обнаружена статистически значимая редукция экспрессии двух антигенов клеточной пролиферации - PCNA (Proliferation Cell Nuclear Antigen) и Ki67 в культурах клеток с аутосомными трисомиями, вызывающими раннюю эмбриональную летальность (трисомий по хромосомам 2, 15, 16 и 22). В то же время, трисомии по аутосомам 13, 18 и 21, совместимые с более длительным пренатальным развитием и живорождением, не демонстрировали подобной редукции [57].

Вышеуказанные данные позволяют сделать предположение о том, что частота хромосомных аномалий у плодов и спонтанных абортусов, определяемая с использованием метода культуры тканей, может объясниться пониженной частотой аутосомных трисомий, обнаруживаемых в экстраэмбриональной мезодерме, по сравнению с цитотрофобластом ворсин хориона, анализируе-

мого с помощью прямого метода исследования кариотипа (табл. 1). В перспективе решение данной проблемы может быть получено с использованием методов молекулярно-цитогенетического анализа (FISH, CGH) некультивированных клеток эмбрионов и плодов и в первую очередь тех, которые не способны к длительной пролиферации в культуре.

Среди других факторов, которые могут оказывать влияние на межтканевое распределение клеток с хромосомными аномалиями, следует отметить возможное изменение миграции и характера компартиментализации клеток с разными хромосомными наборами [6]. Эти процессы могут приводить к перераспределению клеточных линий между различными зародышевыми листками. Так, в экспериментах на млекопитающих было показано, что процессы миграции оказывают влияние на тканеспецифичное распределение, по крайней мере, тетраплоидных бластомеров, которые обнаруживают предпочтительную компартиментализацию в трофобласте [58, 59]. Митотическое нерасхождение в группе бластомеров, при условии сохранения тесной взаимосвязи между этими бластомерами, будет в дальнейшем продуцировать кластеры клеток с определенным хромосомным набором во внезародышевых тканях. Интерфазный FISH-анализ мозаичных плацент подтверждает это предположение, демонстрируя наличие таких кластеров с различным соотношением нормальных и аномальных клеточных клонов в различных участках одной и той же плаценты [60]. Очевидно, что использование современных молекулярно-цитогенетических подходов представляется наиболее перспективным направлением в исследовании также и плацентарного мозаицизма.

Несмотря на стохастический характер процессов миграции, именно они, как предполагает одна из гипотез [61], могут предопределять доминирование аутосомных трисомий в цитотрофобласте. Хорошо известно, что у млекопитающих только 3-4 бластомера 64-клеточной бластоцисты формируют внутреннюю клеточную массу, в то время как из остальной клеточной массы развивается трофобласт. Кроме того, существенная митотическая активность клеток стволовой линии трофобласта, по сравнению с митотической активностью клеток экстраэмбриональной мезодермы, также может вносить определенный вклад в формирование повышенной частоты хромосомных аномалий именно в цитотрофобласте [9]. Таким образом, можно заключить, что характер распределения клеточных линий между различными экстраэмбриональными тканями определяется сложным комплексом событий, происходящих на самых ранних этапах онтогенеза.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Warburton D., Yu C.Y., Kline J., Stein Z. Mosaic autosomal trisomy in cultures from spontaneous abortions // *Amer. J. Human Genet.* 1978. V. 30. № 6. P. 609-617.
2. Kalousek D.K., Dill F.J. Chromosomal mosaicism confined to the placenta in human conceptions // *Science.* 1983. V. 221. P. 665-667.
3. Delozier-Blanchet C.D. Cytogenetic anomalies and placental function // *Rev. Fran. Gynecol. Et d'Obstetr.* 1991. V. 86. № 12. P. 723-729.
4. Kalousek D.K. Current topic: confined placental mosaicism and intrauterine fetal development // *Placenta.* 1994. V. 15. P. 219-230.
5. Simoni G., Sirchia S.M. Confined placental mosaicism // *Prenatal Diagnosis.* 1994. V. 14. P. 1185-1189.
6. Wolstenholme J. Confined placental mosaicism for trisomies 2, 3, 7, 8, 9, 16 and 22: their incidence, likely origins and mechanisms for cell lineage compartmentalization // *Prenatal Diagnosis.* 1996. V. 16. P. 511-524.
7. Griffin D.K., Millie E.A., Redline R.W. et al. Cytogenetic analysis of spontaneous abortions: Comparison of techniques and assessment of the incidence of confined placental mosaicism // *Amer. J. Med. Genet.* 1997. V. 72. P. 297-301.
8. Kalousek D.K. Confined placental mosaicism and uniparental disomy // *Funct. and Develop. Morphol.* 1994. V. 4. № 2. P. 93-98.
9. Johnson A., Wapner R.J. Mosaicism: implication for postnatal outcome // *Curr. Opin. in Obstetr. and Gynecol.* 1997. V. 9. № 2. P. 126-135.
10. Kalousek D.K., Barrett I.J., Gartner A.B. Spontaneous abortions and confined placental mosaicism // *Human Genetics.* 1992. V. 88. P. 642-646.
11. Lombardi S.J., Dev V.G. Cytogenetic discrepancies in spontaneous abortions with direct and culture analysis of chorionic villi // *Amer. J. Obstetr. and Gynecol.* 1992. V. 170. P. 264.
12. Hassold T., Hunt P.A., Sherman S. Trisomy in humans: incidence, origin and etiology // *Curr. Opin. in Genet. and Develop.* 1993. V. 3. № 3. P. 398-403.
13. Hassold T., Chen N., Funkhouser J. et al. A Cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions // *Ann. Human Genet.* 1980. V. 44. № 2. P. 151-178.
14. Eiben B., Bartels I., Bahr-Porsch S. et al. Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage // *Amer. J. Human Genet.* 1990. V. 47. P. 656-663.
15. Lestou V.S., Kalousek D.K. Confined placental mosaicism and intrauterine fetal growth // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1998. V. 79. P. 223-226.
16. Takahara H., Ohama K., Fujiwara A. Cytogenetic study in early spontaneous abortions // *Hiroshima J. Med. Sci.* 1977. V. 26. № 4. P. 291-296.
17. Kajii T., Ferrier A., Niikawa N. et al. Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortions // *Human Genet.* 1980. V. 55. P. 87-98.
18. Meulenbroeck G.H.M., Geraedts J.P.M. Parental origin of chromosome abnormalities in spontaneous abortions // *Human Genet.* 1982. V. 62. P. 129-133.

19. Gueneri, S., Bettio, D., Simoni, G., et al., Prevalence and Distribution of Chromosome Abnormalities in a Sample of First Trimester Internal Abortions, *Hum. Reprod.*, 1987, vol. 2, no. 8, pp. 735-739.
20. Rehder, H., Coerdet, W., Eggert, R., et al., Is There a Correlation between Morphological and Cytogenetic Findings in Placental Tissue from Early Missed Abortions?, *Hum. Genet.*, 1989, vol. 82, no. 4, pp. 377-385.
21. Ohno, M., Maeda, T., and Matsunobi, A., A Cytogenetic Study of Spontaneous Abortions with Direct Analysis of Chorionic Villi, *Obstetr. Gynecol.*, 1991, vol. 77, pp. 394-398.
22. Minelli, E., Bucchi, C., Granata, P., et al., Cytogenetic Findings in Echographically Defined Blighted Ovum Abortions, *Ann. Genet.*, 1993, vol. 36, no. 2, pp. 107-110.
23. Be, C.R., Velasquez, P.M., and Youlton, R.R., A Cytogenetic Study in 609 Abortions, *Rev. Med. Chile*, 1997, vol. 125, pp. 317-322.
24. Brajenovic-Milic, B., Petrovic, O., Krasevic, M., et al., Chromosomal Abnormalities in Abnormal Human Pregnancies, *Fetal Diagnosis Therapy*, 1998, vol. 13, no. 3, pp. 187-191.
25. Crane, J.P. and Cheung, S.W., An Embryonic Model to Explain Cytogenetic Inconsistencies Observed in Chorionic Villus versus Fetal Tissue, *Prenatal Diagnosis*, 1988, vol. 8, no. 2, pp. 119-129.
26. Hahnemann, J.M. and Vejerslev, L.O., European Collaborative Research on Mosaicism in CVS (EUROCROMIC)—Fetal and Extrafetal Cell Lineages in 192 Gestations with CVS Mosaicism Involving Single Autosomal Trisomy, *Am. J. Med. Genet.*, 1997, vol. 70, pp. 179-187.
27. Robinson, W.P., Bernasconi, F., Lau, A., and McFadden, D.E., Frequency of Meiotic Trisomy Depends on Involved Chromosome and Mode of Ascertainment, *Am. J. Med. Genet.*, 1999, vol. 88, pp. 34-42.
28. Zaragoza, M.V., Millie, E., Redline, R.W., and Hassold, T.J., Studies of Nondisjunction in Trisomies 2, 7, 15, and 22: Does the Parental Origin of Trisomy Influence Placental Morphology?, *J. Med. Genet.*, 1998, vol. 35, pp. 925-931.
29. Kalousek, D.K., Langlois, S., Robison, W.P., et al, Trisomy 7 CVS Mosaicism: Pregnancy Outcome, Placental and DNA Analyses in 14 cases, *Am. J. Med. Genet.*, 1996, vol. 65, pp. 348-352.
30. De Brasi, D., Genuardi, M., D'Agostino, A., et al., Double Autosomal/Gonosomal Mosaic Aneuploidy: Study of Nondisjunction in Two Cases with Trisomy of Chromosome 8, *Hum. Genet.*, 1995, vol. 95, pp. 519-525.
31. James, R.S. and Jacobs, P.A., Molecular Studies of the Etiology of Trisomy 8 in Spontaneous Abortions and the Liveborn Population, *Hum. Genet.*, 1996, vol. 97, no. 3, pp. 283-286.
32. Karadima, G., Bugge, M., Nicolaidis, P., et al, Origin of Nondisjunction in Trisomy 8 and Trisomy 8 Mosaicism, *Eur. J. Hum. Genet.*, 1998, vol. 6, pp. 432-438.
33. Wilkinson, T.A., James, R.S., Crolla, J.A., et al., A Case of Maternal Uniparental Disomy of Chromosome 9 in Association with Confined Placental Mosaicism for Trisomy 9, *Prenatal Diagnosis*, 1996, vol. 16, no. 4, pp. 371-374.
34. Nicolaidis, P. and Petersen, M.B., Origin and Mechanisms of Nondisjunction in Human Autosomal Trisomies, *Hum. Reprod.*, 1998, vol. 13, no. 2, pp. 313-319.
35. Bischoff, F.Z., Zenger-Hain, J., Moses, D., et al., Mosaicism for Trisomy 12: Four Cases with Varying Outcomes, *Prenatal Diagnosis*, 1995, vol. 15, no. 11, pp. 1017-1026.
36. Hassold, T. and Takaesu, N., Analysis of Nondisjunction in Human Trisomic Spontaneous Abortions, *Progr. Clin. Biol. Res.*, 1989, vol. 311, pp. 115-134.
37. Zaragoza, M.V., Jacobs, P.A., James, R.S., et al., Nondisjunction of Human Acrocentric Chromosomes: Studies, *J. Med. Genet.*, 1987, vol. 24, pp. 725-732.
38. Hassold, T., Jacobs, P.A., Lepert, M., and Sheldon, M., Cytogenetic and Molecular Studies of Trisomy 13, *J. Med. Genet.*, 1987, vol. 24, pp. 725-732.
39. Cristian, S.L., Smith, A.C.M., Black, C., et al., Prenatal Diagnosis of Uniparental Disomy 15 Following Trisomy 15 Mosaicism, *Prenatal Diagnosis*, 1996, vol. 16, pp. 323-332.
40. Trisomy 15 CPM: Probable Origins, Pregnancy Outcome and Risk of Fetal UD: European Collaborative Research on Mosaicism in CVS, *Prenatal Diagnosis*, 1999, vol. 19, no. 1, pp. 29-35.
41. Hassold, T., Pettay, D., Freeman, S.D., et al, Molecular Studies of Nondisjunction in Trisomy 16, *J. Med. Genet.*, 1991, vol. 28, pp. 159-162.
42. Hassold, T., Merrill, M., Adkins, K., et al, Recombination and Maternal-Age Dependent Nondisjunction: Molecular Studies of Trisomy 16, *Am. J. Hum. Genet.*, 1995, vol. 57, pp. 867-874.
43. Robinson, W.P., Barrett, I.J., Bernard, L., et al, Meiotic Origin of Trisomy in Confined Placental Mosaicism Is Correlated with Presence of Fetal Uniparental Disomy, High Levels of Trisomy in Trophoblast and Increased Risk of Fetal Intrauterine Growth Restriction, *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, vol. 60, pp. 917-927.
44. Genuardi, M., Tozzi, C., Pomponi, M., et al. Mosaic Trisomy 17 in Amniocytes: Phenotypic Outcome, Tissue Distribution, and Uniparental Disomy Studies, *Eur. J. Hum. Genet.*, 1997, vol. 7, pp. 421-426.
45. Fisher, J.M., Harvey, J.F., Morton, N.E., and Jacobs, P.A., Trisomy 18: Studies of the Parent and Cell Division of Origin and the Effect of Aberrant Recombination on Nondisjunction, *Am. J. Hum. Genet.*, 1995, vol. 56, no. 3, pp. 669-675.
46. Bugge, M., Collins, A., Petersen, M.B., et al, Nondisjunction of Chromosome 18, *Hum. Mol. Genet.*, 1998, vol. 7, pp. 661-668.
47. Lamb, N.E., Freeman, S.B., Savage-Austin, A., et al, Susceptible Chiasmata Configurations of Chromosome 21 Predispose to Nondisjunction in Both Maternal Meiosis I and Meiosis II, *Nat. Genet.*, 1996, vol. 14, pp. 400-405.
48. Pangalos, C., Avramopoulos, D., Blouin, J., et al, Understanding Mechanism(s) of Mosaic Trisomy 21 by Using DNA Polymorphism Analysis, *Am. J. Hum. Genet.*, 1994, vol. 60, pp. 917-927.
49. Sherman, S.L., Takaesu, N., Freeman, S.B., et al, Trisomy 21: Association between Reduced Recombination and Nondisjunction, *Am. J. Hum. Genet.*, 1991, vol. 49, no. 3, pp. 608-620.
50. Bacino, C.A., Schreck, R., Fischel-Ghosdian, N., et al, Clinical and Molecular Studies in Full Trisomy 22: Further Delineation of the Phenotype and Review Literature, *Am. J. Med. Genet.*, 1995, vol. 56, pp. 359-365.
51. Wapner, R., Jackson, L., Davies, G., et al, Cytogenetic Discrepancies Found at Chorionic Villus Sampling, *Am. J. Hum. Genet.*, 1985, vol. 37, p. A122.
52. Ledbetter, D.H., Zachary, J.M., Simpson, J.L., et al, Cytogenetic Results from UK Collaborative Study on CVS, *Prenatal Diagnosis*, 1992, vol. 12, pp. 317-345.

53. *Wolstenholme, J., Rooney, D.E., and Davison, E.V.*, Confined Placental Mosaicism, IUGR and Adverse Pregnancy Outcome: A Controlled Retrospective UK Collaborative Study, *Prenatal Diagnosis*, 1994, vol. 14, pp. 345-361.
54. *Warburton, D. and Kinney, A.*, Chromosomal Differences in Susceptibility to Meiotic Aneuploidy, *Environ. Mol. Mutagen.*, 1996, vol. 28, no 3, pp. 237-247.
55. *Persutte, W.H. and Lenke, R.P.*, Failure of Amniotic-Fluid Cell Growth: Is It Related to Fetal Aneuploidy?, *Lancet*, 1995, vol. 345, pp. 96-97.
56. *Reid, R., Sepulveda, W., Kyle, P.M., and Davies, G.*, Amniotic Fluid Culture Failure: Clinical Significance and Association with Aneuploidy, *Obstetr. Gynecol.*, 1996, vol. 87, pp. 588-592.
57. *Miller, K., Metzke, V., Wang, R., et al.*, Proliferation Kinetics of Chorionic Villi in Chromosomally Normal and Abnormal Spontaneous Abortions Analyzed by Premature Chromosome Condensation and Northern Blot, *Ann. Genet.*, 1996, vol. 39, no. 3, pp. 159-167.
58. *James, R.M. and West, J.D.*, A Chimeric Animal Model for Confined Placental Mosaicism, *Hum. Genet.*, 1994, vol. 93, pp. 603-604.
59. *Everett, C.A. and West, J.D.*, Evidence for Selection Against Tetraploid Cells in Tetraploid Diploid Mouse Chimeras before the Late Blastocyst Stage, *Genet. Res.*, 1998, vol. 72, no. 3, pp. 225-228.
60. *Henderson, K.G., Shaw, T.E., Barren, I.J., et al.*, Distribution Mosaicism in Human Placentas, *Hum. Genet.*, 1996, vol. 97, pp. 650-654.
61. *Markert, C.L. and Fetters, R.M.*, Manufactured Hexaparental Mice Show That Adults Are Derived from Three Embryonic Cells, *Science*, 1978, vol. 202, pp. 56-58.