

ВОЗРАСТ ПРАМАТЕРЕЙ ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ ДАУНА В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ



Исследована информация о возрасте прародителей 243 детей с болезнью Дауна (БД) и 330 здоровых детей, рожденных в 1990–1999 гг. В 102 семьях, в которых мать на момент рождения ребенка с БД была моложе 30 лет, медианы возраста у бабок пробандов по материнской линии и у бабок по отцовской линии были фактически одинаковыми (26 лет). Также фактически одинаковым был возраст прапрабабушек в 226 молодых семьях, имеющих здоровых детей (27 лет). Не были обнаружены различия по изученным показателям между 141 семьей с БД и 104 семьями здоровых детей, в которых мать была старше 29 лет. Таким образом, результаты наших исследований не подтвердили гипотезу о влиянии возраста бабушек пробандов с БД на сегрегацию хромосом в оогенезе их дочерей, а также гипотезу о существенном вкладе в популяционную частоту БД унаследованной трисомии хромосомы 21.

Введение. Материнский возраст считается наиболее значимым фактором риска зачатия и рождения ребенка с трисомией хромосомы 21 (Т21), однако большая доля детей с болезнью Дауна (БД) рождается у молодых родителей [1].

Это наблюдение справедливо и для Санкт-Петербурга, в котором доля молодых родителей детей с БД составляет более 60 % [2]. Поэтому исследования независимых от возраста факторов, влияющих на сегрегацию хромосом, продолжают оставаться актуальными.

То, что повышенный возраст бабок по материнской линии (в дальнейшем для краткости – праматеринский возраст) может являться существенным фактором возникновения Т21, предполагалось в самых ранних работах по этиологии БД [3]. Представления о возможных механизмах влияния праматеринского возраста сводятся к двум положениям:

1) влияние факторов, обусловленных угасанием репродуктивной функции женщины на сегрегацию хромосом в яйцниках кариологически нормального плода, которому предстоит стать матерью больного ребенка;

2) возраст-зависимое нарушение сегрегации хромосом в оогенезе, приводящее к образованию зиготы с Т21, из которой в результате так называемой «коррекции трисомии» (потери одной из хромосом 21) развивается фенотипически нормальный носитель гонадного мозаицизма (ГМ), имеющий высокий риск рождения потомков с Т21. Специальные исследования, однако, не дали убедительного подтверждения влияния этого фактора [4–9] (табл. 1).

Интерес к практически забытой сорокалетней давности гипотезе всколыхнула публикация индийских авторов [10], которые декларировали, что возраст бабушки пробанда по материнской линии является даже более существенным фактором риска рождения ребенка с БД, чем возраст матери. Кроме того, недавно появились данные, свидетельствующие о том, что значение ГМ в этиологии Т21 может быть значительно большим, чем это ранее предполагалось [11, 12]. Эти работы явились предпосылкой для настоящего исследования, целью которого было установление значения для возникновения регулярной трисомии 21 возраста прародителей на момент рождения обоих родителей.

Материалы и метод. Информация о возрасте прародителей детей с регулярной Т21 и здоровых новорожденных получена из опросников,

**Результаты исследования праматеринского возраста
как фактора риска рождения ребенка с болезнью Дауна**

Страна	Период исследования	Исследованные группы родителей детей с болезнью Дауна	Контроль	Результаты исследования	Авторы
Англия	1953–1957	Семьи детей с БД ($n = 61$)	Семьи здоровых детей ($n = 308$)	Статистически значимое увеличение вероятности рождения БД матерями младше 35 лет, если возраст праматери 35 лет и старше ($P < 0,025$)	[4]
Швеция	1955–1959	Матери не старше 30 лет ($n = 284$) Матери 30–39 лет ($n = 499$) Матери старше 39 лет ($n = 499$)	Отсутствует	Нет статистически значимых различий между группами	[5]
Дания	1962–1966	Семьи, в которых матери младше 30 лет ($n = 81$)	Популяция	Статистически значимые различия с внутрисемейным контролем ($P < 0,05$). Нет различий с популяцией	[6]
Австралия	1945–1965	Матери младше 30 лет ($n = 93$) Матери 30–39 лет ($n = 139$) Матери старше 39 лет ($n = 96$)	Отсутствует	Нет статистически значимых различий между группами	[7]
Венгрия	1970–1974	Семьи детей с БД ($n = 223$)	Семьи здоровых детей ($n = 2380$)	Небольшое различие с контролем у матерей младше 30 лет ($P = 0,05$)	[8]
Дания	1943–1979 (БД) 1980 (контроль)	Семьи детей с трисомией 21 в результате нерасхождения в I мейотическом делении ($n = 32$)	Семьи здоровых детей ($n = 80$)	Статистически значимое различие с контролем ($P = 0,03$)	[9]
Норвегия	1967–2002	Семьи детей с БД ($n = 181$)	Семьи новорожденных ($n = 360702$)	Не обнаружено увеличение риска рождения ребенка с БД в зависимости от возраста прародителей со стороны матери или отца	[13]
Индия	1990–2005	Семьи детей с трисомией 21 ($n = 69$)	Семьи здоровых детей ($n = 80$)	Влияние возраста праматери более существенно, чем возраста матери	[10]
Россия	1990–1999	Семьи детей с трисомией 21 ($n = 243$)	Семьи здоровых детей ($n = 330$)	Нет статистически значимых различий как при сравнении с внутрисемейным контролем*, так и при сравнении с контрольной группой	Настоящее исследование

* Родители отцов детей с болезнью Дауна.

Распределение возрастов матерей и бабок с материнской и отцовской стороны в семьях детей с болезнью Дауна и в контроле, %

Возраст, годы	Матери		Бабки со стороны матери		Бабки со стороны отца	
	Болезнь Дауна	Контроль	Болезнь Дауна	Контроль	Болезнь Дауна	Контроль
Младше 20	12 (5)	33 (10)	7 (3)	13 (4)	11 (6)	19 (6)
20–24	51 (21)	116 (35)	78 (32)	113 (34)	62 (31)	92 (30)
25–29	39 (16)	77 (23)	73 (30)	96 (29)	69 (34)	92 (30)
30–34	46 (19)	58 (18)	61 (25)	72 (22)	41 (20)	68 (22)
35–39	67 (28)	34 (10)	19 (8)	30 (9)	14 (7)	24 (8)
40 и старше	28 (11)	12 (4)	5 (2)	6 (2)	4 (2)	8 (3)
Медианный возраст	31	27	27	27	27	27
Всего	243 (100)	330 (100)	243 (100)	330 (100)	201 (100)	303 (100)

разработанных для исследования факторов риска рождения детей с врожденными пороками развития в Санкт-Петербурге. Эта работа проводилась в 1990–1999 гг. сотрудниками Академической группы чл.-кор. РАМН профессора Е.Ф. Давиденковой и сотрудниками Санкт-Петербургского диагностического медико-генетического центра. Данные о числе детей с БД, родившихся в этот период, и о наличии кариологического подтверждения диагноза получены из созданного Н.В. Ковалевой Регистра болезни Дауна в Санкт-Петербурге.

Сравнение возрастов бабок со стороны матери и отца проводили в двух возрастных категориях: в семьях, где матери на момент рождения ребенка с БД были моложе 30 лет, и в семьях, где матери детей с БД на момент рождения ребенка имели возраст 30 лет и старше. Поскольку даже в этих категориях распределение возрастов может различаться между матерями детей с БД и матерями здоровых детей, были сформированы выборки методом подобранного контроля: для каждой матери ребенка с БД вслепую подбирали женщину такого же возраста из контрольной группы.

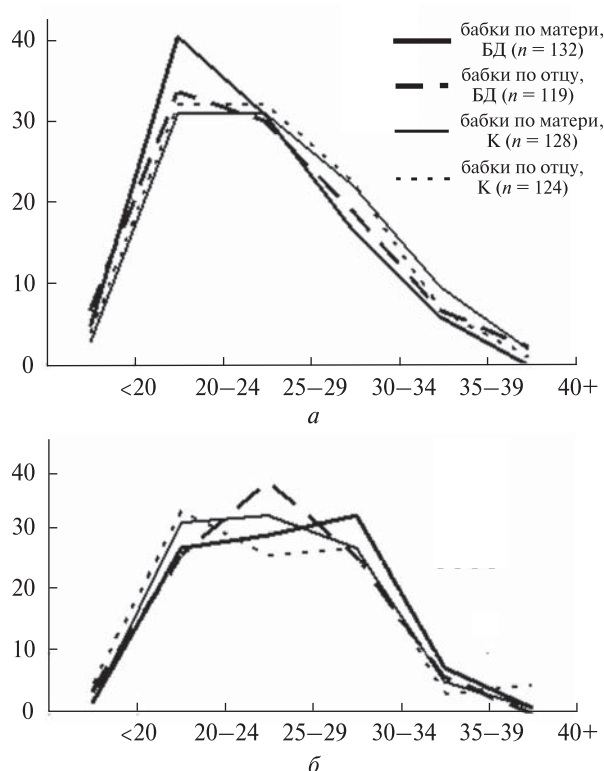
Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ StatXact («Cytel, Inc.», США), в котором реализованы точные методы непараметрической статистики и отечественной некоммерческой программы AtteSat (версия 9.7.1) [30]. В качестве показателей центра распределения использовали медианы. Для анализа структуры таблиц сопря-

женности (т.е. для выявления статистически гомогенных и гетерогенных блоков в таких таблицах) использована оригинальная программа SANCT (Structural Analysis of Contingency Tables) [31].

Результаты исследований. Из опросников была получена информация о возрасте прародителей 243 детей с Т21 и 330 здоровых детей, рожденных в период 1990–1999 гг. По данным Регистра болезни Дауна в Санкт-Петербурге за этот период родились 477 детей с БД, из них кариологическое подтверждение диагноза имели 437 (92 %) детей. У 375 из них обнаружена регулярная Т21. Таким образом, группа семей 243 детей с регулярной Т21, составляющая примерно 60 % семей детей с этим вариантом трисомии, является вполне репрезентативной для проведения настоящего исследования.

Данные по возрастным распределениям в сравниваемых группах (бабки со стороны матери и отца на момент рождения матери или отца), а также у матерей детей с БД и матерей здоровых детей представлены в табл. 2. Высоко достоверные различия между матерями детей с БД и матерями здоровых детей были ожидаемыми и не являлись предметом настоящего исследования. Между сравниваемыми группами достоверные различия не обнаружены. Это показывает, что распределение возрастов матерей существенно не влияет на распределение возрастов в сравниваемых группах.

Из 243 семей детей с БД в 102 семьях мать была моложе 30 лет, в 141 семье матери были



Возрастные распределения бабок по матери в семьях детей с болезнью Дауна и в группах сравнения: а – семьи, в которых матери при рождении ребенка были младше 30 лет; б – семьи, в которых возраст матерей при рождении ребенка был 30 лет и старше; по вертикали – доля, %; по горизонтали – возраст, годы; БД – болезнь Дауна, К – контроль, здоровые новорожденные

Таблица 3
Распределение возрастов бабок с материнской стороны в семьях детей с болезнью Дауна и в объединенном контроле, % (группы подобраны по возрасту матерей)

Возраст, годы	Матери младше 30 лет		Матери 30 лет и старше	
	Болезнь Дауна	Контроль	Болезнь Дауна	Контроль
Младше 20	5 (4,8)	13 (4,5)	2 (2,2)	9 (3,5)
20–24	41 (40,2)	96 (32,9)	25 (27,2)	78 (30,4)
25–29	32 (31,4)	92 (31,5)	27 (29,3)	83 (32,3)
30–34	17 (16,7)	64 (21,9)	30 (32,3)	69 (26,8)
35–39	7 (6,9)	22 (7,5)	7 (7,6)	13 (5,1)
40 и старше	0	5 (1,7)	1 (1,1)	5 (1,9)
Медианный возраст	26	27	28	27
Всего	102 (100)	292 (100)	92 (100)	257 (100)

старше. В семьях здоровых детей соответствующие группы составили 226 и 104. Анализ показал, что в молодых семьях детей с БД медианы возраста бабок со стороны матери и бабок по отцовской линии были практически одинаковыми (26 лет). Одинаковыми были и медианы соответствующих показателей в молодых семьях, имеющих здоровых детей (27 лет). В семьях, в которых матерям было 30 лет и больше, медианный возраст бабок со стороны матери БД был несколько выше (29 лет) по сравнению с возрастом бабок со стороны отца БД (27 лет) и возрастом бабок из соответствующих групп в контроле (28 и 27 лет), но это различие не было статистически достоверным.

Дальнейший анализ проводился в группах, подобранных по возрасту матерей. Поскольку не обнаружены достоверные различия между группами сравнения (рисунок), они были сведены в одну группу «объединенный контроль». Сравнение исследуемых параметров в двух возрастных категориях показало отсутствие статистически достоверных различий между группами бабок по матери в молодых семьях детей с БД и соответствующим контролем и между группами бабок по матери в семьях, в которых мать была старше 29 лет, и соответствующим контролем (табл. 3).

Обсуждение полученных данных. Обсуждая результаты проведенного нами исследования, надо остановиться на объяснении проведения анализа не в привычных категориях возраста матерей, т.е. младше 35 лет и старше 34 лет, а в категориях младше 30 лет, а также с 30 лет и старше. По нашим данным и данным многих работ, на возраст 30–34 года приходится начало резкого подъема риска рождения ребенка с БД [2], поэтому мы использовали такую же группировку данных, как и ряд других исследователей этой проблемы [5–8]. Следует отметить, что такая классификация не повлияла на результат настоящей работы, поскольку и при стандартном способе группировки данных не обнаружено повышение значений прародительских возрастов в тестируемой группе.

Проблема значения праматеринского возраста в этиологии самого распространенного среди новорожденных хромосомного синдрома – БД, обусловленного Т21 – имеет давнюю

историю (табл. 2). Первое исследование, проведенное на небольшой выборке семей детей с клиническими признаками БД и выявившее увеличение вероятности рождения ребенка с БД матерями младше 35 лет, если возраст их матерей на момент их рождения превышал 34 года, было опубликовано в 1963 г. [4]. Дальнейшие работы, проведенные на значительном материале [5, 7], не подтвердили влияния этого фактора. Длительное время эта проблема оставалась без внимания, и повсеместно изучались другие факторы риска, однако публикация индийских авторов, которые обнаружили, что влияние возраста бабки со стороны матери превышает влияние возраста матери [10], возобновила интерес к этой гипотезе.

Скрупулезное исследование норвежских ученых, основанное на данных Норвежского медицинского регистра новорожденных, в котором в качестве контроля использовали данные возрастов прародителей всех новорожденных страны, также не обнаружило увеличения риска рождения ребенка с БД в зависимости от возраста прародителей со стороны матери или отца [13]. Однако упомянутые исследования были выполнены либо на малом числе семей, в которых больные дети имели кариологическое подтверждение диагноза [9, 10], либо в больших выборках, в которых диагноз БД часто не имел кариологического подтверждения [5, 7, 8]. Даже в хорошо организованном исследовании норвежских коллег информацию о диагнозе БД при рождении ребенка не сопоставляли с данными из лабораторий, проводящих кариологическое тестирование, что следует из описания метода сбора информации в статье [14].

Несмотря на то, что БД хорошо диагностируется клинически, даже опытные клиницисты могут ошибаться при постановке этого диагноза, и некоторое количество клинически диагностированных случаев БД не подтверждаются при проведении кариологического анализа [14, 15]. При этом, как показали наши данные, большая часть детей с ложноположительными диагнозами рождаются у молодых матерей [16]. Нельзя исключить и того, что изучаемый фактор, не имея универсального значения, может быть значимым в некоторых популяциях. Поэтому исследование влияния возраст-

та прародителей в семьях детей с кариологически подтвержденной Т21 представлялось нам оправданным.

Известно, что большая часть Т21 (80 %) образуется в результате нарушения сегрегации хромосом в оогенезе, из них 75 % являются результатом нерасхождения в I мейотическом делении [17]. Поскольку I мейотическое деление оогенеза происходит в период внутриутробного развития, факторы, обусловленные возрастом матери развивающегося плода женского пола, могут влиять на сегрегацию хромосом в результате дефектов или недостаточной функции систем, вовлеченных в многообразные процессы формирования яйцеклетки. Поэтому основное внимание при изучении влияния возраста прародителей уделяется возрасту бабки пробанда со стороны матери, и ни одна опубликованная работа не выявила влияния возраста прародителей со стороны отца.

То, что праматеринский возраст является существенным фактором возникновения ГМ по Т21, предполагалось в первых работах по этиологии БД [3]. На основании изучения особенностей дерматоглифики у родителей детей с БД был сделан вывод, что до 19 % всех родителей являются мозаиками [18, 19]. Однако в последующих кариологических исследованиях мозаицизм обнаруживали в клетках крови только у 2 % родительских пар [20–22]. Тем не менее представление о том, что ГМ играет значительно большую роль в этиологии хромосомных аномалий, чем это обнаруживается кариологически, продолжает активно обсуждаться [23, 24].

Недавно было показано, что большая часть носителей ГМ произошла из зигот, трисомных по хромосоме 21 в результате нерасхождения в I мейотическом делении оогенеза, с последующей потерей дополнительной хромосомы 21 в раннем эмбриогенезе [25]. Известно, что нарушение сегрегации хромосом в I мейотическом делении оогенеза является возраст-зависимым [26], поэтому не удивительно, что доля матерей 35 лет и старше при рождении носителей ГМ по Т21 составляла 47 %, в то время как аналогичный показатель у матерей в семьях носителей ГМ составлял только 7 % [25]. Эти данные согласуются с известным фактом, что Т21, унаследованная от родителей – носителей ГМ, является возраст-независимой [26].

Поэтому естественно предположить, что значительная часть молодых родителей может являться носителями ГМ.

Анализ результатов изучения родительского происхождения дополнительной хромосомы 21 выявил 6,5 % носителей ГМ среди молодых пар, имеющих детей с регулярной Т21 [11], т.е. более высокую частоту носительства ГМ, чем это обнаруживалось при стандартном кариологическом анализе [20–22]. При этом рассмотрение самой проблемы диагностики ГМ позволило считать, что скорее всего это значение является заниженным [11]. Однако диагностика ГМ часто является очень непростой задачей [28, 29], поэтому проведение соответствующих исследований в области этиологии БД с учетом этого фактора представляется трудноосуществимым. Обнаружение повышения праматеринского возраста в молодых семьях, имеющих детей с регулярной Т21, могло бы стать свидетельством в пользу влияния такого фактора. Однако мы не получили данных, подтверждающих эту гипотезу.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что в Санкт-Петербурге, как и в других популяциях, праматеринский возраст не является существенным фактором риска рождения ребенка с БД у молодых матерей. Равным образом не получено свидетельств тому, что значительная часть молодых матерей детей с Т21 являются носителями гонадного мозаицизма.

Авторы выражают большую благодарность Никите Николаевичу Хромову-Борисову за помощь в проведении статистического анализа результатов для настоящей работы.

N.V. Kovaleva, M. Tahmasebi-Hesari, D.K. Verlinskaya
**GRANDMATERNAL AGES AT BIRTH OF PARENTS
 OF CHILDREN WITH DOWN SYNDROME
 IN ST. PETERSBURG**

Advanced maternal age is a well-established factor of DS occurrence. However the majority of DS cases are born to young couples. Some studies suggested that the risk for Down syndrome may be related to an aging grandmother. We obtained data on grandmaternal ages in 243 families of DS and 330 families of healthy children born in 1990–1999. The data were analyzed according to two categories of maternal ages, <30 yr and ≥30 yr. We did not find systematic differences in grandparental age distribution between the studied groups. Specifically, in 102 young couples with DS, medians

for both maternal and paternal grandmother's age appeared to be equal (26 yr). Similar figures were observed in 284 young controls (27 yr). There was no difference in age distribution between 141 older couples with DS and 104 control couples. Therefore we failed to support the suggestion that advanced age of the DS grandmother is responsible for meiotic disturbance in her daughter. Neither the hypothesis suggesting a significant contribution of parentally transmitted trisomy 21 to DS population rate has been confirmed.

Н.В. Ковальова, М. Тахмасебі-Хесарі, Д.К. Верлінська
**ВІК ПРАМАТЕРІВ ДІТЕЙ З ХВОРОБОЮ ДАУНА
 У САНКТ-ПЕТЕРБУРЗІ**

Досліджено інформацію про вік прабатьків 243 дітей з хворобою Дауна (ХД) та 330 здорових дітей, народжених у 1990–1999 рр. У 102 сім'ях, де мати на час народження дитини з ХД не мала 30 років, медіани віку у бабусь пробандів по материнській лінії та бабусь по батьківській лінії були фактично однаковими (26 років). Також фактично однаковим був вік праматерів у 226 молодих сім'ях, що мають здорових дітей (27 років). Не виявлено різниці за цими показниками між 141 сім'єю з ХД та 104 сім'ями здорових дітей, де мати мала більше 29 років. Таким чином, результати наших досліджень не підтвердили гіпотезу про вплив віку бабусь пробандів з ХД на сегрегацію хромосом в оогенезі їхніх дочок, а також гіпотезу про істотний вклад в популяційну частоту ХД успадкованої трисомії хромосоми 21.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Huether C.A., Ivanovich J., Goodwin B.S., Krivchenia E.L., Hertzberg V.S., Edmonds L.D., May D.S., Priest J.H. Maternal age specific risk rate estimates for Down syndrome among live births in whites and other races from Ohio and Metropolitan Atlanta, 1970–1989 // *J. Med. Genet.* – 1998. – 35. – P. 482–490.
2. Ковалева Н.В. Анализ данных Регистра болезней Дауна (1970–1996) // *Медико-генетическая служба Санкт-Петербурга.* – СПб, 1999. – С. 42–48.
3. Penrose L.S. Genetical aspects of mental deficiency // *Int. Copenhagen Congr. Sci. Study Ment. Retard.*, 1964. – P. 165.
4. Greenberg R.C. Two factors influencing the births of Mongols to younger mothers // *Med. Offr.* – 1963. – 109. – P. 62–64.
5. Forssman H., Akesson H.O. Consanguineous marriages and mongolism // *CIBA Foundation Study Group.* – London: J. & A. Churchill, 1967. – № 25.
6. Mikkelsen M. Down's syndrome at young maternal age: cytogenetical and genealogical study of eighty-one families // *Ann. Hum. Genet.* – 1967. – 31. – P. 51–69.
7. Stoller A., Collmann R.D. Grandmaternal age at birth of

- mothers of children with Down syndrome (mongolism) // J. Ment. Defic. Res. – 1969. – **13**. – P. 201–205.
8. Papp Z., Varadi E., Szabo Z. Grandmaternal age at birth of parents of children with trisomy 21 // Hum. Genet. – 1977. – **39**. – P. 221–224.
 9. Aagesen L., Grinsted J., Mikkelsen M. Advanced grandmaternal age on the mother's side – a risk of giving rise to trisomy 21 // Ann. Hum. Genet. – 1984. – **48**. – P. 297–301.
 10. Malini S.S., Ramachandra N.B. Influence of advanced age of maternal grandmothers on Down syndrome // BMC Med. Genet. – 2006. – **7**. – P. 4.
 11. Ковалева Н.В., Тахмасеби-Хесари М. Выявление гонадного мозаицизма у родителей детей с болезнью Дауна // Цитология и генетика. – 2007. – **41**, № 5. – С. 36–42.
 12. Hulten M.A., Patel S.D., Tankimanova M. et al. On the origin of trisomy 21 in Down syndrome // Mol. Cytogenet. – 2008. – **1**. – P. 21.
 13. Kazaura M.R., Lie R.T., Skjærven R.S. Grandparen's age and the risk of Down's syndrome in Norway // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2006. – **85**. – P. 236–240.
 14. Melve K.K., Lie R.T., Skjaerven R., Van Der Hagen C.B., Gradek G.A., Jonsrud C., Braathen G.J., Irgens L.M. Registration of Down syndrome in the Medical Birth Registry of Norway: validity and time trends // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2008. – **87**. – P. 824–830.
 15. Devlin L., Morrison P.J. Accuracy of the clinical diagnosis of Down syndrome // Ulster Med. J. – 2004. – **73**. – P. 4–12.
 16. Ковалева Н.В. Болезнь Дауна без трисомии? // Сб. науч. тр. КМАПО им. П.Л. Шупика. – 1999. – **8**, № 2. – С. 121–124.
 17. Hassold T., Sherman S.L. Down's syndrome: genetic recombination and the origin of extra chromosome 21 // Clin. Genet. – 2000. – **57**. – P. 95–100.
 18. Penrose L.S., Smith G.F. Down's anomaly. – London : Churchill, 1966.
 19. Priest J.H., Verhulst C., Sirkin S. Parental dermatoglyphics in Down's syndrome. A ten-year study // J. Med. Genet. – 1973. – **10**. – P. 328–332.
 20. Harris D.J., Begleiter M.L., Chamberlin J., Hankins L., Magenis R.E. Parental trisomy 21 mosaicism // Amer. J. Hum. Genet. – 1982. – **34**. – P. 125–133.
 21. Uchida I.A., Freeman V.C.P. Trisomy 21 Down syndrome. Parental mosaicism // Hum. Genet. – 1985. – **70**. – P. 246–248.
 22. Бутомо И.В., Ковалева Н.В. Структурные хромосомные перестройки и мозаицизм у родителей детей с болезнью Дауна // Цитология и генетика – 1993. – **27**, № 1. – С. 87–91.
 23. Ковалева Н.В. Проблемы мозаицизма по трисомии хромосомы 21 // Цитология. – 2003. – **45**, № 4. – С. 434–440.
 24. Kovaleva N.V. Sex-specific chromosome instability in early human development // Amer. J. Med. Genet. – 2005. – **136A**. – P. 401–413.
 25. Kovaleva N.V. Germ-line transmission of trisomy 21: Data from 80 families suggest an implication of advanced grandmaternal age and a high frequency of female-specific trisomy rescue // Mol. Cytogenet. – 2010. – № 3. – P. 7.
 26. Sherman S.L., Petersen M.B., Freeman S.B., Hersey J., Pettay D., Taft L., Frantzen M., Mikkelsen M., Hassold T.J. Non-disjunction of chromosome 21 in maternal meiosis I: evidence for a maternal age-dependent mechanism involving reduced recombination // Hum. Mol. Genet. – 1994. – **3**. – P. 1529–1535.
 27. Hsu L.Y.F., Gertner M., Leiter E., Hirschhorn K. Paternal trisomy 21 mosaicism and Down's syndrome // Amer. J. Hum. Genet. – 1971. – **23**. – P. 592–601.
 28. Kovaleva N.V. Parental mosaicism for trisomy 21: Problems with its detection and an approach to determining its population rate // Genet. Test. – 2007. – **11**. – P. 342–345.
 29. Tahmasebi-Hesari M., Kovaleva N.V. Detecting of gonadal mosaicism for trisomy of chromosomes without severe imprinting effects // Eur. J. Hum. Genet. – 2008. – **16**. – Suppl. 1. – P. 153.
 30. Гайдышев И.П. Программа анализа данных AtteStat. <http://attestatsoft.com/>
 31. Хромов-Борисов Н.Н., Лаззаротто Г.Б., Куст Т.Б.Л. Биометрические задачи в популяционных исследованиях. – М.: Изд. ГЭОТАР-МЕД, 2008. – 78 с.

Поступила 28.05.09