

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.08.50-57>

Тканеспецифичность соматического мозаицизма при конституциональной трисомии хромосомы 8

Шилова Н.В., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Васильев П.А., Табаков В.Ю., Матющенко Г.Н.

ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
115522 г. Москва, ул. Москворечье, д.1

Введение. Конституциональная трисомия по хромосоме 8 – редкая хромосомная аномалия, точная частота которой неизвестна. Регулярная трисомия по хромосоме 8 является причиной гибели эмбриона и, как правило, может быть обнаружена в материале спонтанных аборт. Практически во всех случаях трисомии по хромосоме 8 у пациентов выявляют соматический мозаицизм. Частота мозаичной трисомии 8 составляет примерно 1:25 000–50 000 новорожденных и характеризуется крайней фенотипической вариабельностью. Представлены два случая, демонстрирующие тканеспецифичность соматического мозаицизма конституциональной трисомии хромосомы 8 при наличии и отсутствии клинически значимых аномалий фенотипа.

Цель: оценить распределение и уровень соматического мозаицизма в тканях, имеющих различное эмбриональное происхождение, при мозаичной трисомии хромосомы 8 у двух пациентов с аномальным и нормальным фенотипом.

Методы. Стандартное цитогенетическое исследование, флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH).

Результаты. Уровень аномального клона при мозаичной конституциональной трисомии хромосомы 8 и характер его распределения в различных тканях отличается у пациента с аномалиями фенотипа и нарушением интеллектуального развития от такового при отсутствии клинически значимых аномалий фенотипа. Отмечена изменчивость уровня соматического мозаицизма в пределах тканей, происходящих из одной и той же эмбриональной линии. Учитывая тканеспецифичность соматического мозаицизма по трисомии хромосомы 8, необходимо молекулярно-цитогенетическое исследование тканей, имеющих происхождение из различных зародышевых листков при обнаружении аномального клона в клетках одной ткани.

Ключевые слова: трисомия по хромосоме 8, тканеспецифичный соматический хромосомный мозаицизм, буккальный эпителий, культивированные лимфоциты периферической крови, культивированные фибробласты кожи, FISH.

Для цитирования: Шилова Н.В., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Васильев П.А., Табаков В.Ю., Матющенко Г.Н. Тканеспецифичность соматического мозаицизма при конституциональной трисомии хромосомы 8. *Медицинская генетика* 2024; 23(8): 50-57.

Автор для корреспонденции: Шилова Надежда Владимировна; e-mail: nvsh05@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ» на 2024 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 12.08.2024

Tissue specificity of somatic mosaicism in constitutional trisomy of chromosome 8

Shilova N.V., Minzhenkova M.E., Markova Zh.G., Vasiliev P.A., Tabakov V.Yu., Matuschenko G.N.

Research Centre for Medical Genetics
1 Moskvorechye st., Moscow, 115522, Russian Federation

Background. Constitutional trisomy 8 is a rare chromosomal abnormality in man. The exact incidence of trisomy 8 in live births remains unknown. Trisomy 8 is defined as the presence of three copies of chromosome 8 in every cell of an individual's body—a condition that is usually causes the embryo death and is often detected in human spontaneous abortions. In instances of live births, trisomy 8 is predominantly associated with somatic mosaicism, with an estimated prevalence of 1:25 000 to 1:50,000, whose clinical presentation has a wide phenotypic variability. Two cases are presented, demonstrating the tissue specificity of somatic mosaicism in constitutional trisomy 8, both in the presence and absence of clinically significant phenotypic abnormalities.

Aim: to assess the distribution and level of somatic mosaicism in tissues of different embryonic origins in mosaic trisomy 8 in two patients with abnormal phenotype and without specific clinical features.

Methods: conventional cytogenetic study, fluorescence in situ hybridization (FISH).

Results. The level of the abnormal clone in mosaic constitutional trisomy 8, as well as its distribution across various tissues, exhibited notable differences in a patient presenting with phenotype abnormalities and intellectual disability compared to case lacking clinically significant phenotype anomalies. It was observed that variability in the level of somatic mosaicism within tissues derived from the same embryonic lineage exists. Considering the tissue-specific nature of somatic mosaicism associated with trisomy 8, it is essential to investigate tissues originating from different germ layers when an abnormal clone is identified in the cells of a particular tissue.

Keywords: trisomy 8, tissue-specific somatic chromosomal mosaicism, buccal epithelium, cultured blood lymphocytes, cultured skin fibroblasts, FISH.

For citation: Shilova N.V., Minzhenkova M.E., Markova Zh.G., Vasiliev P.A., Tabakov V.Yu., Matuschenko G.N. Tissue specificity of somatic mosaicism in constitutional trisomy of chromosome 8. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2024; 23(8): 50-57. (In Russian).

Corresponding author: Shilova Nadezda; **e-mail:** nvsh05@mail.ru

Funding. The study was carried out according to the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the RCMG.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 12.08.2024

Введение

Мозаицизм — это присутствие в организме, происходящем из одной зиготы, двух или более клеточных линий с разными генотипами (генетическими вариантами), при этом одна клеточная линия, как правило, нормальная. При мозаицизме генетические варианты могут быть обнаружены в соматических клетках (соматический мозаицизм), гонадах (гонадный мозаицизм), а также и в тех, и в других клетках (соматогонадный мозаицизм). Генетические варианты в клеточных линиях могут быть представлены однонуклеотидными вариантами, вариациями числа копий участков ДНК, а также структурными и числовыми хромосомными перестройками. Хромосомный мозаицизм ассоциирован с широким спектром заболеваний и старением [1]. Мозаицизм может наблюдаться практически при любой хромосомной аномалии.

Конституциональная трисомия по хромосоме 8 определяется как наличие трех копий хромосомы 8 в каждой клетке организма человека. Регулярная трисомия, обусловленная мейотическим нерасхождением хромосомы 8, как правило, летальна и может быть обнаружена в материале неразвивающихся беременностей. По литературным данным практически все случаи трисомии по хромосоме 8 у индивидов представлены мозаичными формами [2]. Синдром мозаичной трисомии 8 (СМТ8), также известный как синдром Варкани (Warkany syndrome), — редкое хромосомное заболевание, характеризующееся наличием трех копий хромосомы 8 в некоторых клетках организма. Частота СМТ8 составляет примерно 1:25 000–50 000 новорожденных при соотношении полов 5:1 [3]. Однако поскольку фенотипы индивидов с СМТ8 варьируются в довольно широком диапазоне, истинная распространенность этой хромосомной аномалии вполне может быть выше.

Имеется достаточно доказательств того, что, в отличие от регулярной трисомии 8, СМТ8 возникает постзиготически в результате митотического нерасхождения хромосом 8 [4, 5, 6]. Патогенетически важным последствием СМТ8 наиболее вероятно является эффект дозы генов (сверхэкспрессия) вследствие наличия дополнительной копии хромосомы 8, однако

неизвестно, все ли гены хромосомы 8 активированы при СМТ8 [7]. Конкретные клетки, в которых происходит нерасхождение хромосомы 8, и время нерасхождения в развивающейся зиготе определяют распределение трисомных клеток в разных тканях. Как следствие этого конституциональная СМТ8 характеризуется крайней фенотипической вариабельностью — от тяжелых врожденных пороков и нарушения интеллектуального развития до практически полного отсутствия дисморфических изменений и нормального интеллекта [8].

Следует отметить, что трисомия по хромосоме 8 является довольно распространенной клональной хромосомной аномалией при миелодиспластических синдромах, острой миелоидной лейкемии и миелопролиферативных неоплазиях [9].

Установлено, что большинство дифференцированных тканей человека толерантны к достаточно высокому уровню клеток с трисомией по хромосоме 8. Так, у новорожденных детей данная аномалия может быть отмечена в лимфоцитах до 100%. Однако заключение о полной трисомии 8, как правило, основывается на исследовании клеток только одной ткани, чего в строгом смысле недостаточно для исключения тканеспецифичного мозаицизма.

Мы представляем результаты молекулярно-цитогенетического исследования клеток тканей, имеющих различное эмбриональное происхождение, при конституциональной трисомии по хромосоме 8, выявленной в результате стандартного цитогенетического исследования у пациента с аномальным фенотипом и нарушением интеллектуального развития и женщины без клинически значимых аномалий фенотипа.

Методы

Исследование проведено в рамках научной темы, одобренной этическим комитетом ФГБНУ МГНЦ (протокол № 5/3 от 12 ноября 2018 г.). Информированное согласие было получено от всех субъектов (в случае 1- родителей), участвовавших в исследовании.

Случай 1. Пациент — мальчик 5 лет с нарушением интеллектуального развития и аномалиями фенотипа: долихоцефалия, удлиненное туловище с гипоплазией широко расставленных сосков, клинодактилия 5-х пальцев, Х-образные нижние конечности, вальгусные стопы, широкая сандалевидная щель. Лицевые дизморфии включали выступающие лобные бугры, запавшую переносицу, короткий широкий вздернутый нос, макростомию, поперечную складку под нижней губой, удлиненное лицо. При МРТ головного мозга обнаружена агенезия мозолистого тела. Ребенок от самоостаточно наступившей беременности. Роды самопроизвольные в 38–39 недель.

Семья обратилась в МГНЦ для интерпретации данных хромосомного микроматричного анализа, выполненного в коммерческой лаборатории, в результате которого у ребенка была выявлена трисомия по хромосоме 8. Молекулярный кариотип: $\text{arr}(8)\times 3$.

Случай 2. Женщина 25 лет, обратившаяся в МГНЦ для исследования кариотипа в рамках программы ЭКО ВРТ по причине наличия у супруга делеции AZF-локуса Y хромосомы. Клинически значимых аномалий фенотипа не отмечено.

Анализ кариотипа был выполнен на хромосомных препаратах, полученных по стандартному протоколу из культивированных лимфоцитов периферической крови (КЛ) при GTG-окрашивании метафазных хромосом. Препараты из клеток буккального эпителия (БЭ), культивированных фибробластов кожи (КФ) и эпителиальных клеток мочевого осадка (МО) готовили по стандартным

протоколам [10–12]. FISH выполняли по протоколам, предложенным фирмой-производителем с использованием ДНК-зонда на центромерный район хромосомы 8 (SE 8, D8Z1) (Kreatech, Leica, Нидерланды). Денатурацию и гибридизацию проводили с использованием гибридационной системы ThermoBrite (Abbott Molecular, США). Для контрокрашивания хромосом использовали флуоресцентный краситель DAPI. Молекулярно-цитогенетический анализ проводили на эпифлуоресцентном микроскопе AxioImager M.1 (Zeiss) с соответствующим набором светофильтров и с использованием компьютерной программы обработки FISH-изображения (Isis, MetaSystems, Германия).

Запись результатов стандартного цитогенетического и молекулярно-цитогенетического исследований представлена в соответствии с ISCN 2020.

Результаты

При цитогенетическом исследовании культивированных лимфоцитов периферической крови у пациента в случае 1 был выявлен мозаицизм: $\text{mos } 47,XY,+8[4]/46,XY[26]$. При молекулярно-цитогенетическом исследовании препаратов из КЛ, БЭ и КФ мозаицизм по трисомии хромосомы 8 был обнаружен в клетках всех исследованных тканей: $\text{nuc ish (D8Z2) } x3[215/300]$, $\text{nuc ish (D8Z2) } x3[80/100]$, $\text{nuc ish (D8Z2) } x3[88/100]$ соответственно (рис. 1). Частота аномального клона клеток с дополнительной хромосомой 8 в КЛ составила 72 %, в БЭ — 80%, в КФ — 88%.

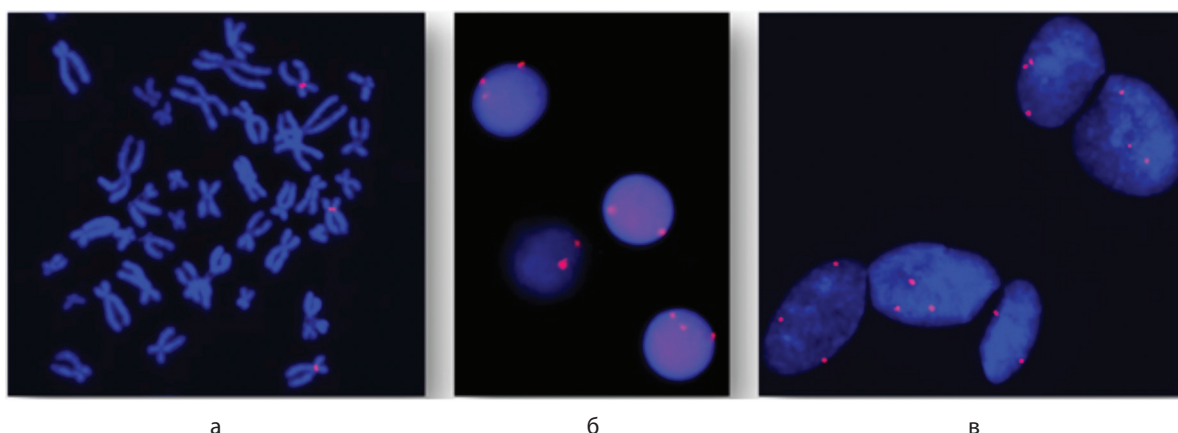


Рис. 1. Результат FISH с ДНК-зондом на центромерный район хромосомы 8 (D8Z1, SpOrange) в метафазной пластинке КЛ (а) и интерфазных ядрах клеток БЭ (б) и КФ (в) в случае 1.

Fig. 1. FISH with a DNA probe for the centromeric region of chromosome 8 (D8Z1, SpOrange) in the metaphase plate of blood lymphocytes (a), interphase nuclei of buccal epithelial cells (б) and cultured fibroblasts (в) in case 1.

В случае 2 при стандартном цитогенетическом исследовании дополнительная хромосома 8 была выявлена в каждой из 30 проанализированных метафазных пластинок – 47,XX,+8 (рис. 2). FISH-анализ интерфазных ядер КЛ позволил установить наличие мозаицизма с двумя клонами клеток, при этом клон с трисомией по хромосоме 8 обнаружен в 63% ядер – nuc ish

(D8Z2)x3[125/200]; в 37% клеток выявлено по две копии хромосомы 8. При интерфазном анализе клеток БЭ установлено, что уровень аномального клона составил уже 17%: nuc ish (D8Z2)x3[22/130]. Примечательно, что в клетках КФ и эпителиальных клетках МО аномальный клон не был обнаружен – nuc ish(D8Z2x2)[200] и nuc ish(D8Z2x2)[100] соответственно (рис. 3).

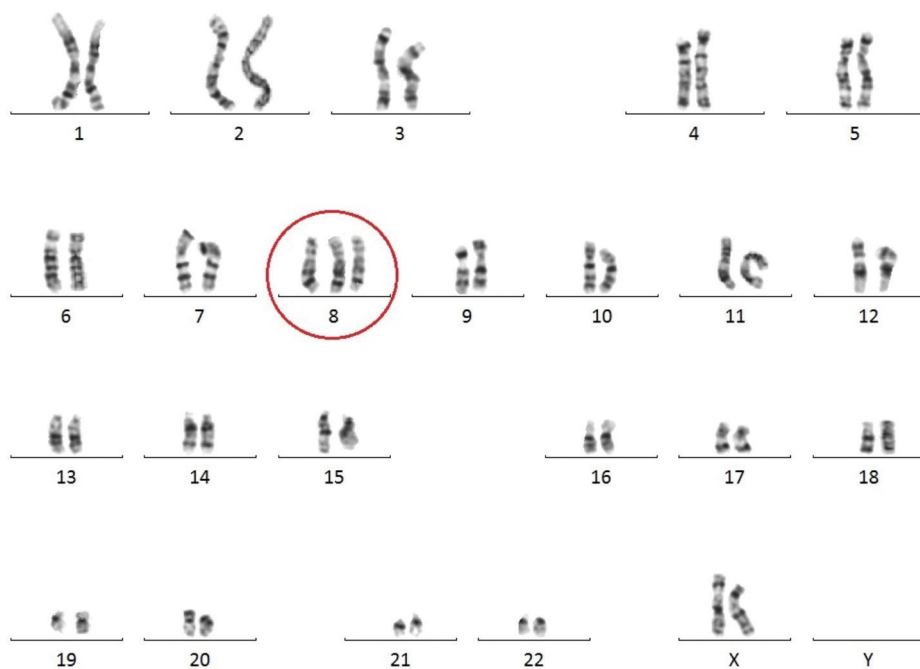


Рис. 2. Кариограмма пациентки с трисомией по хромосоме 8 в КЛ.

Fig. 2. Karyogram of a patient with trisomy 8 in cultured lymphocytes.

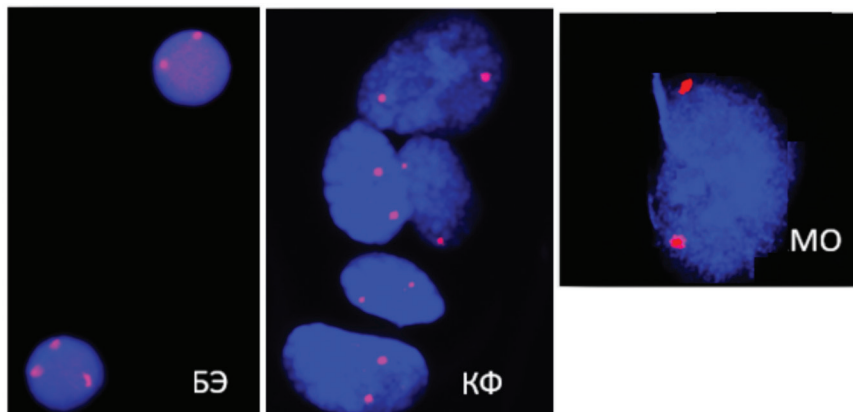


Рис. 3. Результат FISH с ДНК-зондом на центромерный район хромосомы 8 в интерфазных ядрах клеток БЭ, КФ и эпителиальных клеток МО в случае 2.

Fig. 3. FISH result with a DNA probe for the centromeric region of chromosome 8 in interphase nuclei of buccal epithelial cells, skin fibroblasts and urinary sediment epithelial cells in case 2.

Обсуждение

Как уже отмечалось выше, СМТ8 характеризуется крайней фенотипической изменчивостью от тяжелых врожденных пороков развития до мельчайших дизморфических изменений. Характерные клинические признаки этого состояния включают удлиненное лицо, пухлые губы, выступающий лоб, вздернутый нос с широкой переносицей, низко посаженные уши с аномальной формой ушных раковин, косоглазие, камптодактилию, клинодактилию, глубокие подошвенные и ладонные кожные борозды, аномалии позвоночника и/или тазобедренного сустава, а также нарушение интеллектуального развития [13, 14]. Агенезия мозолистого тела также является характерным признаком СМТ8 [15].

В целом, клинические проявления у пациента в случае 1 соответствуют таковым при СМТ8, однако глубокие кожные борозды на подошвах ног, весьма характерные для этого синдрома, не были отмечены. При интерфазной FISH КЛ пациента установлено, что частота трисомного клона составила 72%, что значительно превышает таковую при стандартном цитогенетическом исследовании. Таким образом, мозаицизм по трисомии хромосомы 8 присутствовал в клетках каждой проанализированной ткани пациента, и во всех тканях аномальный клон являлся мажорным.

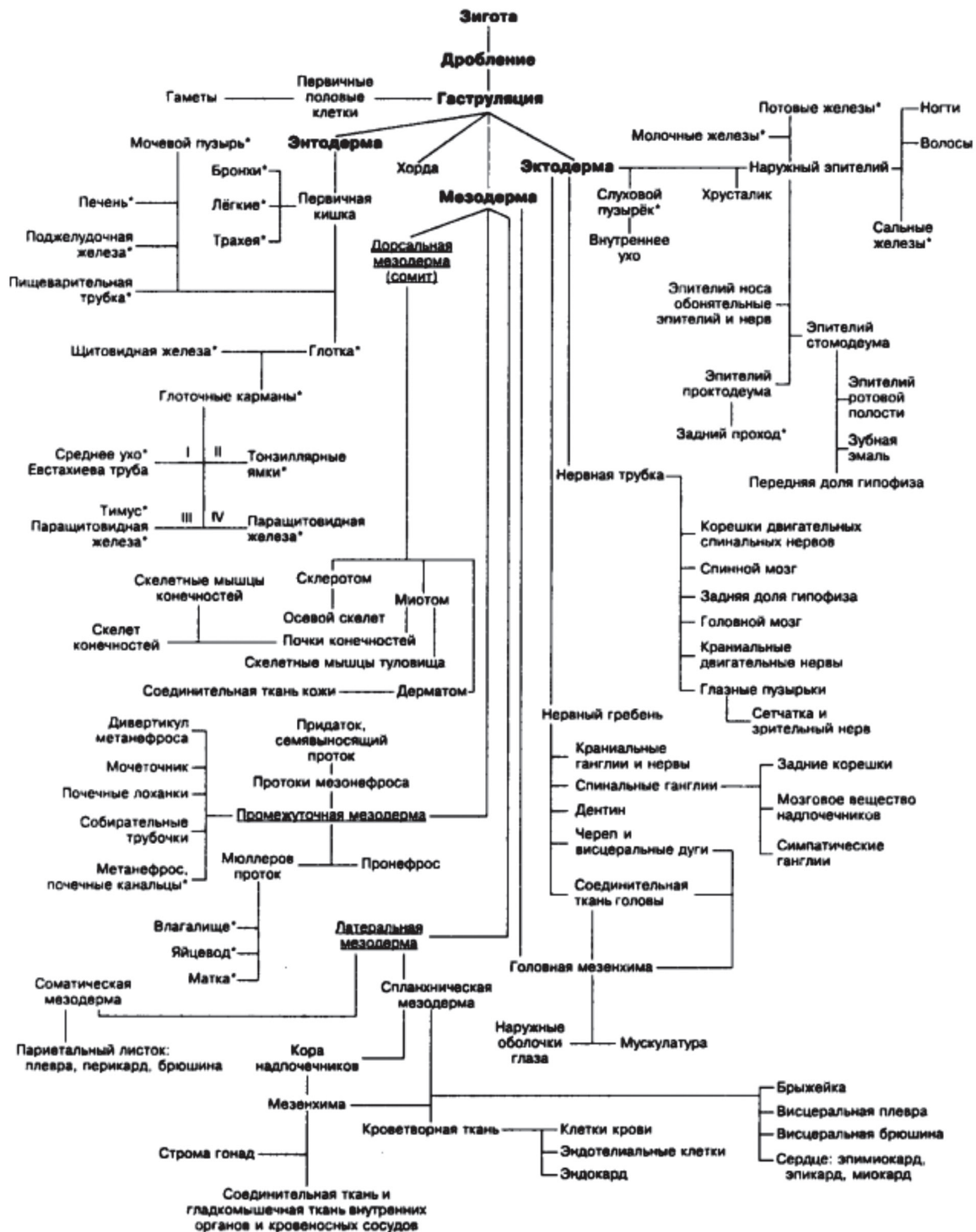
В случае 2 у пациентки отсутствовали клинически значимые аномалии фенотипа и нарушение интеллектуального развития. При этом трисомия по хромосоме 8 была обнаружена при молекулярно-цитогенетическом исследовании КЛ в 63% клеток, с невысоким уровнем (17%) анеуплоидии в БЭ и полном отсутствии аномального клона в КФ и клетках МО.

Индивиды с конституциональной СМТ8 имеют очевидный повышенный риск злокачественных миелоидных новообразований, что, с одной стороны, приводит к диагностике СМТ8 у онкологических больных, а, с другой стороны — к онкологической настороженности у пациентов с СМТ8 [16, 17]. Предполагается, что трисомия 8 в неопластических клетках может быть ошибочно принята за приобретенную трисомию 8 у пациентов с СМТ8 и нормальным фенотипом. Приобретенная трисомия 8 обычно связана с плохим прогнозом и присутствует только при злокачественных новообразованиях в клетках, находящихся в костном мозге и периферических бластах. Во всяком случае, наша пациентка не имела фенотипических отклонений, включая онкологические заболевания, а сведениями о ее гематологическом статусе мы не располагаем.

Выбор типов анализируемых клеток был определен прежде всего их онтогенетическим происхождением (рис. 4). Исследовали клетки тканей производных различных зародышевых листков. Так, БЭ является производным зародышевой эктодермы, тогда как клетки крови и фибробласты кожи формируются из мезодермы, а эпителий мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, клетки которого представлены в МО, — из энтодермы. Исходя из того, что мозаичная трисомия по хромосоме 8 присутствует в клетках всех исследованных тканей у пациента в случае 1, можно предположить, что данная хромосомная аномалия возникла на этапах, предшествующих органогенезу, т.е. до дифференцировки зародышевых листков и закладки органов. Это позволяет предположить широкую распространенность соматического хромосомного мозаицизма в различных органах и тканях, в том числе, присутствие мозаичной трисомии по хромосоме 8 и в клетках нервной ткани, что могло привести к поражению центральной нервной системы у пациента. В случае 2 мозаицизм по трисомии хромосомы 8 был выявлен в КЛ, представлен минорным клоном в клетках БЭ и не выявлен в КФ и клетках МО. Это свидетельствует о том, что в данном случае мозаичная трисомия хромосомы 8 сформировалась на определенных этапах органогенеза. Примечательно, что хромосомный статус в фибробластах кожи и лимфоцитах периферической крови различался, хотя клетки этих тканей происходят из одного зародышевого листка (мезодерма). По-видимому, геномная мутация произошла только в латеральной мезодерме, производными которой являются клетки крови, уже после обособления этого крупного зачатка зародышевой мезодермы.

Время формирования мозаичного генетического варианта в значительной мере влияет на распределение и фенотипические эффекты аномальных клеток. Мутация может произойти во время первого (начального) митоза, и тогда примерно половина клеток в организме человека будет нести новый генетический вариант. Действительно известно, что более ранние митотические деления наиболее подвержены ошибкам репарации, рекомбинации, репликации и митотической сегрегации. До 70% эмбрионов человека обнаруживают вариации числа копий участков ДНК или анеуплоидии по крайней мере в одном бластомере в течение первой недели эмбриогенеза [19, 20].

Значительное влияние на распределение аномальных клонов клеток у человека имеет также миграция первичных половых клеток (ППК). ППК — это «ранние» клетки, которые в конечном итоге дают начало



* эпителиальная часть органа

Рис. 4. Производные зародышевых листков (адаптировано из [18]).

Fig. 4. Germ layer derivatives (adapted from [18]).

яйцеклеткам или сперматозоидам, мигрируют из тела эмбриона на 24-й день после оплодотворения. Позже они мигрируют обратно в гонадный гребень, чтобы заселить яичник или семенник половыми клетками. Мутации, возникающие до дифференцировки ППК, т.е. в первых примерно 15-ти митотических делениях, могут присутствовать как в соматических, так и в зародышевых тканях. Мутации, возникающие после этого ключевого периода развития, ограничиваются либо соматической, либо зародышевой линией. Экспоненциальный темп клеточной экспансии во время эмбриогенеза означает, что мутации, возникающие на ранних стадиях развития, оказывают наиболее значимое влияние на фенотип индивида [21].

Изучение вариаций соматического генома показало, что количество клеток с хромосомными аномалиями нестабильно. Это приводит к динамическому мозаицизму, т.е. изменению соотношения клеточных клонов, не только в онтогенезе, но и в различных тканях организма человека, и фенотип индивида будет зависеть также и от распределения трисомных клеток в различных тканях организма. Принято считать, что присутствие мозаичного аномального клона в значительной части соматической ткани с высокой частотой может вызвать дизморфии и пороки развития. При наличии хромосомного мозаицизма в небольшой части соматической ткани (низкоуровневый тканеспецифичный мозаицизм), фенотип может не претерпевать клинически значимых изменений [22, 23].

Следует отметить, что не только стадия и механизм возникновения мутации являются факторами, которые могут оказывать влияние на распределение клеточных клонов с хромосомной аномалией. К числу других факторов следует отнести существование возможных различий в пролиферативной активности клеток с нормальным и aberrантным кариотипом, а также изменение процессов миграции и компартиментализации анеуплоидных клеток на начальных этапах эмбрионального развития [24–26].

Заключение

Клинические последствия мозаицизма весьма разнообразны и могут зависеть от многих факторов, таких как время возникновения мутации в онтогенетическом развитии, тип и размер вовлеченной популяции клеток, патофизиологический эффект мутации. Представленные случаи наглядно демонстрируют различные распределение и представленность аномального клона клеток с трисомией по хромосоме 8 в различ-

ных тканях организма при наличии и отсутствии клинически значимых аномалий фенотипа. Мозаичный статус хромосомной аномалии не всегда может быть предиктором хромосомной болезни. Учитывая феномен тканеспецифичности хромосомного мозаицизма, необходимо молекулярно-цитогенетическое исследование тканей, имеющих различное онтогенетическое происхождение, при обнаружении аномального клона в клетках одной ткани. Различный спектр фенотипических проявлений, варьирующих от отсутствия клинически значимых аномалий фенотипа до хромосомных синдромов и связанных с этим типом соматических вариаций генома, требуют дальнейшего изучения роли хромосомного мозаицизма в норме и при патологии.

Литература

1. Martínez-Glez V., Tenorio J., Nevado J. et al. A six-attribute classification of genetic mosaicism. *Genet Med.* 2020; 22(11): 1743–1757. doi:10.1038/s41436-020-0877-3.
2. James R.S., Jacobs P.A. Molecular studies of the aetiology of trisomy 8 in spontaneous abortions and the liveborn population. *Hum Genet.* 1996; 97: 283–286.
3. Wisniewska M., Mazurek M. Trisomy 8 mosaicism syndrome. *J. Appl. Genet.* 2002, 43, 115–118.
4. Robinson W.P., Binkert F., Bernasconi F. et al. Molecular studies of chromosomal mosaicism: relative frequency of chromosome gain or loss and possible role of cell selection. *Am J Hum Genet.* 1995, 56:444–451.
5. Karadima G., Bugge M., Nicolaidis P. et al. Origin of nondisjunction in trisomy 8 and trisomy 8 mosaicism. *Eur J Hum Genet* 1998, 6:432–438.
6. Baidas S., Chen T-J, Kolev V. et al. Clinical report constitutional trisomy 8 mosaicism due to meiosis II non-disjunction in a phenotypically normal woman with hematologic abnormalities. *Am J of Med Genet.* 2004; 124A:383–387.
7. Veitia R.A., Bottani S., Birchler J.A. Cellular reactions to gene dosage imbalance: genomic, transcriptomic and proteomic effects. *Trends Genet.* 2008, 24:390–397.
8. Kurtyka Z.E., Krzykwa B., Piatkowska E. et al. Trisomy 8 mosaicism syndrome. Two cases demonstrating variability in phenotype. *Clin Pediatr.* 1988;27(11):557–564.
9. Paulsson K., Johansson B. Trisomy 8 as the sole chromosomal aberration in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Pathol Biol (Paris).* 2007; 55: 37–48.
10. Шилова Н.В., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Юрченко Д.А., Воронина Е.С. Клиническая характеристика и лабораторная диагностика синдрома Паллистера-Киллиана. Учебно-методическое пособие; под. ред. Н.В. Шиловой – М.: – Изд-во Триумф, 2024. – 54 с.
11. Weise A., Liehr T. Pre- and postnatal diagnostics and research on peripheral blood, bone marrow, chorion, amniocytes, and fibroblasts. In: Liehr, T. (eds) *Fluorescence In Situ Hybridization (FISH)*. Springer Protocols Handbooks. 2017. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-52959-1_17
12. Воробцова И.Е., Васильева З.Ж., Школьник М.И. и др. Применение метода флуоресцентной гибридизации in situ на клетках осадка мочи для диагностики рака мочевого пузыря и его рецидивов. *Онкоурология.* 2011; 1: 73–78.
13. Riccardi V.M. Trisomy 8: an international study of 70 patients. *Birth Defects.* 1977;13:(3C):171–184.

14. Hale N.E., Keane J.F. Piecing together a picture of trisomy 8 mosaicism syndrome. *J Am Osteopath Assoc.* 2010; 110(1): 21–23.
15. Settimo C., Bonanno L., Tresoldi M. et al. Early and innovative rehabilitation in Warkany Syndrome 2 associated with agenesis of the corpus callosum: a case report. *Children.* 2022; 9: 722. <https://doi.org/10.3390/children9050722>
16. Hasle H., Clausen N., Pedersen B., Bendix-Hansen K. Myelodysplastic syndrome in a child with constitutional trisomy 8 mosaicism and normal phenotype. *Cancer Genet Cytogenet.* 1995; 79: 79–81.
17. Maserati E., Aprili F., Vinante F. et al. Trisomy 8 in myelodysplasia and acute leukemia is constitutional in 15–20% of cases. *Genes Chromosomes Cancer.* 2002; 33: 93–97.
18. Улумбеков Э. Г. Гистология, эмбриология, цитология: учебник для вузов / Под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева. — 3-е изд. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 480 с.
19. Vanneste E., Voet T., Le Caignec C. et al. Chromosome instability is common in human cleavage-stage embryos. *Nature Medicine.* 2009; 15: 577–583.
20. McCoy R.C. Mosaicism in preimplantation human embryos: when chromosomal abnormalities are the norm. *Trends Genet.* 2017; 33(7): 448–463. doi:10.1016/j.tig.2017.04.001.
21. Campbell I.M., Chad A., Shaw C.A., Stankiewicz P., Lupski J.R. Somatic mosaicism: implications for disease and transmission genetics. *Trends Genet.* 2015; 31(7): 382–392. doi:10.1016/j.tig.2015.03.013
22. Youssoufian H., Pyeritz R.E. Mechanisms and consequences of somatic mosaicism in humans. *Nat. Rev. Genet.* 2002; 3, 748–758.
23. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Dynamic nature of somatic chromosomal mosaicism, genetic-environmental interactions and therapeutic opportunities in disease and aging. *Molecular Cytogenetics.* 2020; 13:16 <https://doi.org/10.1186/s13039-020-00488-0>
24. Ziłtkiewicz E., Wojda A., Witt M. Cytogenetic perspective of ageing and longevity in men and women. *J Appl Genet.* 2009; 50(3): 261–273.
25. De S. Somatic mosaicism in healthy human tissues. *Trends in Genetics.* 2011; 27(6):217–223. doi: 10.1016/j.tig.2011.03.002
26. Davidsson J., Veerla S., Johansson B. Constitutional trisomy 8 mosaicism as a model for epigenetic studies of aneuploidy. *Epigenetics & Chromatin.* 2013; 6: 18 <http://www.epigeneticsandchromatin.com/content/6/1/18>
9. Paulsson K., Johansson B. Trisomy 8 as the sole chromosomal aberration in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Pathol Biol (Paris).* 2007; 55: 37–48.
10. Shilova N.V., Minzhenskova M.E., Markova Zh.G., Yurchenko D.A., Voronina E.S. Klinicheskaya kharakteristika i laboratornaya diagnostika sindroma Pallistera-Killiana. Uchebno-metodicheskoye posobiye; pod. red. N.V. Shilovoy [Clinical characteristics and laboratory diagnostics of Pallister-Killian syndrome. Educational and methodological manual; edited by N.V. Shilova] — M.: — Izd-vo Triumf [Moscow: — Triumph Publishing House], 2024. — 54 p. (In Russ.)
11. Weise A., Liehr T. Pre- and postnatal diagnostics and research on peripheral blood, bone marrow, chorion, amniocytes, and fibroblasts. In: Liehr, T. (eds) *Fluorescence In Situ Hybridization (FISH). Springer Protocols Handbooks.* 2017. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-52959-1_17
12. Vorobtsova I.E., Vasilyeva Z.Zh., Shkolnik M.I., et al. Primeneniye metoda fluoretsentnoy gibrizatsii in situ na kletkakh osadka mochi dlya diagnostiki raka mochevogo puzrya i yego retsidivov [Use of fluorescence in situ hybridization assay on urine sediment cells to diagnose urinary bladder cancer and its recurrence]. *Onkourologiya [Cancer Urology].* 2011;7(1):73–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2011-7-1-73-78>
13. Riccardi V.M. Trisomy 8: an international study of 70 patients. *Birth Defects.* 1977;13(3C):171–184.
14. Hale N.E., Keane J.F. Piecing together a picture of trisomy 8 mosaicism syndrome. *J Am Osteopath Assoc.* 2010; 110(1): 21–23.
15. Settimo C., Bonanno L., Tresoldi M. et al. Early and innovative rehabilitation in Warkany Syndrome 2 associated with agenesis of the corpus callosum: a case report. *Children.* 2022; 9: 722. <https://doi.org/10.3390/children9050722>
16. Hasle H., Clausen N., Pedersen B., Bendix-Hansen K. Myelodysplastic syndrome in a child with constitutional trisomy 8 mosaicism and normal phenotype. *Cancer Genet Cytogenet.* 1995; 79: 79–81.
17. Maserati E., Aprili F., Vinante F. et al. Trisomy 8 in myelodysplasia and acute leukemia is constitutional in 15–20% of cases. *Genes Chromosomes Cancer.* 2002; 33: 93–97.
18. Улумбеков Е. Г. Гистология, эмбриология, цитология: учебник для вузов / Под ред. Е. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева. — 3-е изд. [Histology, embryology, cytology: a textbook for universities / Ed. E. G. Ulumbekova, Yu. A. Chelysheva. — 3rd ed.] — Moscow: GEOTAR-Media, 2012. — 480 p. (In Russ.)
19. Vanneste E., Voet T., Le Caignec C. et al. Chromosome instability is common in human cleavage-stage embryos. *Nature Medicine.* 2009; 15: 577–583.
20. McCoy R.C. Mosaicism in preimplantation human embryos: when chromosomal abnormalities are the norm. *Trends Genet.* 2017; 33(7): 448–463. doi:10.1016/j.tig.2017.04.001.
21. Campbell I.M., Chad A., Shaw C.A., Stankiewicz P., Lupski J.R. Somatic mosaicism: implications for disease and transmission genetics. *Trends Genet.* 2015; 31(7): 382–392. doi:10.1016/j.tig.2015.03.013
22. Youssoufian H., Pyeritz R.E. Mechanisms and consequences of somatic mosaicism in humans. *Nat. Rev. Genet.* 2002; 3, 748–758.
23. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Dynamic nature of somatic chromosomal mosaicism, genetic-environmental interactions and therapeutic opportunities in disease and aging. *Molecular Cytogenetics.* 2020; 13:16 <https://doi.org/10.1186/s13039-020-00488-0>
24. Ziłtkiewicz E., Wojda A., Witt M. Cytogenetic perspective of ageing and longevity in men and women. *J Appl Genet.* 2009; 50(3): 261–273.
25. De S. Somatic mosaicism in healthy human tissues. *Trends in Genetics.* 2011; 27(6):217–223. doi: 10.1016/j.tig.2011.03.002
26. Davidsson J., Veerla S., Johansson B. Constitutional trisomy 8 mosaicism as a model for epigenetic studies of aneuploidy. *Epigenetics & Chromatin.* 2013; 6: 18 <http://www.epigeneticsandchromatin.com/content/6/1/18>

References

1. Martínez-Glez V., Tenorio J., Nevado J. et al. A six-attribute classification of genetic mosaicism. *Genet Med.* 2020; 22(11): 1743–1757. doi:10.1038/s41436-020-0877-3.
2. James R.S., Jacobs P.A. Molecular studies of the aetiology of trisomy 8 in spontaneous abortions and the liveborn population. *Hum Genet.* 1996; 97: 283–286.
3. Wisniewska M., Mazurek M. Trisomy 8 mosaicism syndrome. *J. Appl. Genet.* 2002; 43, 115–118.
4. Robinson W.P., Binkert F., Bernasconi F. et al. Molecular studies of chromosomal mosaicism: relative frequency of chromosome gain or loss and possible role of cell selection. *Am J Hum Genet.* 1995; 56:444–451.
5. Karadima G., Bugge M., Nicolaidis P. et al. Origin of nondisjunction in trisomy 8 and trisomy 8 mosaicism. *Eur J Hum Genet* 1998; 6:432–438.
6. Baidas S., Chen T-J, Kolev V. et al. Clinical report constitutional trisomy 8 mosaicism due to meiosis II non-disjunction in a phenotypically normal woman with hematologic abnormalities. *Am J of Med Genet.* 2004; 124A:383–387 .
7. Veitia R.A., Bottani S., Birchler J.A. Cellular reactions to gene dosage imbalance: genomic, transcriptomic and proteomic effects. *Trends Genet.* 2008; 24:390–397.
8. Kurtyka Z.E., Krzykwa B., Piatkowska E. et al. Trisomy 8 mosaicism syndrome. Two cases demonstrating variability in phenotype. *Clin Pediatr.* 1988;27(11):557–564.