



(19) KG (11) 1280 (13) C1 (46) 30.09.2010

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЛУЖБА  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

(51) A61B 5/00 (2010.01)  
A61B 10/00 (2010.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя

(21) 20090059.1

(22) 20.05.2009

(46) 30.09.2010, Бюл. №9

(71)(73) Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева (КГМА) (KG)

(72) Бурканова Т.О., Карапбаева Б.М. (KG)

(56) Антоненко В.Г., Левина Л.Я., Константинова Л.М. Синдромы САТЧ 22. Del 22q11.2: вариабельность клинических проявлений. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – №3 – С. 47-52

**(54) Способ прогнозирования специфических синдромов врожденных пороков развития сердца и сосудов Catch 22q**

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к акушерству и педиатрии. Задачей изобретения является прогнозирование типа наследования и повышение точности прогнозирования риска рождения детей со специфическими синдромами врожденных пороков развития сердца и сосудов Catch 22q типа, как у родственников. Задача решается в способе прогнозирования типа наследования специфических синдромов врожденных пороков развития сердца и сосудов Catch 22q, где супружеские пары или их родственники, имеющие детей со специфическими синдромами врожденных пороков развития сердца и сосудов (с локализацией причины заболевания на 22 хромосоме – Catch 22q) обследуются на кариотип или методом сравнительной геномной гибридизации (CGH) и флуоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH) с центромерно-специфичными ДНК-зондами, для определения субмикроскопических транслокаций, делеций, дубликаций с участием сегмента хромосомы 22. При обнаружении носителя реципрокной транслокации с участием 22 хромосомы (РЦТ 22), определяют различные варианты гамет, образующихся при оплодотворении. Схема реципрокной транслокации с участием 22 хромосомы показана на фиг. 1 п. ф-лы, 1 пр., 1 фиг., 5 табл.

(21) 20090059.1

(22) 20.05.2009

(46) 30.09.2010, Bull. №9

(71)(73) Kyrgyz State Medical Academy, named after I.K. Ahunbaev (KSMA) (KG)

(72) Burkanova T.S., Karypbaeva B.M. (KG)

(56) Antonenko V.G., Levina L.Ya., Konstantinova L.M. Syndromes of CATCH 22. Del 22q11.2: variability of clinical presentations. // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. - 2000. - № 3 - Pages 47-52

**(54) Method of prediction of specific syndromes of congenital heart and vascular system development diseases Catch 22q**

(19) KG (11) 1326 (13) C1 (46) 31.01.2011

(57) The invention relates to medicine, namely to obstetrics and pediatrics. The task of the present invention is prediction of inheritance type and improvement of predicting accuracy of risk of birth of children with congenital Catch 22q type heart and vascular system development diseases' syndromes, like their relatives have. The problem is solved in the method of prediction of the inheritance type of specific syndromes of congenital heart and vascular system development diseases Catch 22q, where couples or their relatives, having children with specific syndromes of congenital heart and vascular system development diseases (with localization of the causes of disease in the chromosome, number 22 - Catch 22q) are examined for karyotype or they are tested by the method of comparative genomic hybridization (CGH) and by the fluorescent in situ hybridization (FISH), using the centromeric-specific DNA-probes to identify the submicroscopic translocations, deletions, duplications, involving the chromosome 22. When the carrier with the reciprocal translocation, involving the chromosome 22 (RCT 22), have been detected, the various versions of gametes are defined, which are formed in the result of fertilization. The scheme of reciprocal translocation, involving chromosome 22, is shown on the figure. 1 claim, 1 example, 1 figure, 5 tables.

Изобретение относится к медицине, а именно к акушерству и педиатрии.

Известны специфические синдромы врожденных пороков развития сердца и сосудов: Ди Георга (DGS), вело-кардио-фациальный синдром (VCFS), контрункально-аномально-фациальный синдром (СТАР) и изолированных коногрудкальных дефектов сердца. Все эти синдромы сгруппированы под акронимом CATCH 22q (Cardiac defect, Abnormal facies, Thymus hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcemia and chromosome 22 deletion), связанную с делениями 22q11.2.

Известен способ, опирающийся на данные генеалогического анамнеза, и тип наследования считается как спорадический. (Антоненко В.Г., Левина Л.Я., Константина Л.М. Синдромы CATCH 22. Del 22q11.2: вариабельность клинических проявлений. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 3 – С. 47-52).

Недостатком способа является то, что способ не определяет места расположения генов данного заболевания, а также не объясняет клинический и генотипический полиморфизм заболевания.

Задачей изобретения является прогнозирование типа наследования и повышение точности прогнозирования риска рождения детей со специфическими синдромами врожденных пороков развития сердца и сосудов Catch 22q типа у родственников.

Задача решается в способе прогнозирования типа наследования специфических синдромов врожденных пороков развития сердца и сосудов Catch 22q, где супружеские пары или их родственники, имеющие детей со специфическими синдромами врожденных пороков развития сердца и сосудов (с локализацией причины заболевания на 22 хромосоме – Catch 22q) обследуют на кариотип или методом сравнительной геномной гибридизации (CGH) и флуоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH) с центромерно-специфичными ДНК-зондами, для определения субмикроскопических транслокаций, делеций, дубликаций с участием сегмента хромосомы 22. При обнаружении носителя реципрокной транслокации с участием 22 хромосомы (РЦТ 22), определяют различные варианты гамет, образующихся при оплодотворении. Схема реципрокной транслокации с участием 22 хромосомы показана на фиг.

Для анализа собраны сведения о 67 носителях с РЦТ с участием 22 хромосомы. Из них 11 – по собственным данным (табл. 1) и 56 – по данным мировой литературы (табл. 2).

В подавляющем большинстве случаев у ребенка обнаруживается минимальная из потенциально возможных форм дисбаланса и он почти всегда состоит из моносомии по сегменту одной хромосомы в сочетании с трисомией по сегменту другой хромосомы. Нами применена величина минимального эквивалентного дисбаланса (ЭД) как сумма трисомного сегмента и удвоенная длина моносомного сегмента, что позволило сравнить транслокации между собой.

Для определения активности участия разных хромосом в РУ, Т22q, проведена оценка достоверности неслучайности взаимоучастия (табл. 3). Плотность активности участия хромосом в РЦТ определяли отношением количества участия на относительную длину хромосомы в % длины гаплоидного набора аутосом (ДГНА).

Отмечается высоко достоверное вовлечение с 11 хромосомой (4,56), с 9 (1,25), с 4 (0,95), с 7 (0,93). Достоверно снижено с 5 (0,16). Не отмечено участие с 18, 19, 20, 21 хромосомы. Из 67 носителей РЦТ22 сегмент 22q11 участвовал в 35,8 % (24) случаях из всего длинного плеча. В 31,3 % (21) случаях составила наиболее чаще встречающаяся форма *t*(11;22), в которых заметна активность

участия 11q23, 11q25 с сегментами 22q11, 22q12, 22q13, где и находится локус синдромов Catch 22q.

Среди носителей, женщины в 2 раза чаще встречаются (45:22), чем мужчины, но такая величина характерна не только для 22 хромосомы, но и для большинства РЦТ с различными аутосомами.

Из 67 носителей с РЦТ с участием 22 хромосомы у 35,8 % (24 носителя) в транслокациях участвовал сегмент 22q-11, где и находится локус синдромов Catch 22q. Из них 31,34 % (21 носитель) составила наиболее чаще встречающаяся форма t(11:22). В любом варианте реципрокной транслокации образуются гаметы с нормальным хромосомным набором, со сбалансированной транслокацией и с несбалансированным набором.

Рассмотрим варианты образования гамет при данной наиболее чаще встречаемой РЦТ 46, XX, t(11:22)(q 21 :q11)

1. 23, X - нормальная яйцеклетка
2. 23, X t(11:22) (q21:q11) – сбалансированная
- Варианты несбалансированных гамет;
3. 23, X, - 11, + der(11), t(11:22) (q25:q11)
4. 23, X, - 22, + der(22), t(11:22) (q25:q11)
5. 23, X, - 11, + der(22), t(11:22) (q25:q11)
6. 23, X, - 22, + der(11), t(11:22) (q25:q11)
7. 24, X, + der(11), t(11:22) (q25:q11)
8. 24, X, + der(22), t(11:22) (q25:q11)
9. 24, X, 11, t(11:22)(q25:q11)
10. 24, X, - 22, t(11:22) (q25:q11)
11. 22, X, - 22, der(11), t(11:22) (q25:q11)
12. 22, X, - 11, der 22 t(11:22)
13. 22, X - 11
14. 22, X - 22
15. 22, 22, X, - 11, - 22, + der(11), t(11:22) (q25:q11)
16. 16.22, X, - 11, - 22, + der(22), t(11:22) (q25:q11).

Так, 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16 варианты несбалансированного кариотипа. Из них 4; 6; 10; 11 варианты с делециями 22q11 видимо являются синдромами Catch 22q, его формами клинического полиморфизма. Учитывая большой хромосомный дисбаланс вариантов 3; 5; 7; 8; 9; 10; 12; 13; 14; 15; 16 видимо, они чаще элиминируются в виде самопроизвольных абортов, плодов с множественными пороками развития. Средняя величина ЭД минимального при превышении от 1,04 риск самопроизвольных абортов возрастает, меньше 1,04 – возрастает риск рождений детей с пороками развития с синдромами Catch 22q.

Генетический анализ исследования вариантов гамет плодов сделан на материале данных Европейских пренатальных центров, авторами в таком варианте не был расчитан. У 64 носителей с РЦТ с 22 хромосомой, они составили 10,74 % из всех обследованных носителей различных РЦТ, у которых была проведена пренатальная цитогенетическая диагностика кариотипа плода. Из них у 25 носителей была t(11:22), что составило 39,06 % наследование вариантов гамет у носителей РЦТ с 22, и в частности у носителей t(11:22) (табл. 4).

Наследование плодом сбалансированной РЦТ, аналогичной родительской, обнаружено в 53,13 % (34) случаях, наследование нормального кариотипа у 31,25 % (20) плодов. Варианты несбалансированного кариотипа обнаружено у 15,62 % (10) плодов. У наиболее чаще встречаемой t(11:22) наследование сбалансированной t(11:22) обнаружено чаще в 64,00 % (16) плодов, чем наследование сбалансированных РЦТ с 22 повышенно в 1,7 раз (53,13:31,25), чем нормального, а у самой частой t(11:22) в 2,3 раза (64:28). По сравнению с несбалансированными вариантами гамет наследование РЦТ с 22, повышение особенно выражено в 3,4 раза (53,13:15,62), а у t(11:22) в 8 раз (64:8) чаще. Повышенное наследование сбалансированной РЦТ с 22 хромосомой связано с повышенной стабильностью РЦТ с 22, чем нормального кариотипа.

С целью сравнительной оценки наследования вариантов гамет при РЦТ с 22, сделан анализ точного репродуктивного анамнеза. У 51 носителя удалось выяснить точный исход каждой бе-

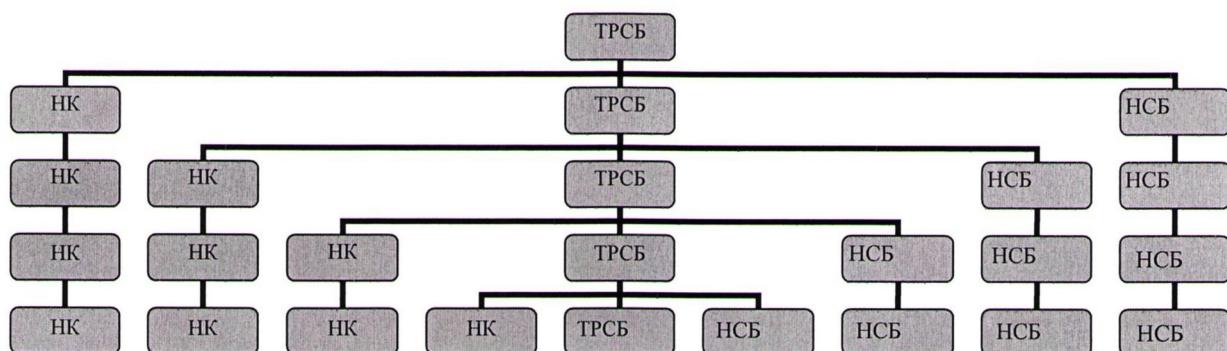
ременности (самопроизвольных абортов их количества обязательно, ребенок с пороками, фенотипически здоровый ребенок и мертворожденные). Из них у 16 была t(11:22) (табл. 5).

У 51 носителя отмечено 171 беременность, из них у носителя t(11:22) – 55. Большинство из них закончились самопроизвольными abortionами 76,60 % (131), у носителей t(11:22) почти также 78,18 % (43). Только в 8,77 % (15) отмечено рождение фенотипически здорового ребенка, что в 10,4 раза чаще (91,23:8,77), чем другие исходы беременностей; самопроизвольных abortionов, рождений детей с пороками развития и мертворожденных. У носителей t(11:22) фенотипически здоровых детей рождается чаще в 1,5 раза (12,72:8,77).

Установлено, что наследование сбалансированной РЦТ и нормального кариотипа превышает в 5,5 раза, чем несбалансированного, а у t(11:25) в 11,5 раза чаще. В перспективе дети с нормальным кариотипом не имеют нарушения репродуктивной функции, а группой риска в следующих поколениях являются носители РЦТ, а их рождается в 3,4 раза больше, чем элимируется (несбалансированные гаметы), а при t(11:22) в 11,5 раза. То есть в популяции имеются носители РЦТ с 22 не имеющие репродуктивных нарушений и они преобладают на столько же (соответственно в 3,4 раза) и в 11,5 раза у носителей t(11:22), но они при анализе родословной расцениваются как пропуск поколений, как не-уточненный тип наследования, как спорадический случай, как новая мутация.

Таким образом, риск повторного рождения детей с синдромами Catch 22 15,62 %. Тип исследования реципрокный. Для носителей сбалансированных РЦТ риск 15,62 % рождений детей с несбалансированным кариотипом.

Преимуществами данного способа являются повышение прогнозирования точного риска проявления заболевания у родственников и объяснение клинического и генотипического полиморфизма заболевания.



Фиг.

НК – нормальный кариотип,

TPSB – транслокация сбалансированная с участием 22 хромосомы,

НСБ – носитель несбалансированного кариотипа и его различных вариантов.

Таблица 1

Данные об 11 носителях реципрокных транслокаций  
с нарушением репродуктивной функции с участием 22 хромосомы

№	№ генетической карты	Формула транслокации	Характер патологии репродукции	Мин. ЭД в % ДНГР
1.	B-4-78	46,XX,t (4:22)(p15:p10)	2CA+2МВПР+ФНР	1,40
2.	3-51-89	46,XX,t (4:22)(p15,2:p11)	СА+МВПР	0,99
3.	II-36-88	46,XX,t (4:22)(q25:p11)	СА+2 МВПР	2,72
4.	1004/3-6/79	46,XX,t (5:22)(q33:p11.2)	2МВПР+СА+МР	0,84
5.	T-13-86	46,XX,t (6:22)(q27:p11)	СА+МВПР	1,90
6.	C-43-76	46,XX,t (9:22)(q34:q13)	3СА+ФНР	0,24
7.	M-37-89	46,XX,t (9:22)(q34:q13)	СА+МВПР	2,04
8.	II-10-82	46,XX,t (11:22)(q23:q11)	СА+МВПР+ФНР	2,04
9.	M-12-89	46,XX,t (11:22)(q25:q13)	СА+МВПР	0,34
10.	B-99-88	46,XY,t (11:22)(q25:q13)	4СА+2ФНР	0,34
11.	1661/36/80	46,XX,t (15:22)(q15:q12,2)	МВПР+ФНР	2,04

Таблица 2

Сведения о носителях реципрокных транслокаций,  
обнаруженных по литературным данным с участием 22 хромосомы (56)

№	Авторы	Формула транслокации	Характер нарушения репродукции	Минимальный ЭД в % ДНГА
1.	Adamoli et al, 1986	46,XY,t(1;22)(p36;q14)	3CA	0,42
2.	Bourrouillou et al.,1986	46,XX,t(1;22)(q11;q12)	>3CA	2,04
3.	Левина Л.Я. и др., 1991	46,XY,t(1;22)(q35;q13)	МВПР	0,48
4.	Portnol et al.,1998	46,XX,t(2;22)(q11;q11)	ПСА	2,04
5.	Smith S Gaha, 1998	46,XX,t(2;22)(q11;q11)	2CA+ФНР	2,04
6.	Losan et al., 1987	46,XX,t(2;22)(q33;q13)	ПСА	1,90
7.	Шушвал и Прокофьев, 1984	46,XX,t(3;22)(q21;q11)	2CA	2,04
8.	Brecevio, 1937	46,XX,t(4;20)(p16;q13)	ПСА	0,72
9.	Sachs et al., 1985	46,XX,t(4;22)(pter;q21)	ПСА	2,14
10.	Кристесашвили Д.И. и др., 1991	46,XX,t(4;22)(q24;q11)	3МВПР	3,28
11.	Zergollern & Barisic, 1985	46,XX,t(6;22)(p11;p11)	3CA	2,04
12.	Husslein et al., 1982	46,XX,t(7;22)(p21;q11)	4CA+ФНР	1,41
13.	Bourrouillou et al.,1986	46,XX,t(7;22)(q11;q13)	3CA	2,04
14.	Diedrich et al.,1983	46,XX,t(7;22)(q11;q13)	2CA	2,04
15.	Fortuny et al., 1988	46,XX,t(7;22)(q22;q13)	ПСА	2,04
16.	Adamolit et al., 1986	46,XX,t(7;22)(q31;q12)	2CA	2,04
17.	Деминцева В.С., Богачева И.В., 1991	46,XY,t(8;22)(p11;q12)	4CA+2ФНР+ МВПР	1,69
18.	Midro, 1989	46,XX,t(8;22)(q32;q11)	2CA	2,04
19.	Pryns et al., 1981	46,XX,t(8;22)(q34;q12)	ПСА+ВПР	1,69
20.	Созанский О.А. и др., 1991	46,XX,t(9;22)(p13;q13)	МВПР	
21.	Волкова, 1986	46,XY,t(9;22)(q22;q12.2)	2CA+ФНР	2,04
22.	Harger et al., 1983	46,XY,t(9;22)(q34;q11)	-	1,26
23.	Прокофьев Г.В., Азарова В.Я., 1991	46,XX,t(9;22)(q34;q11)	5CA	1,26

## Продолжение таблицы 2

24.	Wolstenholme et al., 1983	46,Xy,t(10;22)(q11;q1)	5CA+2ФНР	2,04
25.	Simoni et al., 1980	46,Xy,t(10;22)(q25;q12)	4CA	2,04
26.	Hecht et al., 1984	46,XX,t(11;12)	3CA+ФНР	3,05
27.	Деминцева В.С, Хачатурова В.И., 1991	46,XX,t(11;22)(q11;q11)	5CA	2,04
28.	Stoll, 1981	46,XX,t(11;22)(p11;p11)	3CA	1,41
29.	Portnoi et al., 1983	46,XX,t(11;22)(q11;q13)	-	1,97
30.	Diedrich et al, 1983	46,XY,t(11;22)(q21;q13)	2CA	1,83
31.	Trochet-Royer et al., 1981	46,XX,t(11;22)(q23;q11)	CA+MP	1,83
32.	Sachs et al, 1985	46,XY,t(11;22)(q23;q11)	-	2,04
33.	Adamoli et al., 1986	46,XX,t(11;22)(q23;q11)	3CA	2,04
34.	Midro, 1989	46,XY,t(11;22)(q23;q11)	3CA	2,04
35.	Brackertz & Schindler, 1985	46,XX,t(11;22)(q23,3; q11,2)	3CA	1,64
36.	Portnoi et al., 1988	46,XX,t(11;22)(q23;q12)	ПICA	2,04
37.	Fryns et al., 1984	46,XY,t(11;22)(q23;q13)	3CA	1,29
38.	Sachs et al., 1985	46,XX,t(11;22)(q24;q12)	-	1,35
39.	Adamoli et al., 1986	46,XY,t(11;22)(q25;q12)	4CA	0,69
40.	Adamoli et al., 1986	46,XX,t(11;22)(q25;q12)	4CA	0,69
41.	Бутомо и Азарова, 1984	46,XX,t(11;22)(q25;q13)	CA+ВПР+MP+ 2ФНР	0,34
42.	Milcany, 1982	46,XX,t(11;22)(q25;q13)	ПICA+MP	0,34
43.	Husslein et al., 1982	46,XX,t(11;22)(q25;q13)	3CA+ФНР	0,34
44.	Красильникова В.В. и др., 1991	46,XX,t(12;22)(p11;p11)	МВПР	2,34
45.	Sachs et al, 1985	46,XX,t(13;22)(q21;q11)	-	2,04
46.	Kim et al, 1975	46,XX,t(13;22)(q22;q12)	CA+ВПР	2,04
47.	Хлебова Г.П., Цибель В.И., 1991	46,XX,t(13;22)(q31;q12)	МВПР+1ФНР	0,50
48.	Schempp & Wolff, 1983	46,XY,t(14;22)(q12;q13)	6CA	1,04
49.	Sinkus et al., 1985	46,XY,t(15;22)(q12;q12)	ПICA	1,09
50.	Bourrouillou et al., 1986	46,XX,t(15;22)(q16;q12)	3CA+ФНР	2,04
51.	Loan et al., 1987	46,XY,t(15;22)(q22;q13)	2CA	1,55
52.	Андреев и др. 1987	46,XX,t(15;22)(q26.1; q11.2)	ПICA+ВПР	0,54

## Продолжение таблицы 2

53.	Позднякова Е.О., Удлер Е.Е., 1991	46,XX,t(16;22)(q24;q11.2)	МВПР	-
54.	Чегис Т.В., 1984	46,XX,t(17;22)	4СА	-
55.	Suhrt, 1980	46,XX,t(17;22)(pter;q11)	4СА+ВПР	1,02
56.	Пантова И.Г., Чен Т.Г., 1991	46,XX,t(22;22)(q11;q11)	9СА	2,04

СА – спонтанный аборт,

МВПР – ребенок или плод с множественными пороками развития,

ФНР – фенотически нормальный ребенок,

МР – мертворожденный.

Таблица 3

## Определение плотности участия хромосом в РЦТ22q

№	Количество участия	Плотность	X <sup>2</sup>
1	3	0,36	4,97
2	3	0,16	4,65
3	1	0,34	4,25
4	6	0,95	2,53
5	1	0,16	3,75
6	2	0,34	3,30
7	5	0,93	1,97
8	3	0,61	2,20
9	6	1,25	1,20
10	2	0,43	2,27
11	21	4,56	0,70
12	1	0,21	2,71
13	3	0,80	1,16
14	1	0,28	1,86
15	5	1,45	0,33
16	1	0,30	1,69
17	2	0,30	1,60
18	–	–	–
19	–	–	–
20	–	–	–
21	–	–	–
22	1	0,53	1,73
ВСЕГО:	67	0,67	42,87

Таблица 4

## Прогнозирование гамет у носителей

№	Тип РЦТ	Кол-во	Сбаланс. РЦТ		Нормальный		Несбалансирован.	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
1.	РЦТ22 Из них t(11:22)	64	34	53,13	20	31,25	10	15,62
2.		25	16	64,00	7	28,00	2	8,00

Таблица 5

Точный репродуктивный анамнез  
у носителей РЦТ с 22 и в частности t(11:22)

№	Кол-во носителя	Кол-во берем.	СА		МВПР		ФНР		МР	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1.	РЦТ с 22 -40-	171	131	76,60	21	12,28	15	8,77	4	2,33
2.	t(11:22) -11-	55	43	78,18	3	5,45	7	12,72	2	3,64

**Формула изобретения**

Способ прогнозирования специфических синдромов врожденных пороков развития сердца и сосудов Catch 22q, отличающийся тем, что прогнозирование проводят по вариантам гамет, образующихся у носителей сбалансированной реципрокной транслокации с участием 22q, где имеются гаметы со сбалансированной реципрокной транслокацией, с нормальным кариотипом и гаметы с несбалансированным кариотипом с различной индивидуальной семейной делецией и дубликацией, делецией с дубликацией.

Выпущено отделом подготовки материалов