



## Молекулярный патогенез синдрома Дауна (трисомии 21)

©З.И. Тлехатук<sup>1</sup>, В.М. Сутягина<sup>1</sup>, А.А. Линчевский<sup>1</sup>, А.С. Пушнова<sup>1</sup>, П.П. Поляков<sup>1\*</sup>, С.А. Занин<sup>1</sup>,  
О.В. Цымбалов<sup>1</sup>, Д.А. Науменко<sup>1</sup>, М.Ш. Ахророва<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

<sup>2</sup>Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Республика Узбекистан

\* П.П. Поляков, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4, [palpal.p@yandex.ru](mailto:palpal.p@yandex.ru)

Поступила в редакцию 9 декабря 2025 г. Исправлена 20 апреля 2026 г. Принята к печати 30 апреля 2026 г.

### Резюме

Синдром Дауна обусловлен врожденной трисомией по хромосоме 21. Основу его патогенеза составляет ряд молекулярных цитопатических эффектов анеуплоидии, активно изучаемых в последнее время.

**Цель:** Анализ и изложение в виде нарративного обзора молекулярных механизмов негативного влияния на клетку трисомии по хромосоме 21. Первый из них – первичный дисбаланс экспрессии, обусловленный увеличением дозы генов хромосомы 21, и гиперфункция кодируемых ими ферментативных, транспортных, рецепторных, структурных и регуляторных белков. Помимо этого, наличие дополнительной хромосомы влечёт за собой вторичное глобальное нарушение экспрессии, которое обусловлено рядом цитопатических механизмов и приводит к формированию анеуплоидия-ассоциированного фенотипа. Среди данных механизмов рассматриваются проявления протеотоксичности (стехиометрический дисбаланс, перегруженность систем синтеза, фолдинга, посттрансляционных модификаций и деградации, торможение рибосомального биогенеза, активация программ интегрированного ответа на клеточный стресс), нарушение пространственной организации наследственного материала, нестабильность генома (в частности, хромосомная нестабильность), которая сопряжена с накоплением ошибок в разнообразных генах и активацией аутовоспаления.

**Ключевые слова:** синдром Дауна, протеотоксичность, интегрированный ответ на клеточный стресс, нестабильность генома, аутовоспаление

**Цитировать:** Тлехатук З.И., Сутягина В.М., Линчевский А.А., и др. Молекулярный патогенез синдрома Дауна (трисомии 21). *Инновационная медицина Кубани*. 2026;11(2):140–146. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2026-11-2-140-146>

## Molecular Pathogenesis of Down Syndrome (Trisomy 21)

©Zarina I. Tlekhatuk<sup>1</sup>, Valeria M. Sutiagina<sup>1</sup>, Anton A. Linchevsky<sup>1</sup>, Alisa S. Pushnova<sup>1</sup>, Pavel P. Polyakov<sup>1\*</sup>,  
Sergey A. Zanin<sup>1</sup>, Oleg V. Tsybalov<sup>1</sup>, Daria A. Naumenko<sup>1</sup>, Malika Sh. Akhrorova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>2</sup>Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

\* Pavel P. Polyakov, Kuban State Medical University, 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar, 350063, Russian Federation, [palpal.p@yandex.ru](mailto:palpal.p@yandex.ru)

Received: December 9, 2025. Received in revised form: April 20, 2026. Accepted April 30, 2026.

### Abstract

Down syndrome is attributed to congenital chromosome 21. Its pathogenesis is driven by a range of cytopathic effects associated with aneuploidy, an area that has been the focus of extensive recent investigation.

**Objective:** To analyze and present, in the form of a narrative review, the molecular mechanisms underlying the detrimental effects of chromosome 21 on the cell. The first of these is a primary imbalance in gene expression caused by increased dosage of chromosome 21 genes and the hyperfunction of the encoded enzymatic, transport, receptor, structural, and regulatory proteins. In addition, the presence of an extra chromosome leads to secondary global dysregulation of gene expression driven by a range of cytopathic mechanisms, resulting in the development of an aneuploidy-associated phenotype. Among these mechanisms are features of proteotoxicity (stoichiometric imbalance; overload of the systems responsible for protein synthesis, folding, post-translational modifications, and degradation; inhibition of ribosomal biogenesis; and activation of integrated cellular stress response programs), disruption of the spatial organization of genetic material, and genome instability (in particular chromosomal instability), which is associated with the accumulation of errors in a wide range of genes and activation of autoinflammatory processes.

**Keywords:** Down syndrome, proteotoxicity, integrated stress response, genomic instability, autoinflammation

**Cite this article as:** Tlekhatuk ZI, Sutiagina VM, Linchevsky AA, et al. Molecular Pathogenesis of Down Syndrome (Trisomy 21). *Innovative Medicine of Kuban*. 2026;11(2):140–146. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2026-11-2-140-146>



Синдром Дауна обусловлен врожденной трисомией по хромосоме 21 и является самым распространенным примером подобного состояния у человека (около 1 случая на 800 новорожденных) [1]. Наличие дополнительной хромосомы оказывает негативное влияние на клетку, что повышает риск разнообразных патологий органов и систем, например, опухолей кроветворной ткани или врожденных пороков сердца, одной из частых причин которых является синдром Дауна [1–3].

### Цель

Анализ и изложение в виде нарративного обзора молекулярных механизмов негативного влияния на клетку анеуплоидии, которая обуславливает возникновение синдрома Дауна.

### Увеличение дозы генов

Вероятно, наиболее изученным механизмом негативного влияния анеуплоидии на клетку является увеличение дозы генов [4]. Наличие трисомии ведёт к тому, что кодируемые продукты транскрибируются с трёх хромосом, вместо двух. Количество данных продуктов теоретически должно в 1,5 раза превышать нормальное, однако благодаря компенсаторным механизмам (преимущественно посттранскрипционным) это значение приближается к 1,3–1,4 [4, 5]. Не все гены являются дозозависимыми, при этом на хромосоме 21 таких генов меньше, чем на любой другой аутосоме [6]. Это отчасти объясняет степень клинических проявлений синдрома Дауна, который повышает риск внутриутробной гибели и соматических патологий, однако течение и прогноз других аутосомных анеуплоидий еще более неблагоприятны. Существуют также многоуровневые механизмы внутриклеточной адаптации к повышению дозы генов (анеуплоидия встречается, например, в нормальных нейронах или гепатоцитах; также это частое явление в атипичных клетках) [5, 7].

Увеличение количества белков сопряжено с их гиперфункцией, а хромосома 21 (хоть и уступает другим аутосомам) содержит множество генов структурных, рецепторных, транспортных и ферментных протеинов [4, 8–12]. Примерами являются супероксиддисмутаза (избыток сопряжён с чрезмерной продукцией  $H_2O_2$  и оксидативным стрессом), рецепторы интерферонов 1 типа (избыточный провоспалительный ответ), субъединицы калиевых каналов,  $\alpha$ -цепи коллагена VI, цистатионин  $\beta$ -синтаза (избыточная продукция  $H_2S$ ) и пр. [4, 8–12].

Синдром Дауна сопряжён с высоким риском развития ранней болезни Альцгеймера. Предполагается, что это может быть обусловлено дозой генов предшественника  $\beta$ -амилоида (*APP*) и  $\beta$ -секретазы-2 (*BACE2*). Однако в последнее время амилоидная гипотеза подвергается критике, а при синдроме Дауна наблюдаются

и другие цитопатические процессы, аналогичные таковым при нейродегенеративных заболеваниях (протеотоксичность, оксидативный стресс и др.) [13].

Помимо рецепторных, ферментативных, транспортных и прочих задач, многочисленные белки выполняют регуляторные функции, нарушения которых не менее важны в патогенезе синдрома Дауна. Примерами таких протеинов являются, во-первых, регуляторы транскрипции, закодированные на хромосоме 21: *RUNX1*, *NRIP1*, *ZBTB21*, *ETS2*, *RCAN1*, *OLIG1*, *OLIG2* и пр. [4, 8–12]. Их дисбаланс отражается на функционировании всего наследственного аппарата. Транскриптом клетки при синдроме Дауна в сравнении с эуплоидией характеризуется аномальной экспрессией более 400 транскриптов, включая кодирующие белки, малые и длинные некодирующие РНК, а также митохондриальные РНК. Эти аномалии объясняются не только дисфункцией регуляторов транскрипции, но и другими механизмами, например, нестабильностью генома и протеотоксичностью, о которых речь пойдёт далее [14].

Другие группы подобных эффекторов – регуляторы сплайсинга (*U2AF1L5*, *U2AF1*, *RBM1*), метилирования ДНК (*N6AMT1*, *DNMT3L*), трансдукции сигнала, посттрансляционных модификаций (*DYRK1A*, *USP16*, *SUMO3*, *PRMT2*) и пр. [4, 8–12]. Нарушения регуляторных механизмов неблагоприятно отражаются на всех процессах, происходящих в клетках: их росте, размножении и самоуничтожении, обеспечении энергией, биогенезе органелл, трансмембранном транспорте, поддержании осмотического баланса, производстве биомолекул, траффикинге, взаимодействии с соседними клетками, матриксом, микробиомом и пр. [4, 10, 15, 16].

Например, гиперфункция *RUNX1* вносит вклад в нарушения кроветворения при синдроме Дауна, лежащие в основе транзитного аномального миелопоэза и миелоидного лейкоза, ассоциированного с синдромом Дауна (*ML-DS*) [3]. Избыток негистонового белка высокомолекулярной группы-14 (кодируемого *HMGN1*) способствует чрезмерному привлечению ацетилаз и ацетилированию остатка лизина в 14 положении истона H3 (*H3K14*), что способствует формированию В-клеточного острого лимфолейкоза [16]. Гиперфункция *RCAN1*, *ZBTB21* и *DYRK1A* нарушает внутриутробное развитие сердца, пластические процессы (например, синтез сократительных белков), механотрансдукцию и ответ на нейрогуморальные стимулы в клетках миокарда. Дисфункция этих белков также отражается на жизнедеятельности других тканей, например, на развитии панкреатических  $\beta$ -клеток и секреции инсулина. *OLIG1* и 2, как следует из их названия, участвуют в развитии олигодендроглии и, шире, в нейрогенезе [18]. *NRIP1*, *ETS2*, *RCAN1*, *SUMO3* подавляют работу ключевого регулятора

митохондриального биогенеза – PGC-1 $\alpha$ , что сопряжено с митохондриальной дисфункцией. Последняя является причиной внутриклеточного энергодефицита и избыточной продукции свободных радикалов и рассматривается как одно из центральных звеньев молекулярного патогенеза синдрома Дауна.

Помимо описанных выше механизмов, развитию митохондриальной дисфункции способствует широкий спектр внутриклеточных нарушений: дисбаланс некодирующих РНК (*let-7c-5p*, *микроРНК-155-5p*), гиперфункция супероксиддисмутазы, токсический эффект H<sub>2</sub>S, ингибирующего IV комплекс дыхательной цепи, аномалии митохондриального протеостаза, гиподисфункция KEAP1-NRF2 и др. [10, 12].

Функция белковых продуктов, закодированных на хромосоме 21 (как и на всех прочих), может быть ослаблена вследствие общего цитотоксического воздействия анеуплоидии (повреждения наследственного аппарата свободными радикалами, хромосомной нестабильности, протеотоксичности) и вторичного глобального дисбаланса экспрессии [4]. Примером является закодированный на хромосоме 21 регуляторный белок AIRE, ослабление функции которого, по-видимому, вносит вклад в патогенез аутоиммунных проявлений синдрома Дауна [19]. Косвенно это предположение подтверждается тем, что моногенная поломка AIRE, как известно, сопряжена с развитием аутоиммунного полигландулярного синдрома I типа, компрометирующего центральную Т-клеточную иммунологическую толерантность [20].

Итак, первый механизм негативного влияния анеуплоидии на клетку – увеличение дозы генов и, как следствие, дисфункция кодируемых ими белков. Однако избыток протеинов влечёт за собой и другие цитопатические последствия, которые собирательно обозначаются термином «протеотоксичность» [4].

### Протеотоксичность

Негативные последствия избытка белков, помимо их гиперфункции, разнообразны. Во-первых, это перегрузка систем транскрипции, синтеза, фолдинга, посттрансляционных модификаций, деградации (в частности, протеосомальной) и повышение энергозатрат. В столь сложной системе, каковой является клетка, предусмотрены механизмы поддержания протеостаза (система PQC (protein quality control)), противодействующие этому путём снижения общего уровня продукции белка [21, 22]. Ключевой программой такого типа является интегрированный клеточный стресс-ответ (integrated stress response, ISR) [21]. Однако, поскольку первопричина проблемы (анеуплоидия) остаётся неустранимой, данные механизмы компенсации оказывают стойкое негативное воздействие, снижая продукцию важных протеинов [4].

Программа ISR запускается в ответ на разнообразные стимулы и приводит к активации ряда киназ, фосфорилирующих eIF2 $\alpha$  (эукариотический фактор инициации), который необходим для запуска трансляции [21, 22]. К числу данных стимулов относятся нутритивная депривация (активирующая киназу GCN2) или вирусная инвазия (активация киназы PKR) [21]. Другой важный регулятор ISR – киназа PERK, активируемая в ответ на мисфолдинг и стресс эндоплазматического ретикула (программа UPR (unfolded protein response)) [21, 22]. В условиях нормального фолдинга PERK, а также другие эффекторы UPR (ATF6, IRE1) связываются с шапероном Bip/GRP78. При мисфолдинге они активируются и запускают компенсаторные процессы, включая торможение синтеза разнообразных белков и усиление протеасомной деградации, а при необходимости – программы клеточного самоуничтожения [21]. По-видимому, затяжная активация UPR, которая имеет место в ситуации персистирующего нарушения протеостаза (анеуплоидия, нейродегенеративные болезни), приобретает ряд дополнительных цитопатических свойств. В частности, эффекторы UPR утрачивают своё стимулирующее влияние на систему KEAP1-NRF2 – ключевого регулятора антиоксидантного ответа (разобщение PERK и NRF2). Важную роль в этом разобщении, по-видимому, играет транскрипционный «конкурент» NRF2 – BACH1 [23]. Сходные цитопатические изменения происходят и при нейродегенеративных заболеваниях, что отчасти объясняет повышенный риск развития болезни Альцгеймера при синдроме Дауна [9, 23]. Воздействие на описанные выше механизмы, в частности торможение BACH1, в эксперименте снижает выраженность морфофункциональных проявлений нейродегенерации [24, 25].

Собственные программы ответа на мисфолдинг (UPRmt) и поддержания протеостаза в рамках системы MQC (mitochondrial quality control) реализует митохондрия [26, 27]. При синдроме Дауна наблюдается множественная дисфункция эффекторов данных программ, например, ATF5, сиртуина-3, митофузина-2, секвестосомы-1, транскрипционного фактора А митохондрий и пр. [27]. Таким образом, качественно аномальная и длительная активация программ UPR/UPRmt/ISR оказывает негативный эффект, угнетая синтез разнообразных белков (то есть вносит вклад во вторичное глобальное нарушение экспрессии, свойственное анеуплоидия-ассоциированному фенотипу).

Концептуально похожий процесс: реакция на избыточную трату ресурсов путём запуска ингибирующих программ, – негативная регуляция рибосомального биогенеза. Вероятно, в ответ на его усиление во внутриутробном и, возможно, детском периоде

при синдроме Дауна активируются подавляющие механизмы, в частности, как показали F. Ravaioli и соавт. (2022), гиперметилирование промоторных областей (а вместе с этим и других участков генома), ответственных за экспрессию *PHK45S* (впрочем, весьма гетерогенное) [28]. Кроме того, авторы предполагают, что это может быть проявлением преждевременного эпигенетического старения, проводя сравнение с детской прогерией Хатчинсона-Гилфорда, которая также сопровождается нарушенным рибосомальным биогенезом [28, 29].

Некоторые другие предполагаемые последствия избытка протеинов включают изменения физико-химических свойств коллоидного раствора с образованием аномальных белковых агрегатов и нарушения стехиометрического баланса [30].

### Нестабильность генома

Третий из разбираемых нами цитопатических механизмов анеуплоидии – нестабильность генома, влекущая за собой прогрессирующее накопление ошибок в наследственном аппарате, следовательно, усугубление дисфункции широкого спектра генов [4, 31]. Данная проблема проявляется на нескольких уровнях организации наследственного материала – от репликативной нестабильности до хромосомной [16, 30, 32]. Ключевой механизм последней – формирование микроядер (и других подобных им аномальных структур) [32–34]. Микроядро представляет собой часть наследственного материала (в том числе целые хромосомы или их крупные части), упакованную в оболочку, напоминающую ядерную. Поскольку анеуплоидия усложняет процедуру митотической сегрегации хромосом, риск формирования микроядер повышается (хотя они образуются вследствие любых других генотоксических воздействий, включая оксидативный стресс, в том числе и интерфазе) [32–34]. Микроядра могут долгое время существовать как отдельные органеллы и передаваться дочерним клеткам, а могут сливаться с ядром. Два главных негативных следствия хромосомной нестабильности – это контакт ядерного материала с цитоплазмой и усугубление нестабильности генома вследствие тяжёлого кластерного повреждения и хромотрипсиса [33].

Оболочка микроядра менее стабильна, чем ядерная. Свой вклад вносит и близкое расположение микроядер к митохондриям – главному источнику свободных радикалов, дополнительно повреждающих оболочку [35]. Все это способствует нарушению целостности и даже коллапсу микроядра. В цитоплазме появляются фрагменты ДНК, запускающие типовой ответ, рассчитанный, в частности, на проникновение вирусных нуклеиновых кислот. Активируются DAMP-распознающие молекулы, индуциру-

ющие сборку инфламмосомы, например AIM2 (absent in melanoma 2) [36]. За этим могут следовать усиление продукции провоспалительных цитокинов, формирование мембранных пор, состоящих из олигомеров гасдермина D, и запуск разнообразных программ клеточного самоуничтожения (апоптоза, пирроптоза, паноптоза и пр.) [36]. Другой важный сенсор цитозольной ДНК – синтаза циклического ГМФ-АМФ. Последний активирует молекулу трансдукции сигнала STING (stimulator of interferon genes), которая при участии COPII-ассоциированного транспорта и ряда транскрипционных регуляторов (например, NF- $\kappa$ B, IRF3, STAT6) запускает синтез интерферонов 1 типа и других провоспалительных медиаторов, а также способствует LC3-опосредованной аутофагии, BAX/BAK-опосредованному апоптозу, RIPK3-опосредованному некроптозу и пр. [33, 37].

Нарушения этих механизмов изучены в контексте первичных иммунодефицитов из группы интерферонопатий 1 типа, например, STING-ассоциированной васкулопатии с ранним началом (STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)) или синдрома COPA (обусловлен гиподисфункцией негативного регулятора STING – COPI) [38]. При этом провоспалительный ответ запускается вне воздействия каких-либо флогенов, то есть развивается аутовоспаление. Анеуплоидии, как было описано выше, могут повлечь за собой сходные внутриклеточные события и похожие клинические проявления (например, аутовоспаление, ассоциированное с трисомией 8 (trisomy 8-associated autoinflammatory disease (TRIAD)) [39]. Дополнительно осложняет ситуацию повышение дозы генов, участвующих в провоспалительном ответе, например локализованных на интерфероновом кластере 9p22 (*IFNA1*, *IFNB1*), при трисомии 9p или генов *IFNAR1*, *IFNAR2* при трисомии 21 [40]. Впрочем, флогогенный эффект микроядер остаётся дискуссионным вопросом. Так, T. Takaki и соавт. (2024) показали, что гистоны в составе микроядер, индуцированных ионизирующим излучением, могут подавлять cGAS-STING [41].

Другим результатом геномной нестабильности является накопление мутаций, ведущих ко вторичному глобальному дисбалансу экспрессии, которому способствуют и другие описанные выше цитопатические эффекты анеуплоидии: дисфункция регуляторных белков, закодированных на хромосоме 21 (то есть первичный дисбаланс экспрессии), последствия протеотоксичности, оксидативный стресс и пр. [4, 31, 42]. Данный вторичный дисбаланс лежит в основе «анеуплоидия-ассоциированного фенотипа», то есть набора нарушений, характерного для клетки с любой аутомсомной анеуплоидией вне зависимости от того, какая именно пара хромосом стала мишенью мутации [42].

### 3D-организация наследственного материала

Вклад во вторичный глобальный дисбаланс экспрессии также вносит нарушение пространственной укладки хромосом в ядре. Петли ДНК, образованные при помощи когезинового комплекса, собираются в группы – топологически ассоциированные домены, которые затем объединяются в компартменты А (центральные) и В (периферийные, прилежащие ядерной оболочке), содержащие ламина-ассоциированные домены (LAD) [43]. Пространственная кластеризация оказывает прецизионное влияние на функцию того или иного участка, которая, например, зависит от близости к периферии или к соседним участкам, иными словами от «хромосомного окружения» [44, 45]. Последнее чрезвычайно важно, так как реализация функций хроматина требует многообразных слабых межмолекулярных взаимодействий, приводящих к разделению фаз на границе двух жидкостей (liquid-liquid phase separation) и образованию биоконденсата, своеобразной немембранной каплеобразной органеллы, которую формируют молекулы-участники транскрипции [45, 46].

Появление дополнительной хромосомы, очевидно, сказывается на пространственной организации наследственного материала. Однако данная проблема в контексте синдрома Дауна подробно пока не изучена [44]. S. Kemeny и соавт. (2018) при помощи трехмерной флуоресцентной гибридизации *in situ* показали смещение радиального расположения хромосом 1 и 3 ближе к периферии ядра и компактизацию 1 и 17 хромосом при появлении дополнительной хромосомы 21 [47]. H.S. Meharena и соавт. (2022) посредством захвата конформации высокой размерности (high dimension chromosome conformation, Hi-C) обнаружили ассоциированную с трисомией 21 глобальную хромосомную «интроверсию»: рост внутривнутрихромосомных и снижение межхромосомных взаимодействий, – а также увеличение числа взаимодействий в компартментах В, ведущее к нарушению LAD, в нейрональных прогениторных клетках (что также можно трактовать как молекулярный признак преждевременного старения) [48].

### Выводы

В молекулярном патогенезе синдрома Дауна можно условно выделить механизмы первичного дисбаланса экспрессии вследствие эффекта дозы генов, и вторичное глобальное нарушение экспрессии, обусловленное широким спектром цитопатических механизмов.

### Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна: все авторы

Подготовка текста: все авторы

Редактирование текста: С.А. Занин, П.П. Поляков

Утверждение окончательной версии: все авторы

### Author contributions

Concept and design: all authors

Manuscript drafting: all authors

Manuscript revising: Zanin, Polyakov

Final approval of the version to be published: all authors

### Литература/ References

1. Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Ильина Т.С. и др. Синдром Дауна и сердечно-сосудистая патология: клиническое наблюдение и обзор литературы. *ПМЖ*. 2022;9:35–40.

Reznik EV, Nguyen TL, Ilyina TS, et al. Down syndrome and cardiovascular problems: clinical case and literature review. *RMJ*. 2022;9:35–40. (In Russ.).

2. Venegas-Zamora L, Bravo-Acuña F, Sigcho F, et al. New Molecular and Organelle Alterations Linked to Down Syndrome Heart Disease. *Front Genet*. 2022;12:792231. PMID: 35126461. PMCID: PMC8808411. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.792231>

3. Kosmidou A, Tragiannidis A, Gavriilaki E. Myeloid Leukemia of Down Syndrome. *Cancers (Basel)*. 2023;15(13):3265. PMID: 37444375. PMCID: PMC10340042. <https://doi.org/10.3390/cancers15133265>

4. Krivega M, Stiefel CM, Storchova Z. Consequences of chromosome gain: A new view on trisomy syndromes. *Am J Hum Genet*. 2022;109(12):2126–2140. PMID: 36459979. PMCID: PMC9808507. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.10.014>

5. Bravo-Estupiñan DM, Aguilar-Guerrero K, Quirós S, et al. Gene dosage compensation: Origins, criteria to identify compensated genes, and mechanisms including sensor loops as an emerging systems-level property in cancer. *Cancer Med*. 2023;12(24):22130–22155. PMID: 37987212. PMCID: PMC10757140. <https://doi.org/10.1002/cam4.6719>

6. Makino T, McLysaght A. Ohnologs in the human genome are dosage balanced and frequently associated with disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(20):9270–9274. PMID: 20439718. PMCID: PMC2889102. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914697107>

7. Garribba L, Santaguida S. The Dynamic Instability of the Aneuploid Genome. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:838928. PMID: 35265623. PMCID: PMC8899291. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.838928>

8. Mollo N, Scognamiglio R, Conti A, et al. Genetics and Molecular Basis of Congenital Heart Defects in Down Syndrome: Role of Extracellular Matrix Regulation. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2918. PMID: 36769235. PMCID: PMC9918028. <https://doi.org/10.3390/ijms24032918>

9. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):9. PMID: 32029743. PMCID: PMC842879. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>

10. Chapman LR, Ramnarine IVP, Zemke D, et al. Gene Expression Studies in Down Syndrome: What Do They Tell Us about Disease Phenotypes?. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):2968. PMID: 38474215. PMCID: PMC10932069. <https://doi.org/10.3390/ijms25052968>

11. Lorenzon N, Musoles-Lleó J, Turrissi F, et al. State-of-the-art therapy for Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2023;65(7):870–884. PMID: 36692980. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15517>

12. Tan KL, Lee HC, Cheah PS, et al. Mitochondrial Dysfunction in Down Syndrome: From Pathology to Therapy. *Neuroscience*. 2023;511:1–12. PMID: 36496187. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.12.00>

13. Kepp KP, Robakis NK, Høiland-Carlson PF, et al. The amyloid cascade hypothesis: an updated critical review. *Brain*. 2023;146(10):3969–3990. PMID: 37183523. <https://doi.org/10.1093/brain/awad159>

14. Salemi M, Cannarella R, Marchese G, et al. Role of long non-coding RNAs in Down syndrome patients: a transcriptome

- analysis study. *Hum Cell*. 2021;34(6):1662-1670. PMID: 34510387. <https://doi.org/10.1007/s13577-021-00602-3>
15. Feng MY, Cao W, Tahmasian N, et al. Molecular cartography of the human down syndrome and trisomic mouse brain. *Nat Commun*. 2025;16(1):8689. PMID: 41027953. PMCID: PMC12485193. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-63752-0>
  16. Li R, Zhu J. Effects of aneuploidy on cell behaviour and function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23(4):250-265. PMID: 34987171. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00436-9>
  17. Moreau M, Benhaddou S, Dard R, et al. Metabolic Diseases and Down Syndrome: How Are They Linked Together?. *Biomedicines*. 2021;9(2):221. PMID: 33671490. PMCID: PMC7926648. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020221>
  18. Szu J, Wojcinski A, Jiang P, et al. Impact of the Olig Family on Neurodevelopmental Disorders. *Front Neurosci*. 2021;15:659601. PMID: 33859549. PMCID: PMC8042229. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.659601>
  19. Aslam AA, Baksh RA, Pape SE, et al. Diabetes and Obesity in Down Syndrome Across the Lifespan: A Retrospective Cohort Study Using U.K. Electronic Health Records. *Diabetes Care*. PMID: 36178378. PMCID: PMC7613880. <https://doi.org/10.2337/dc22-0482>
  20. Aytekin ES, Cagdas D. APECED and the place of AIRE in the puzzle of the immune network associated with autoimmunity. *Scand J Immunol*. 2023;98(2):e13299. PMID: 38441333. <https://doi.org/10.1111/sji.13299>
  21. Acosta-Alvear D, Harnoss JM, Walter P, Ashkenazi A. Homeostasis control in health and disease by the unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2025;26(3):193-212. PMID: 39501044. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00794-0>
  22. Kalinin AP, Zubkova ES, Menshikov MY, et al. ISR Modulators in Neurological Diseases. *Curr Neuropharmacol*. 2025;23(10):1184-1214. PMID: 39995125. PMCID: PMC12308010. <https://doi.org/10.2174/011570159X361653250213114821>
  23. Lanzillotta C, Zuliani I, Tramutola A, et al. Chronic PERK induction promotes Alzheimer-like neuropathology in Down syndrome: Insights for therapeutic intervention. *Prog Neurobiol*. 2021;196:101892. PMID: 32795489. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101892>
  24. Wei X, He Y, Yu Y, et al. The Multifaceted Roles of BACH1 in Disease: Implications for Biological Functions and Therapeutic Applications. *Adv Sci (Weinh)*. 2025;12(10):e2412850. PMID: 3988788. PMCID: PMC11905017. <https://doi.org/doi:10.1002/advs.202412850>
  25. Ahuja M, Ammal Kaidery N, Attucks OC, et al. Bach1 de-repression is neuroprotective in a mouse model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(45):e2111643118. PMID: 34737234. PMCID: PMC8694049. <https://doi.org/10.1073/pnas.2111643118>
  26. Li W, Gui Y, Guo C, et al. Molecular mechanisms of mitochondrial quality control. *Transl Neurodegener*. 2025;14(1):45. PMID: 40887660. PMCID: PMC12400733. <https://doi.org/10.1186/s40035-025-00505-5>
  27. Lanzillotta S, Esteve D, Lanzillotta C, et al. Altered mitochondrial unfolded protein response and protein quality control promote oxidative distress in down syndrome brain. *Free Radic Biol Med*. 2025;227:80-93. PMID: 39586382. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.11.043>
  28. Ravaoli F, Zampieri M, Morandi L, et al. DNA Methylation Analysis of Ribosomal DNA in Adults With Down Syndrome. *Front Genet*. 2022;13:792165. PMID: 35571061. PMCID: PMC9094685. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.792165>
  29. Cisneros B, García-Aguirre I, De Ita M, et al. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Cellular Mechanisms and Therapeutic Perspectives. *Arch Med Res*. 2023;54(5):102837. PMID: 37390702. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2023.06.002>
  30. Zhu J, Tsai HJ, Gordon MR, et al. Cellular Stress Associated with Aneuploidy. *Dev Cell*. 2018;44(4):420-431. PMID: 29486194. PMCID: PMC6529225. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.02.002>
  31. Zadesenets KS, Rubtsov NB. From cytogenetics to proteogenomics: new horizons in the study of aneuploidies. *Vavilovskii Zhurnal Genet Seleksii*. 2025;29(3):335-348. PMID: 40556977. PMCID: PMC12183558. <https://doi.org/10.18699/vjgb-25-37>
  32. Garribba L, Santaguida S. The Dynamic Instability of the Aneuploid Genome. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:838928. PMID: 35265623. PMCID: PMC8899291. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.838928>
  33. Krivega M, Stiefel CM, Karbassi S, et al. Genotoxic stress in constitutive trisomies induces autophagy and the innate immune response via the cGAS-STING pathway. *Commun Biol*. 2021;4(1):831. PMID: 34215848. PMCID: PMC8253785. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02278-9>
  34. Fenech M, Knasmueller S, Bolognesi C, Holland N, Bonassi S, Kirsch-Volders M. Micronuclei as biomarkers of DNA damage, aneuploidy, inducers of chromosomal hypermutation and as sources of pro-inflammatory DNA in humans. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2020;786:108342. PMID: 33339572. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108342>
  35. Di Bona M, Chen Y, Agustinus AS, et al. Micronuclear collapse from oxidative damage. *Science*. 2024;385(6712):eadj8691. PMID: 39208110. PMCID: PMC11610459. <https://doi.org/10.1126/science.adj8691>
  36. Oh S, Lee J, Oh J, et al. Integrated NLRP3, AIM2, NLRC4, Pyrin inflammasome activation and assembly drive PANoptosis. *Cell Mol Immunol*. 2023;20(12):1513-1526. PMID: 38008850. PMCID: PMC10687226. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01107-9>
  37. Decout A, Katz JD, Venkatraman S, Ablasser A. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(9):548-569. PMID: 33833439. PMCID: PMC8029610. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00524-z>
  38. Padureanu V, Forțofoiu MC, Donoiu I, et al. COPA Syndrome-From Pathogenesis to Treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(24):2819. PMID: 39767180. PMCID: PMC11674574. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14242819>
  39. Ding X, Yang J, Han X, et al. Clinical features and novel pathogenic variants of patients with Behçet's disease like trisomy 8. *Orphanet J Rare Dis*. 2025;20(1):340. PMID: 40616106. PMCID: PMC12228353. <https://doi.org/10.1186/s13023-025-03878-y>
  40. Inoue Y, Yamamoto T, Honda Y, Izawa K, Yasumi T. Partial Trisomy 9p with Clinical Symptoms Resembling Interferonopathies. *J Clin Immunol*. 2022;42(1):203-205. PMID: 34664193. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01153-w>
  41. Takaki T, Millar R, Hiley CT, Boulton SJ. Micronuclei induced by radiation, replication stress, or chromosome segregation errors do not activate cGAS-STING. *Mol Cell*. 2024;84(11):2203-2213. e5. PMID: 38749421. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2024.04.017>
  42. Torres EM. Consequences of gaining an extra chromosome. *Chromosome Res*. 2023;31(3):24. PMID: 37620607. PMCID: PMC10449985. <https://doi.org/10.1007/s10577-023-09732-w>
  43. Ambrosio S, Noviello A, Di Fusco G, et al. Interplay and Dynamics of Chromatin Architecture and DNA Damage Response: An Overview. *Cancers (Basel)*. 2025;17(6):949. PMID: 40149285. PMCID: PMC11940107. <https://doi.org/10.3390/cancers17060949>
  44. Zhegalova IV, Vasiluev PA, Flyamer IM, et al. Trisomies Reorganize Human 3D Genome. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16044. PMID: 38003233. PMCID: PMC10671006. <https://doi.org/10.3390/ijms242216044>

45. Gamliel A, Meluzzi D, Oh S, et al. Long-distance association of topological boundaries through nuclear condensates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022;119(32):e2206216119. PMID: 35914133. PMID: PMC9371644. <https://doi.org/10.1073/pnas.2206216119>

46. Chakraborty S, Mishra J, Roy A, et al. Liquid-liquid phase separation in subcellular assemblages and signaling pathways: Chromatin modifications induced gene regulation for cellular physiology and functions including carcinogenesis. *Biochimie*. 2024;223:74–97. PMID: 38723938. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2024.05.007>

47. Kemeny S, Tatout C, Salaun G, et al. Spatial organization of chromosome territories in the interphase nucleus of trisomy 21 cells. *Chromosoma*. 2018;127(2):247–259. PMID: 29238858. <https://doi.org/10.1007/s00412-017-0653-6>

48. Meharena HS, Marco A, Dileep V, et al. Down-syndrome-induced senescence disrupts the nuclear architecture of neural progenitors. *Cell Stem Cell*. 2022;29(1):116–130.e7. PMID: 34995493. PMID: PMC8805993. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.12.002>

### Сведения об авторах

**Тлехатук Зарина Ильясовна**, студент 6-го курса, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0001-9112-8012>

**Сутягина Валерия Михайловна**, студент 6-го курса, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0006-8746-3447>

**Линчевский Антон Алексеевич**, студент 5-го курса, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0004-4705-1312>

**Пушнова Алиса Станиславовна**, студент 5-го курса, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0003-6783-6371>

**Поляков Павел Павлович**, к. м. н., доцент кафедры общей и клинической патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9532-0626>

**Занин Сергей Александрович**, к. м. н., доцент, и.о. заведующего кафедрой общей и клинической патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5667-0623>

**Цымбалов Олег Владимирович**, д. м. н., профессор, профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6203-9272>

**Науменко Дарья Антоновна**, студент 4-го курса, лечебный факультет, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0005-7731-4520>

**Ахророва Малика Шавкатовна**, PhD, доцент кафедры детской стоматологии, Самаркандский государственный медицинский университет (Самарканд, Республика Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0001-8713-325X>

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Author credentials

**Zarina I. Tlekhatur**, 6th-year Student, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0001-9112-8012>

**Valeria M. Sutiagina**, 6th-year Student, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0006-8746-3447>

**Anton A. Linchevsky**, 5th-year Student, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0004-4705-1312>

**Alisa S. Pushnova**, 5th-year Student, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0003-6783-6371>

**Pavel P. Polyakov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9532-0626>

**Sergey A. Zanin**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Acting Head of the Department of General and Clinical Pathologic Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5667-0623>

**Oleg V. Tsymbalov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6203-9272>

**Daria A. Naumenko**, 4th-year Student, Faculty of General Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0005-7731-4520>

**Malika Sh. Akhrorova**, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Dentistry, Samarkand State Medical University (Samarkand, Republic of Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0001-8713-325X>

**Conflict of interest:** none declared.