

А.С. Тиганов<sup>1</sup>, Ю.Б. Юров<sup>1</sup>, С.Г. Ворсанова<sup>1,2</sup>, И.Ю. Юров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

<sup>2</sup> Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

# Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней

*Последние достижения в области молекулярной медицины, медицинской генетики и нейробиологии позволили по-новому оценить процессы, происходящие в клетках головного мозга, а также обнаружить ранее не известные феномены, связанные с различными особенностями психики человека, и создать новое направление, возникшее на стыке геномики, психиатрии и нейробиологии, — геномику мозга. Использование современных молекулярных и клеточных технологий анализа генома в клетках головного мозга при широко распространенных и социально значимых психических заболеваниях (аутизм, шизофрения и болезнь Альцгеймера) показали, что геномная нестабильность представляет собой патогенетический механизм нарушения центральной нервной системы, а также играет роль в развитии головного мозга человека. Геномный (геномный) дисбаланс не только нарушает гомеостаз нервной клетки, приводя к ее гибели, но и является значимым биологическим маркером психических заболеваний, позволяющим определять геномные сети, изменения в которых приводят к дисфункции синапсов или нейродегенерации. В настоящем обзоре представлены основные достижения геномики мозга и возможные пути их использования в диагностической, клинической и терапевтической практике.*

**Ключевые слова:** анеуплоидия, аутизм, болезнь Альцгеймера, геномная нестабильность, нейродегенерация, психические заболевания, онтогенез, старение мозга, шизофрения.  
(Вестник РАМН. 2012; 9: 45–53).

45

## Введение

Непостоянство или нестабильность генома на уровне последовательности ДНК или хромосом — главная особенность наследственного аппарата всех живых организмов, включая человека. Генетическая изменчивость (нестабильность), затрагивающая геном половых клеток, наследуется в ряду поколений клеток и организмов, обеспечивает не только филогенетическое разнообразие генов и хромосом между видами в ходе эволюции, но также лежит в основе различных патологических процессов, нарушающих структуру и функции генома [1, 2]. Однако многие широко распростра-

ненные и социально значимые заболевания, например онкологические, иммунологические и многие генетические, в значительной степени обусловлены нарушениями генома, происходящими не в половых, а в соматических клетках на разных стадиях онтогенеза [3–5]. Нестабильность генома в онтогенезе проявляется в клетках разных тканей и органов, включая головной мозг. Наиболее частой формой приобретенных геномных изменений является, по-видимому, нестабильность хромосом (CIN, Chromosome instability), или анеуплоидия [4]. Анеуплоидия, или изменение числа хромосом в клетке, затрагивает одновременно сотни или тысячи генов и является наиболее злокачественной формой

A.S. Tiganov<sup>1</sup>, Y.B. Yurov<sup>1</sup>, S.G. Vorsanova<sup>1,2</sup>, I.Y. Yurov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Mental Health of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

<sup>2</sup>Institute of Pediatrics and Children Surgery, Moscow

## Genomic instability in the brain: etiology, pathogenesis and new biological markers of psychiatric disorders

*The latest advances in molecular medicine, medical genetics and neurobiology have provided for a new look at processes occurring in cells of the brain and have allowed to discover previously unknown phenomena associated with mental traits and to propose new biomedical direction which include genomics, psychiatry and neurobiology — brain genomics. The application of modern molecular and cellular technologies of genome analysis in the brain in common psychiatric disorders (autism, schizophrenia and Alzheimer's disease) has shown that genomic instability is a pathogenetic mechanism of central nervous system abnormalities and plays a role in the brain development. Genomic disbalance alters neural homeostasis leads to cell death and is an important biological marker of psychiatric disorders which determine genomic pathways. These alterations lead to synaptic disfunction and neurodegeneration. In the present review, the main advances of brain genomics and potential application in diagnostic, clinical and therapeutic practice.*

**Key words:** aneuploidy, Alzheimer's disease, autism, brain aging, genome, instability, neurodegeneration, ontogeny, prenatal development, psychiatric disorders, schizophrenia.

(Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012. 9: 45–53).

геномной нестабильности (GIN, Genome instability). У человека в клетках центральной нервной системы (ЦНС) анеуплоидия проявляется почти на все этапах внутриутробного развития, достигая самого высокого уровня в первом триместре пренатального развития [6–8]. После рождения уровень CIN в клетках головного мозга значительно снижается, по-видимому, за счет запрограммированной смерти аномальных клеток с хромосомными и геномными нарушениями. Это приводит, по крайней мере, к тройному уменьшению уровня нестабильности (анеуплоидии) в клетках ЦНС после рождения [6, 9–11]. Однако, сохраняясь благодаря ошибкам при клеточном (митотическом) делении и последующем отборе нормальных и пораженных (анеуплоидных) клеток, такая нестабильность может дать начало различным патологическим состояниям. В частности, CIN, проявляющаяся как соматически приобретенная анеуплоидия, связана с нарушениями пренатального развития, хромосомными синдромами, раком и заболеваниями мозга [3, 12–18]. Поэтому приобретенную геномную нестабильность, инициированную CIN/анеуплоидией, можно рассматривать, с одной стороны, как феномен, неразрывно связанный с развитием мозга, и с другой — как механизм, обуславливающий развитие патологии мозга в постнатальный период. Кроме того, связанные с GIN и CIN патологические изменения наблюдаются при старении человека и, предположительно, являются следствием нарушений сегрегации хромосом в ходе митоза на поздних этапах онтогенеза. Нельзя также исключить неблагоприятное влияние нестабильности генома в ходе онтогенеза, например из-за накопления мутаций в процессе репарации повреждений ДНК или аномальной репликации ДНК в ходе взрослого нейрогенеза в гиппокампе (гипотеза репликационного стресса), а также в результате пролиферативных процессов с вовлечением глиальных клеток [19–22]. Последнее, однако, остается предположением, требующим экспериментального подтверждения, потому что GIN, CIN и анеуплоидии наблюдаются в тканях головного мозга, которые состоят преимущественно из постмитотических неделящихся клеток. Недавно была предложена оригинальная гипотеза для разрешения этого парадоксального явления, рассматривающая возможные онтогенетические изменения генома в ходе старения мозга с учетом влияния GIN/CIN на клеточный гомеостаз [22, 23]. К сожалению, в настоящее время не существует общепринятых концепций и нейробиологических теорий относительно значения нестабильности соматического генома для психического здоровья или продолжительности жизни.

Тем не менее, известно, что вариации или нестабильность генома, проявляющиеся на хромосомном уровне (численные и структурные аномалии хромосом) являются наиболее частой генетической причиной нарушения психики [24–26]. В частности, по данным разных исследователей, подобные формы геномных вариаций связаны с 30–50% случаев умственной отсталости у детей, 1–10% — шизофрении, 5–40% — аутизма [5, 9, 27–29]. Известно, что патогенез такого распространенного и социально значимого заболевания, как болезнь Альцгеймера (БА), связан с субмикроскопическими вариациями на хромосомном уровне (дубликации гена белка-предшественника бета-амилоида) [18, 30, 31], а также анеуплоидизацией тканей центральной нервной системы [5, 27]. Более того, некоторые заболевания, которые рассматривают также в качестве молекулярных моделей нейродегенерации, представляют собой синдромы хромосомной нестабильности (например,

атаксия-телеангиэктазия, АТ) [18]. Это позволяет сделать вывод, что геномные вариации, в частности анеуплоидия, являются одним из наиболее значимых генетических факторов предрасположенности ко многим психическим и нейродегенеративным заболеваниям [25, 27].

Для того чтобы оценить современное состояние исследований в области нейробиологии и геномики, а также оценить возможную роль нестабильности генома в этиологии и патогенезе психических болезней, необходимо рассмотреть экспериментальные данные и существующие гипотезы о роли нестабильности генома человека в клетках головного мозга в норме и при нервной и психической патологии.

Цель настоящей работы заключается в рассмотрении результатов исследований, проведенных в экспериментальных и клинических подразделениях и лабораториях НЦПЗ РАМН, направленных на анализ нестабильности генома в клетках головного мозга в норме и при таких психических заболеваниях, как аутизм, шизофрения и болезнь Альцгеймера. Помимо этого в обзоре обсуждаются наиболее значимые исследования зарубежных авторов, работающих в этой области экспериментальной медицины — на стыке психиатрии, генетики и нейробиологии. Обсуждаются возможности цитогенетики и геномики мозга — нового научного направления, цель которого интегрировать знания о геноме на клеточном и молекулярном уровнях в норме и при патологии мозга, а также использовать их в контексте клинической, диагностической и терапевтической практики.

### ***Нестабильность соматического генома во время пренатального развития***

Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о необычно высоком уровне соматических геномных вариаций (СГВ) и нестабильности генома у эмбрионов человека. До 50–70% эмбрионов являются анеуплоидными, представляя, таким образом, случаи нестабильного генома в результате мейотического нерасхождения [4, 10, 32–35]. Однако подавляющее большинство анеуплоидных эмбрионов, вероятно, спонтанно абортируются на последующих стадиях развития [9, 23, 35]. Тем не менее, исследование преимплантационных эмбрионов, которые демонстрируют геномную нестабильность на следующих онтогенетических стадиях, выявляет почти во всех образцах возникновение анеуплоидии или хромосомных aberrаций, затрагивающих не менее 20–50% клеток [8, 32, 36]. Уровень соматической нестабильности, вероятно, уменьшается в ходе пренатального развития за счет селективного отбора в пользу нормальных диплоидных клеток [9, 22]. Экспериментальный анализ анеуплоидии в клетках спонтанных абортос и при некоторых болезнях мозга у детей подтверждает эти предположения [36, 37]. Другая особенность CIN во время ранних стадий онтогенеза — способность ограничиваться (определенной) тканью. Наглядным примером является хорошо известный феномен хромосомного мозаицизма, ограниченного плацентой, который, согласно данным пренатальной диагностики, идентифицируется приблизительно в 1–2% нормальных беременностей [38]. Другая подтвержденная причина тканеспецифичного хромосомного мозаицизма — ограничение анеуплоидии в развивающемся мозге [7]. Эмбриональные ткани яичника, вероятно, показывают также повышенные уровни анеуплоидии с вовлечением хромосомы 21 [33]. Кроме того, неслучайное тканеспецифичное распределение кариотипически аномальных клеток наблюдается при анеуплоидии, связанной с нали-

Таблица 1. Нестабильность хромосом (CIN) в период пренатального развития человека

Стадия развития	Ткань	Тип CIN	Нормальная вариация	Патологическое состояние	Ссылки
Преимплантационные эмбрионы	-	Анеуплоидии	+	+	[8, 32, 36]
	-	Анеуплоидии/ структурные аномалии	+	?	[8]
Зародыши на 7–12-й нед беременности	Ворсины хориона	Анеуплоидии	+	-	[7]
	Мозг	Анеуплоидии	+	?	[6, 7]
	Кожа	Анеуплоидии	+	-	[7]
	Ткань яичника	Анеуплоидии	+	-	[33]
Спонтанные аборт (беременность 7–15 нед)	Ворсины хориона	Хромосомный мозаицизм (анеуплоидии)	-	+	[36]
Пренатальной диагноз (беременность ~7–12 нед) (хориоцентез)	Ворсины хориона Плацента	Хромосомный мозаицизм (анеуплоидии)	+	-	[38, 40]
Пренатальная диагностика на 20-й нед беременности	14 различных тканей	Производные хромосомы (маркерные хромосомы)	-	+	[39]

чем дополнительных маркерных хромосом [39]. В табл. 1 суммированы последние данные по вариациям CIN в ходе развития человека. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что множество CIN-связанных процессов действительно происходят в зародышах человека и предполагают определенную роль СВГ в пренатальном развитии. CIN, проявляющаяся как анеуплоидия, вероятно, воздействует на нормальное формирование плаценты у человека [40]. Что касается других типов развития CIN и анеуплоидий, то их роль может быть установлена в сравнении с СВГ, наблюдаемыми после рождения.

#### **Соматические геномные вариации во время постнатальной жизни: поздний онтогенез и болезни старения**

Сравнение уровня анеуплоидий в нормальном развивающемся (эмбриональном) и взрослом мозге показывает трехкратное сокращение числа аномальных клеток после рождения [7, 41]. В то же время исследования анеуплоидии в нормальном мозге в постнатальный период жизни не выявили значительных межиндивидуальных вариаций в уровне мозаичной анеуплоидии и CIN в ходе онтогенеза [23]. Однако наличие онтогенетических вариаций генома удалось обнаружить в случае заболеваний, связанных с ускоренным или патологическим старением [22, 23]. В настоящее время существует более 30 болезней, которые прямо или косвенно связаны с GIN, CIN и старением. Однако только немногие из них были оценены в свете вариаций генома, проявляющихся как GIN или CIN. Среди них такие моногенные CIN-синдромы, как атаксия-телеангиэктазия, болезнь Альцгеймера и синдром Дауна (трисомия хромосомы 21) [27, 33, 42, 43]. Обнаружено, что возрастание уровня анеуплоидии в онтогенезе, по-видимому, характерно для болезней, ассоциированных с преждевременным старением (например, АТ) [18, 41], но также наблюдается и в малигнизированных тканях [3, 44]. В табл. 2 суммированы естественные вариации генома при нормальном старении и заболеваниях, связанных с аномальным старением.

Очевидно, что независимо от стадии онтогенеза рост GIN и CIN вызывает фенотипы старения (см. табл. 2). Однако онтогенетические вариации генома при старении более очевидны в исследованиях нормально стареющих клеток и тканей [45–51]. GIN и CIN (анеуплоидии) вызывают широкий спектр болезней и в детстве, и в зрелом возрасте [5, 10, 15, 24]. Помимо этого описаны некоторые специфические проявления GIN/CIN, такие как

унипарентальная дисомия при ограниченном плацентой мозаицизме [52], а также случаи хромосомного мозаицизма низкого уровня у детей и взрослых [4–5, 7]. Это, по-видимому, предполагает, что «GIN'n'CIN»-гипотеза старения мозга человека [22] также справедлива и для других тканей в организме человека. Таким образом, можно отметить следующие особенности онтогенетических геномных вариаций в норме, установленных для GIN, CIN или анеуплоидий:

1) СВГ достигает самого высокого уровня во время раннего внутриутробного развития, когда GIN/CIN проявляются в виде возрастания частоты анеуплоидии;

2) после рождения в мозге наблюдается 3-кратная редукция анеуплоидных клеток в результате апоптоза;

3) частота анеуплоидии и других форм СВГ, по-видимому, может возрастать в позднем онтогенезе при старении мозга. Это, очевидно, соответствует данным по СВГ в различных тканях человека, рассматривающим СВГ как главные генетические причины старения [19, 22]. Однако неясно, как постмитотические и, следовательно, неделяющиеся клетки мозга, в первую очередь нейроны, становятся анеуплоидными в ходе онтогенеза посредством механизма митотического деления [22, 23]. Тем не менее, данные и наличие синтеза и репликации ДНК в нейронах головного мозга позволяют предположить присутствие митотически активных клеток в мозге человека [53–55]. Теоретически появление анеуплоидных клеток в мозге можно объяснить как результат взрослого нейрогенеза или глиогенеза [56]. Кроме того, показано, что генные мутации, связанные с ранним началом БА, могут приводить к нарушению митотической хромосомной сегрегации и анеуплоидии [30, 31]. Чтобы экспериментально попытаться решить этот парадокс, были проведены молекулярно-цитогенетические исследования анеуплоидии в мозге при БА [57]. Результаты этой работы позволили предложить модель, при которой накопление GIN и CIN из-за аномального митотического поведения клеток мозга во время пренатального развития и раннего детства привело к возникновению анеуплоидных по хромосоме 21 клеток и проявлению болезни в позднем онтогенезе [22, 57]. Эта модель вполне согласуется с результатами генетических исследований, выполненных на клетках мозга лабораторных мышей с мутациями гена пресенилина-1, моделирующих моногенную форму БА [30]. Сходный феномен увеличения CIN, вероятно, лежит в основе патогенеза другого нейродегенеративного заболевания — АТ, которое является

**Таблица 2.** Геномная и хромосомная нестабильность (SGV), связанная с нормальным старением человека и болезнями старения

Состояние	Типы тканей/клеток	Особенности нестабильности хромосом	Ссылки
<b>Естественные геномные вариации во время нормального старения</b>			
Нормальное старение	Лимфоциты крови	Хромосома X: 1,5–2,5%* и 4,5–7,3%** Аутосомы: 1,2%* и 1–2%**	[19, 20, 45–50]
	Фибробласты кожи	2,2* и 4,4%**	[46]
	Мозг	0,3–0,9%* и 1,4–3%** (никакие специальные исследования стареющего мозга пока не доступны)	[6, 9, 11, 16, 18, 22, 23]
<b>Анеуплоидии и ассоциированные с анеуплоидиями болезни старения</b>			
Анеуплоидии	Анеуплоидные клеточные линии	Анеуплоидные клетки демонстрируют фенотипы старения	[51]
Синдром Дауна (трисомия 21)	Лимфоциты крови (другие ткани редко анализируются)	100% (?) клеток с дополнительной хромосомой 21 вызывают фенотип ускоренного старения	[17, 21, 42, 49, 50]
Атаксия-телеангиэктазия	Мозг	Анеуплоидии и разрывы хромосом, приводящие к дополнительным перестройкам хромосом (частичные анеуплоидии), определяют деградацию мозжечка и затрагивают до 40% клеток	[18, 41]
AD	Мозг	Анеуплоидии хромосомы 21 поражают 6–15% клеток мозга	[18]
	Пресенилин-1 — видоизмененные клетки человека	Приобретенное нарушение сегрегации хромосом вызывает анеуплоидии, связанные с аномальным функционированием пресенилина-1	[30]
	Трансгенные мыши и трансфектные клетки человека	Ген амилоидного белка-предшественника (APP) вызывает нарушение сегрегации хромосом и анеуплоидии	[31]
Раковые образования	Почти все типы злокачественных тканей/клеток	Анеуплоидии свойственны почти всем злокачественным опухолям; анеуплоидные клетки показывают фенотип старения	[3–5, 21, 27, 44]

*Примечание.* \* — индивидуумы среднего возраста, \*\* — пожилые индивидуумы.

48

также ярким примером болезней хромосомной нестабильности, развивающейся на ранних этапах онтогенеза [18, 41]. При АТ геномная и хромосомная нестабильность (GIN/CIN) проявляется в детстве и характеризуется патогенной формой CIN с вовлечением нескольких генонасыщенных хромосом, включая хромосомы 7, 14 и X [41]. Однако нужно иметь в виду, что GIN и CIN в мозге при болезнях старения невозможно оценить в динамике, и их проявление оценивается в аутопсийных образцах тканей мозга разных индивидуумов. Поэтому для предшествующих онтогенетических периодов данные о вариациях генома практически недоступны. Для того чтобы получить интегрированное представление о соматических вариациях генома в процессе онтогенеза и их возможной роли в развитии нервных и психических болезней, можно проанализировать имеющиеся данные о возможном происхождении геномных вариаций (соматических, зародышевых или искусственных) и их связи с фенотипами старения в норме и при патологии мозга.

**Онтогенетические вариации генома: параллели филогенеза-онтогенеза и обновленная «GIN'n'CIN»-гипотеза**

Геном человека, по-видимому, подвержен динамическим вариациям во время онтогенеза [23]. Термин «динамический геном» введен для описания процесса перемещения мобильных генетических элементов, изменяющих количество ДНК в геноме растений и животных. Обнаруженный более 50 лет назад этот феномен использовался для объяснения многочисленных генетических процессов, включая вариации генома во время филогенеза [58]. Современные концепции в исследовании генома позволяют экстраполировать принципы филогеномики к СГВ [59–62]. Если филогенетические прин-

ципы применимы к клеточным популяциям и геномам, то «дарвинский, или естественный отбор» на клеточном уровне, вероятно, существует в популяциях клеток при заболеваниях мозга и злокачественных опухолях, а также и при нормальном развитии и старении [59, 62]. По-видимому, возникновение и последующая редукция (элиминация) аномальных клеток с анеуплоидией или CIN/GIN служат защитным механизмом во время пренатального и раннего постнатального периода развития в ходе активной пролиферации клеток и образования тканей и органов. Неполная элиминация жизнеспособности клеток с геномными вариациями, включая анеуплоидию, может приводить к патологическим состояниям, таким как хромосомные и онкологические болезни. В позднем онтогенезе, особенно при старении, наблюдается увеличение числа анеуплоидных клеток (CIN/GIN) из-за сбоя в механизмах элиминации аномальных клеток или из-за связанных со старением изменений в митотических механизмах в ходе пролиферации клеток. Старение тканей, состоящих преимущественно из постмитотических клеток, вероятно, может быть связано с изменениями геномной экспрессии (эпигенетическое репрограммирование) в нормальных клетках, а также в клетках с аномальным хромосомным набором, образованных на ранних стадиях онтогенеза. Итак, гипотетическая модель «динамического генома» в ходе онтогенеза человека заключается в следующем: СГВ в раннем пренатальном развитии мозга достигают максимального уровня. На более поздних онтогенетических стадиях развития мозга часть клеток с измененным геномом элиминируется в результате апоптоза; на более поздних онтогенетических стадиях вновь наблюдается рост СГВ, и это связано со старением (рис. 1) [22].

В настоящее время почти все исследования в области генетики и геномики человека оперируют со «средним

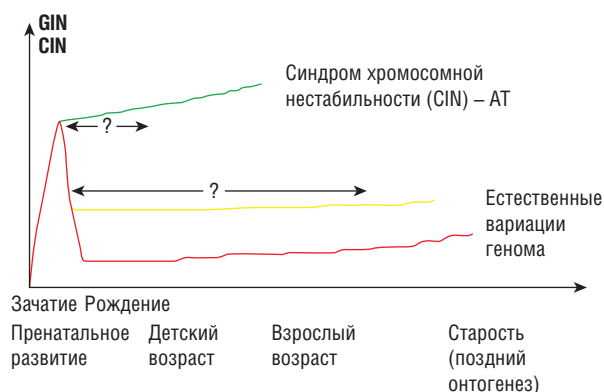
геномом клетки». Такой подход дает возможность определять геномные вариации между индивидуумами. Хотя применение таких технологий в геномных исследованиях неизбежно, СГВ не может быть адекватно описана методами анализа ДНК, выделенной из большого пула клеток. Намного меньше внимания обращено на такие явления, как онтогенетические вариации генома, которые невозможно оценить, изучая «средний геном клетки». Геномные исследования отдельных клеток более сложны, и их результаты намного труднее интерпретировать [63]. Будущее геномных исследований, вероятно, связано с биологией отдельной клетки, которая отвергает «концепцию усредненной клетки» и постулирует возможность непрерывного (структурного и функционального) изменения клеточного генома в популяциях клеток в ходе онтогенеза. Именно поэтому дальнейшие исследования генома были бы неполными без ориентации на его способность динамически изменяться в ходе онтогенеза.

### **Анеуплоидия в мозге при психических заболеваниях раннего, среднего и позднего возраста (аутизм, шизофрения, болезнь Альцгеймера)**

Разными группами исследователей было экспериментально доказано, что спонтанная или спорадическая анеуплоидия является источником межклеточной вариации генома клеток ЦНС в норме [15, 27, 64]. Воспроизводимые данные о «нормальном» (непатогенном) уровне спорадических хромосомных мутаций (анеуплоидии) позволили сравнить частоту вариаций хромосом в клетках мозга в норме и при психических и нейродегенеративных заболеваниях. В табл. 3 суммированы данные о хромосомной нестабильности и анеуплоидии, выявляемых в клетках крови и постмортальных тканей головного мозга, по данным молекулярно-цитогенетических исследований индивидуумов с различными заболеваниями ЦНС.

До проведения прямого изучения хромосом в клетках головного мозга при психических и нейродегенеративных заболеваниях было известно, что этиология многих болезней мозга может быть связана с различными типами геномных нарушений, включающих не только генные мутации, но также в значительном числе случаев и хромосомные аномалии. Анализ этих данных позволил нам сформулировать гипотезу о том, что не только этиология, а также и патогенез ряда психических заболеваний (аутизм, шизофрения, БА) может быть связан с особенностями проявлений генетических нарушений и нестабильности генома в клетках головного мозга [9].

Для экспериментальной проверки данной гипотезы нами была проведена серия молекулярно-цитогенетических исследований на клетках разных тканей, включая клетки аутопсийных образцов головного мозга, при аутизме, шизофрении, АТ и БА. В случае расстройств аутистического спектра были исследованы дети с недифференцированным аутизмом и синдромом Ретта (моногенное X-сцепленное доминантное наследственное заболевание известной этиологии, обусловленное мутациями гена *MECP2*). Было обнаружено, что синдром Ретта (летальный для плодов мужского пола) может наблюдаться у мальчиков только при условии мозаичной/регулярной анеуплоидии хромосомы X [13, 37, 54, 65–68]. При идиопатическом аутизме в 5% случаев наблюдались регулярные структурные и численные хромосомные аномалии [13], а в 16% — низкопроцентный мозаицизм, проявляющийся преимущественно в виде дополнительной хромосомы X при мужском кариотипе [14]. Примерно у половины детей с данным заболеванием



**Рис. 1.** Схематическое представление соматических геномных вариаций (СГВ), проявленных как GIN/CIN, изменяющихся во время онтогенеза из-за естественных вариаций генома и при болезнях старения: атаксии-телеангиэктазии (АТ) (синдром CIN) и болезни Альцгеймера (БА). Будучи повышенными в раннем пренатальном развитии GIN/CIN снижаются в течение следующих стадий онтогенеза, показывая, однако, небольшой всплеск в позднем онтогенезе. В случаях CIN-синдромов GIN/CIN, вероятно, сокращаются незначительно и демонстрируют высокие уровни после рождения, что проиллюстрировано исследованиями АТ мозга [17, 32]. Предполагают, что БА может быть связана с неполной элиминацией клеток, подверженных GIN/CIN, показывающих проанализированный после манифестации (поздний онтогенез) высокий уровень анеуплоидий хромосомы 21 в пораженном мозге [7, 17, 21]. Интервалы, отмеченные знаком вопроса, показывают онтогенетические периоды, которые не были изучены в контексте СГВ.

наблюдались хромосомные варианты (изменения морфологии хромосом без явных фенотипических последствий), которые косегрегировали по материнской линии вместе с различными нарушениями психики (не только аутистические черты), а в некоторых случаях и с хромосомной нестабильностью [61]. Исследования анеуплоидии в мозге больных детей с недифференцированным аутизмом показали статистически значимое (2–3-кратное) увеличение уровня анеуплоидии с участием хромосомы X в коре головного мозга при аутизме по сравнению с группой контроля [68]. Аутистические расстройства встречаются в четыре раза чаще у индивидуумов мужского пола по сравнению с женским полом. Мозаичная анеуплоидия с участием хромосомы X и наличие нервных клеток с предполагаемым кариотипом 47, XXU в мозге больных может помочь объяснить 4–5-кратное преобладание мальчиков среди детей, страдающих аутизмом. Межклеточные вариации генома в мозге при аутизме являются одним из возможных генетических факторов риска возникновения аутизма. Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что нестабильность соматического генома может негативно влиять на гомеостаз анеуплоидных нейронов и нарушать функционирование нейронной сети, играя, таким образом, значимую роль в патогенезе аутизма. Молекулярно-нейроцитогенетические исследования при шизофрении показали, что единичные случаи этого заболевания могут быть связаны с хромосомным мозаицизмом (анеуплоидия хромосом 1, 18 и X), выявляемым в клетках головного мозга. Было также обнаружено, что в клетках головного мозга при шизофрении повышен фоновый уровень спорадических хромосомных мутаций в виде анеуплоидии. Этот факт свидетельствует о том, что шизофрения, вероятно, может быть связана с хромо-

Таблица 3. Хромосомная нестабильность и анеуплоидия при психических и нейродегенеративных заболеваниях

Заболевание	Формы геномной/хромосомной нестабильности и анеуплоидии	Объект исследования	Ключевые ссылки
Недифференцированный аутизм	Мозаичная анеуплоидия хромосом 9, 15 и дополнительная хромосома X при мужском кариотипе (XXY); хромосомные аномалии, варианты, анеуплоидия гоносом в мозге.	Клетки крови. Клетки коры головного мозга	[13, 14, 25, 26, 37, 67, 68]
Синдром Ретта у мальчиков	Дисомия хромосомы X при мужском кариотипе (XXY)	Клетки крови и фибробластов кожи	[65, 66]
Атаксия-телеангиэктазия	Хромосомная нестабильность в виде анеуплоидии	Клетки головного мозга (кора головного мозга)	[18, 41, 69]
Атаксия-телеангиэктазия	Нестабильность хромосомы 14 (разрывы, образование дополнительных хромосом)	Клетки головного мозга (мозжечок)	[41]
Болезнь Альцгеймера	Мозаичная анеуплоидия хромосомы 21 (хромосомо-специфическая нестабильность)	Клетки головного мозга (кора головного мозга)	[18, 57, 70]
Шизофрения	Анеуплоидия половых хромосом	Клетки крови	[5, 9, 15, 17, 29]
Шизофрения	Мозаичная трисомия хромосом 1, 18 и X, а также повышенный уровень спонтанной анеуплоидии	Клетки головного мозга (кора головного мозга)	[12, 16]

сомной нестабильностью, специфически поражающей клетки ЦНС [12, 16].

Результаты этих исследований позволяют предположить существование определенных общих генетических механизмов, способствующих развитию аутизма и шизофрении, проявление которых на хромосомном уровне можно использовать как биологические маркеры заболевания [24–26].

В качестве одной из моделей нейродегенерации нами была предложена атаксия-телеангиэктазия, или синдром Луи-Бар, — тяжелое нейродегенеративное заболевание раннего возраста, связанное с мутациями в гене *ATM* и хромосомной нестабильностью [18, 41, 69]. Известно, что хромосомная нестабильность при АТ поражает преимущественно клетки иммунной системы. Причины прогрессирующей мозжечковой нейродегенерации у больных АТ и ее возможная связь с CIN в мозге до сих пор неизвестны. Ранее была выдвинута гипотеза о том, что CIN может специфически поражать нервные клетки в отделах мозга, подверженных нейродегенерации, то есть в мозжечке больных АТ [2]. Для экспериментальной проверки этой гипотезы был проведен молекулярно-цитогенетический анализ особенности CIN в клетках головного мозга больных с АТ (постмортальные образцы коры и мозжечка). Исследование хромосомных разрывов и анеуплоидии проведено с помощью многоцветовой интерфазной флуоресцентной гибридизации *in situ* (MFISH), интерфазного хромосомоспецифического многоцветового окрашивания (ICS-MCB), иммуно-FISH и биоинформатического анализа, как описано ранее [18, 41]. В мозге больных АТ, по сравнению с группой контроля, было выявлено 2–5-кратное увеличение уровня анеуплоидии в коре и мозжечке. Кроме того, было отмечено 5–20-кратное увеличение числа клеток со специфическими разрывами хромосомы 14 в нервных клетках мозжечка, в то время как в других отделах мозга хромосомные разрывы не наблюдались. Методом ICS-MCB было показано, что в клетках головного мозга при АТ выявляются специфические маркеры геномной нестабильности, связанные с нарушением процессов репарации ДНК, сегрегации хромосом и, по-видимому, апоптоза. В частности, в 5–15% клеток выявлялись случайные хромосомные разрывы в хромосомах 7, 14 и X. Аномальный анеуплоидный хромосомный набор и дополнительные хромосомы с разрывами наблюдались в 40–70% клеток только в мозжечке. Иммуно-FISH показал, что подавляющее большинство клеток (более

80%), в которых наблюдалась CIN, могут представлять собой незрелые клетки Пуркинье, которые являются основной мишенью нейродегенерации при АТ. Кроме того, высока вероятность, что они могут представлять собой также глиальные клетки, включая микроглию, которая является единственным иммунокомпетентным компарментом в ЦНС. Применение ICS-MCB позволило картировать рекуррентные точки разрыва интерфазных хромосом, связанные с мозжечковой нейродегенерацией при АТ в участках 7p14, 14q12, Xp22.1, Xp22.3. С помощью биоинформатических технологий (анализа геномных и эпигенетических баз данных) было показано, что на участке 14q12 расположены гены-кандидаты, которые, возможно, являются мишенями CIN при АТ — *FOXG1B* и *NOVA1*. Другие точки разрыва не содержат специфических генов-мишеней, однако они расположены в участках ломкости хромосом — *FRA7C*, *FRAXB* и *FRAXC*. Следовательно, ген АТ (*ATM*) может регулировать стабильность сайтов ломкости. Полученные данные свидетельствуют о том, что селективная мозаичная экспрессия CIN в мозжечке может являться основной причиной нейродегенерации при АТ. Применение комплекса молекулярно-цитогенетических и биоинформатических технологий позволяет проводить мониторинг геномной нестабильности и картирование генов-мишеней в нервных клетках головного мозга. Таким образом, АТ может рассматриваться в качестве адекватной генетической модели для выявления роли нестабильности генома в патогенезе других неврологических и нейродегенеративных заболеваний.

Генетические механизмы нейродегенерации при болезни Альцгеймера до настоящего времени неясны. Существуют две основные гипотезы гибели нервных клеток головного мозга при БА: нарушение клеточного цикла и митотическое нерасхождение хромосом [56, 57]. Первая основана на данных по инициации клеточного цикла и аномальной репликации ДНК в дифференцированных нейронах, приводящей к их полиплоидизации и гибели на стадии G2/M клеточного цикла. Вторая рассматривает аномалии митоза (нерасхождение хромосом) и анеуплоидию как основную причину аномального старения и гибели нервных клеток. Обе эти гипотезы основаны на предположении о существовании генетической или геномной нестабильности в клетках ЦНС и нуждаются в экспериментальной проверке. Проведенное исследование геномной нестабильности (анеуплоидии и аномальной репликации

ДНК) в клетках мозга при БА выявило достоверное увеличение числа генетически аномальных нейронов с дополнительной хромосомой 21, то есть анеуплоидией по хромосоме 21 [18]. Эти данные подтверждают гипотезу нейродегенерации, основанную на феномене нерасхождения хромосом. Примечательно, что многие исследователи отмечают сходство патологии мозга и патогенеза при БА и синдроме Дауна, который является следствием регулярной трисомии по хромосоме 21 [30, 31]. Таким образом, БА и синдром Дауна имеют сходный генетический дефект нервных клеток в виде трисомии 21. Получены также данные против полиплоидизации нервных клеток и гибели их на стадиях G2/M клеточного цикла. Показано, что гибель клеток происходит на стадии синтеза ДНК (S фаза) в результате аномальной репликации ДНК (репликационный стресс) [70]. Таким образом, анеуплоидия и репликационный стресс могут являться биологическими маркерами БА, которые можно использовать в клинической практике.

Таким образом, исследования вариаций и нестабильности генома на хромосомном уровне в клетках головного мозга при психических и нейродегенеративных заболеваниях позволили определить возможную роль геномных нарушений в патогенезе аутизма, шизофрении, БА и АТ. Полученные данные позволяют выделить диагностические маркеры нарушения психики при аутистических расстройствах, связанные с мозаичными формами хромосомных аномалий и нестабильностью, а также специфическими межиндивидуальными вариациями генома. Подобное утверждение, по-видимому, также справедливо и для шизофрении. Однако следует отметить, что частота подобных вариаций генома при этом заболевании встречается значительно реже, чем при расстройствах аутистического спектра. Современные гипотезы патогенеза шизофрении исходят из предпосылок о том, что шизофрения обусловлена либо нарушением процессов развития мозга на ранних или поздних онтогенетических этапах развития головного мозга, либо эта болезнь является одним из вариантов нейродегенерации. Анеуплоидия в мозге может объяснить и примирить эти обе модели патогенеза шизофрении. Анеуплоидия возникает на ранних этапах развития мозга, анеуплоидизация нервных клеток также происходит в ходе взрослого нейрогенеза и часто приводит не только к дисфункции клеток, но и к их преждевременной гибели. Таким образом, двоякое негативное влияние геномной нестабильности (анеуплоидии) на функциональную активность нервных клеток согласуется с «онтогенетической» и нейродегенеративной гипотезами шизофрении. нестабильность генома (хромосомом), являющаяся причиной нарушений ЦНС, предполагает возможность успешной молекулярной и клеточной терапии нейродегенеративных заболеваний, основанной на ингибировании патологических процессов в клетках головного мозга.

## Заключение

Нестабильность генома в клетках центральной нервной системы выявлена как в норме, так и при генетически обусловленных заболеваниях мозга [63]. Молекулярные и клеточные механизмы, регулирующие стабильность генома, играют значимую роль в поддержании гомеостаза, жизнеспособности и долговечности клеток ЦНС. Анеуплоидия, или изменение числа хромосом в клетке, является наиболее патогенной формой геномной нестабильности. Анеуплоидия этиологически и патогенетически связана с различной патологией ЦНС, включая хромосомные, психические и нейродегенеративные заболевания, а также играет решающую роль в процессах старения мозга. Высокий уровень анеуплоидии (до 30–35% общего числа клеток) наблюдается в эмбриональном мозге человека в период пренатального развития, резко уменьшаясь после рождения до 10% нервных клеток во взрослом мозге человека. Таким образом, головной мозг содержит как нормальные диплоидные, так и аномальные анеуплоидные клетки. Увеличение уровня мозаичной анеуплоидии выявлено при таких генетически гетерогенных и многофакторных болезнях мозга, как аутизм и шизофрения, и связано, по-видимому, с геномной нестабильностью и нарушением регуляции числа анеуплоидных клеток в ходе раннего нейрогенеза. При нейродегенеративных заболеваниях, характеризующихся преждевременным (атаксия-телеангиэктазия) или патологическим старением (болезнь Альцгеймера), наблюдается значительное увеличение анеуплоидии и хромосомных перестроек в отделах мозга, пораженных нейродегенерацией. Предполагается, что при нейродегенеративных заболеваниях этот феномен связан с нарушением процессов взрослого нейрогенеза или глиогенеза. Увеличение уровня геномной нестабильности наблюдается на более поздних стадиях онтогенеза и в норме, что, по-видимому, является одним из вероятных механизмов старения мозга. Эти эмпирические наблюдения позволили высказать гипотезу о ведущей роли геномной и хромосомной нестабильности в патогенезе нервных и психических заболеваний, а также в процессах старения мозга. Эта гипотеза предполагает, что соматические геномные изменения в ходе онтогенеза являются детерминантами клеточной жизнеспособности в норме и при патологии, включая внутриутробное развитие, постнатальный период и старение. Приведенный обзор собственных и литературных данных формулирует новую концепцию «динамического генома» нервной клетки, которая позволяет определить роль геномных и хромосомных вариаций в ходе онтогенеза в норме и при генетически обусловленных заболеваниях мозга.

*Работа выполнена в рамках плановых научных исследований НЦПЗ РАМН и частично поддержана грантом РФФИ №12-04-00215-а.*

## REFERENCES

1. Stankiewicz P., Lupski J.R. Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annu Rev Med.* 2010; 61: 437–455.
2. Zhang F., Gu W., Hurles M.E., Lupski J.R. Copy number variation in human health, disease, and evolution. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2009; 10: 451–481.
3. Gordon D.J., Resio B., Pellman D. Causes and consequences of aneuploidy in cancer. *Nat Rev Genet.* 2012; 13 (3): 189–203.
4. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Intercellular gnomical (chromosomal) variations resulting in somatic mosaicism: mechanisms and consequences. *Curr Genomics.* 2006; 7: 435–446.
5. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Somatic genome variations in health and disease. *Curr Genomics.* 2010; 11 (6): 420–425. URL: <http://www.els.net>
6. 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: 385–390.
7. Yurov Y.B., Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Lieh, 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: e558.
8. 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: 577–583.
  9. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses. *Int Rev Cytol*. 2006; 249: 143–191.
  10. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal mosaicism goes global. *Mol Cytogenet*. 2008; 1: 26.
  11. 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: 223–229.
  12. 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 Dev*. 2001; 23: 186–190.
  13. Vorsanova S.G., Yurov I.Yu., Demidova I.A., Voinova-Ulas V.Yu., Kravets V.S., Solov'ev I.V., Gorbachevskaya N.L., Yurov Yu.B. Variabel'nost' heterokhromatinovykh raionov khromosom i khromosomnye anomalii u detei s autizmom: identifikatsiya genicheskikh markerov autisticheskikh rasstroistv. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S. S. Korsakova*. 2006; 106 (6): 52–57.
  14. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Demidova I.A., Beresheva A.K., Kravets V.S., Monakhov V.V., Kolotii A.D., Voinova-Ulas V.Y., Gorbachevskaya N.L. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy. *J Med Genet*. 2007; 44: 521–525.
  15. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases. *Curr Genomics*. 2008; 9: 452–465.
  16. 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: 139–147.
  17. Dierssen M., Herault Y., Estivill X. Aneuploidy: from a physiological mechanism of variance to Down syndrome. *Physiol Rev*. 2009; 89: 887–920.
  18. 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. *Neurobiol Dis*. 2009; 34: 212–220.
  19. Ly D.H., Lockhar D.J., Lerne R.A., Schultz P.G. Mitotic misregulation and human aging. *Science*. 2000; 287: 2486–2492.
  20. Leach N.T., Rehder D., Jensen K., Holt S., Jackson-Cook C. Human chromosomes with shorter telomeres and large heterochromatin regions have a higher frequency of acquired somatic cell aneuploidy. *Mech Ageing Dev*. 2004; 125: 563–573.
  21. Finkel T., Serrano M., Blasco M.A. The common biology of cancer and ageing. *Nature*. 2007; 448: 767–774.
  22. 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: 23.
  23. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Ontogenetic variation of the human genome. *Current Genomics*. 2010; 11 (6): 420–425.
  24. Yurov I.Yu., Vorsanova S.G., Yurov Yu.B. Molekulyarnaya neirotsitogenetika: nestabil'nost' genoma v mozge pri psikhicheskikh zabolevaniyakh. *Psikhiatriya* 2007; 28 (4): 36–43.
  25. Yurov I.Yu., Vorsanova S.G., Yurov Yu.B. Variabel'nost' i nestabil'nost' genoma v kletkakh golovnoy mozga pri psikhicheskikh i neurodegenerativnykh zabolevaniyakh. *Psikhiatriya*. 2010; 3: 7–12.
  26. Yurov Yu.B., Vorsanova S.G., Solov'ev I.Yu., Yurov I.Yu. Nestabil'nost' khromosom v nervnykh kletkakh cheloveka v norme i pri nervno-psikhicheskikh zabolevaniyakh. *Genetika*. 2010; 46 (10): 1352–1355.
  27. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Yu.B. Somatic genome variations in health and disease. *Current Genomics*. 2010; 11 (6): 387–396.
  28. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Soloviev I.V., Iourov I.Y. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations. *Current Genomics*. 2010; 11 (6): 440–446.
  29. Yurov Yu.B., Vorsanova S.G. Molekulyarno-tsitogeneticheskie issledovaniya khromosomnykh anomalii i narushenii pri nervno-psikhicheskikh zabolevaniyakh: poisk biologicheskikh markerov dlya diagnostiki. *Vestnik RAMN*. 2001; 7: 26–31.
  30. Boeras D.I., Granic A., Padmanabhan J., Crespo N.C., Rojiani A.M., Potter H. Alzheimer's presenilin 1 causes chromosome missegregation and aneuploidy. *Neurobiol Aging*. 2008; 29: 319–328.
  31. Granic A., Padmanabhan J., Norden M., Potte H. Alzheimer Abeta peptide induces chromosome mis-segregation and aneuploidy, including trisomy 21: requirement for tau and APP. *Mol Biol Cell*. 2010; 21: 511–520.
  32. Los F.J., van Opstal D., van den Berg C. The development of cytogenetically normal, abnormal and mosaic embryos: a theoretical model. *Hum Reprod Update*. 2004; 10: 79–94.
  33. Hulten M.A., Patel S.D., Westgren M., Papadogiannaki N., Jonso A.M., Jonasson J., Iwarsson E. On the paternal origin of trisomy 21 Down syndrome. *Mol Cytogenet*. 2010; 3: 4.
  34. Hassold T., Hall H., Hunt P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. *Hum Mol Genet*. 2007; 16: 203–208.
  35. Weier J.F., Ferlatte C., Baumgartner A., Jung C.J., Nguyen H.N., Chu L.W., Pedersen R.A., Fisher S.J., Weier H.U. Molecular cytogenetic studies towards the full karyotype analysis of human blastocysts and cytotrophoblasts. *Cytogenet Genome Res*. 2006; 114: 302–311.
  36. Vorsanova S.G., Kolotii A.D., Iourov I.Y., Monakhov V.V., Kirillova E.A., Soloviev I.V., Yurov Y.B. Evidence for high frequency of chromosomal mosaicism in spontaneous abortions revealed by interphase FISH analysis. *J Histochem Cytochem*. 2005; 53: 375–380.
  37. Vorsanova S.G., Yurov I.Y., Demidova I.A., Voinova-Ulas V.Y., Kravets V.S., Soloviev I.V., Gorbachevskaya N.L., Yurov Y.B. Variability in the heterochromatin regions of the chromosomes and chromosomal anomalies in children with autism: identification of genetic markers of autistic spectrum disorders. *Neurosci Behav Physiol*. 2007; 37: 553–558.
  38. Kalousek D.K., Vekemans M. Confined placental mosaicism and genomic imprinting. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000; 1: 723–730.
  39. Fickelscher I., Starke H., Schulze E., Ernst G., Kosyakova N., Mkrtychyan H., MacDermont K., Sebire N., Liehr T. A further case with a small supernumerary marker chromosome (sSMC) derived from chromosome 1 — evidence for high variability in mosaicism in different tissues of sSMC carriers. *Prenat Diagn*. 2007; 27: 783–785.
  40. Weier J.F., Weier H.U., Jung C.J., Gormley M., Zhou Y., Chu L.W., Genbacev O., Wright A.A., Fisher S.J. Human cytotrophoblasts acquire aneuploidies as they differentiate to an invasive phenotype. *Dev Biol*. 2005; 279: 420–432.
  41. 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 Genet*. 2009; 18: 2656–2669.
  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.V., Yurov Y.B. Non-disjunction of chromosome 21, aliphoid DNA variation, and sociogenetic features of Down syndrome. *Tsitol Genet*. 2005; 39 (6): 30–36.



43. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Human interphase chromosomes: a review of available molecular cytogenetic technologies. *Mol Cytogenet.* 2010; 3: 1.
44. Erickson R.P. Somatic gene mutation and human disease other than cancer: An update. *Mutat Res.* 2010; 705 (2): 96–106.
45. Nowinski G.P., van Dyke D.L., Tilley B.C., Jacobsen G., Babu V.R., Worsham M.J., Wilson G.N., Weiss L. The frequency of aneuploidy in cultured lymphocytes is correlated with age and gender but not with reproductive history. *Am J Hum Genet.* 1990; 46: 1101–1111.
46. Guttenbach M., Koschorz B., Bernthaler U., Grimm T., Schmid M. Sex chromosomes loss and aging: in situ hybridization studies on human interphase nuclei. *Am J Hum Genet.* 1995; 57: 1143–1150.
47. Geigl J.B., Langer S., Barwisch S., Pflieger K., Lederer G., Speicher M.R. Analysis of gene expression patterns and chromosomal changes associated with aging. *Cancer Res.* 2004; 64: 8850–8857.
48. Russel L.M., Strike P., Browne C.E., Jacobs P.A. X chromosome loss and aging. *Cytogenet Genome Res.* 2007; 116: 181–185.
49. Kipling D., Davis T., Ostler E.L., Faragher R.G. What can progeroid syndromes tell us about human aging? *Science.* 2004; 305: 1426–1431.
50. Neveling K., Bechtold A., Hoehn H. Genetic instability syndromes with progeroid features. *Z Gerontol Geriatr.* 2007; 40: 339–348.
51. Vorsanova S.G. Dynamics of changes in anomalous human cells during prolonged cultivation in the stationary phase. Trisomy 7 cells. *Biull Eksp Biol Med.* 1977; 3: 742–744.
52. Liehr T. Cytogenetic contribution to uniparental disomy (UPD). *Mol Cytogenet.* 2010; 3: 8.
53. Soloviev I.V., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Fayet F., Roizes G., Malet P. Prenatal diagnosis of trisomy 21 using interphase fluorescence in situ hybridization of postreplicated cells with sitespecific cosmid and cosmid contig probes. *Prenat Diagn.* 1995; 15: 237–248.
54. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Koloti A.D., Soloviev I.V. FISH analysis of replication and transcription of chromosome X loci: new approach for genetic analysis of Rett syndrome. *Brain Dev.* 2001; 23: 191–195.
55. Yeshaya J., Amir I., Rimon A., Freedman J., Shohat M., Avivi L. Microdeletion syndromes disclose replication timing alterations of genes unrelated to the missing DNA. *Mol Cytogenet.* 2009; 2: 11.
56. Yang Y., Herrup K. Cell division in the CNS: protective response or lethal event in post-mitotic neurons? *Biochim Biophys Acta.* 2007; 1772: 457–466.
57. 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. *Neurodegener Dis.* 2010; 8: 35–37.
58. Federoff N., Botstein D. (eds). The dynamic genome: Barbara McClintock's ideas in the century of genetics. Cold Spring Harbor Lab. Press, Plainview, New-York. 1992.
59. Sgaramella V., Astolfi P.A. Somatic genome variations interact with environment, genome and epigenome in the determination of the phenotype: a paradigm shift in genomics? *DNA Repair.* 2010; 9: 470–473.
60. Gericke G.S. An integrative view of dynamic genomic elements influencing human brain evolution and individual neurodevelopment. *Med Hypotheses.* 2008; 71: 360–373.
61. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Developmental neural chromosome instability as a possible cause of childhood brain cancers. *Med Hypotheses.* 2009; 72: 615–616.
62. Little M.P. Cancer models, genomic instability and somatic cellular Darwinian evolution. *Biol Direct.* 2010; 5: 19.
63. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Single cell genomics of the brain: focus on neuronal diversity and neuropsychiatric diseases. *Current Genomics.* 2012; 13 (6): 477–488.
64. Yurov Y.B., Iourov I.Y. Editorial: Somatic genome variations. *Current Genomics.* 2010; 11: 377–378.
65. Vorsanova S.G., Demidova I.A., Ulas V.Y. et al. Cytogenetic and molecular-cytogenetic investigation of Rett syndrome. Analysis of 31 cases. *NeuroReport.* 1996; 7: 187–189.
66. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Ulas V.Y. et al. Cytogenetic and molecular-cytogenetic studies of Rett syndrome (RTT): a retrospective analysis of a Russian cohort of RTT patients (the investigation of 57 girls and three boys). *Brain Dev.* 2001; 23: 196–201.
67. Vorsanova S.G., Voinova V.Yu., Yurov I.Yu., Kurinnaya O.S., Demidova I.A., Yurov Yu.B. Cytogenetic, molecular-cytogenetic, and clinical-genealogical studies of the mothers of children with autism: a search for familial genetic markers for autistic disorders. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2010; 40: 745–756.
68. 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 Journal of Medical Genetics.* 2011; 14: 73.
69. Yurov I.Yu., Vorsanova S.G., Kolotii A.D. i dr. Mozaichnaya aneuploidiya v kletkakh golovnogo mozga pri ataksiiteleangiektazii (sindrom Lui-Bar). *Med. genetika.* 2008; 73: 22–26.
70. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. The DNA replication stress hypothesis of Alzheimer's disease. *Scientific World Journal.* 2011; 11: 2602–2612.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Тиганов Александр Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, директор ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Тел.: (499) 617-8147

Е-mail: ncpz@ncpz.ru

**Ворсанова Светлана Григорьевна**, профессор, доктор биологических наук, главный научный сотрудник ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН, заведующая лабораторией молекулярной цитогенетики нервно-психических болезней ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздравсоцразвития России

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Е-mail: svorsanova@mail.ru

**Юров Юрий Борисович**, профессор, доктор биологических наук, заведующий лабораторией цитогенетики и геномики психических заболеваний ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Е-mail: y\_yurov@yahoo.com

**Юров Иван Юрьевич**, доктор биологических наук, исполняющий обязанности заведующего лабораторией молекулярной генетики мозга ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Е-mail: ivan.iourov@gmail.ru