



1288

(19) **KG** (11) **1288** (13) **C1** (46) **29.10.2010**

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

- (21) 20090079.1
 (22) 02.07.2009
 (46) 29.10.2010, Бюл. №10
 (71)(73) Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева (КГМА) (KG)
 (72) Бурканова Т.О., Карыпбаева Б.М. (KG)

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЛУЖБА
 ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
 КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

(56) Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / Козлова С.И., Семанова

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя

Е., Демикова Н.С. и др. – М.: Медицина, 1987. С. 282-283

(54) Способ прогнозирования спорадических заболеваний

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии и может быть использовано при прогнозировании наследования спорадических генетических заболеваний у родственников. Задачей изобретения является повышение точности прогнозирования наследования спорадических генетических заболеваний у родственников. Задача решается в способе прогнозирования спорадических заболеваний, включающем определение наследования по вариантам гамет, образующихся у носителей сбалансированной реципрокной транслокации с участием сегментов, где тип наследования вариантов гамет – реципрокный и имеются гаметы со сбалансированной реципрокной транслокацией, с нормальным кариотипом и гаметы с несбалансированным кариотипом с различной индивидуальной семейной делецией и дубликацией, делецией с дубликацией. 1 п. ф-лы, 1 пр., 1 фиг., 1 табл.

(21) 20090079.1

(22) 02.07.2009

(46) 29.10.2010, Bull. №10

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

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

(56) Inherited syndromes and medical-genetic consulting / Kozlova S.I., Semanova E., Demikova N.S., etc. -M.: Medicine, 1987. pages 282-283

(54) Method of prognosis the sporadic diseases

(57) The invention relates to medicine, particularly, to neurology and can be used in prognosis of inheritance of the sporadic genetic diseases among the relatives. Problem of the invention is improving the prognosis accuracy of the sporadic genetic diseases inheritance among the relative. Problem is solved by means of prognosis of the sporadic diseases, including the inheritance determining by the variants of gametes, which are formed in the organisms of carriers of balanced reciprocal translocation with presence of segments, where type of gametes variants inheritance can be: reciprocal and there are the gametes with balanced reciprocal translocation; with normal karyotype; and gametes with unbalanced karyotype with various individual familial deletion and duplication, deletion with duplication. 1 claim, 1 example, 1 figure, 1 table.

Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии и может быть использовано при прогнозировании наследования спорадических генетических заболеваний у родственников.

Ранее проводимые способы наследования опирались на данные генеалогического анамнеза – эмпирического риска (Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / Козлова С.И., Семанова Е., Демикова Н.С. и др. – М.: Медицина, 1987. С. 282-283).

Задачей изобретения является повышение точности прогнозирования наследования спорадических генетических заболеваний у родственников.

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

Задача решается в способе прогнозирования спорадических заболеваний, включающем определение наследования по вариантам гамет, образующихся у носителей сбалансированной реципрокной транслокации с участием сегментов, где тип наследования вариантов гамет – реципрокный и имеются гаметы со сбалансированной реципрокной транслокацией, с нормальным кариотипом и гаметы с несбалансированным кариотипом с различной индивидуальной семейной делецией и дубликацией, делецией с дубликацией.

Способ осуществляют следующим образом.

Супружеские пары, имеющие родственников, спорадические генетические заболевания обследуют методом сравнительной геномной гибридизации (CGH) и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с центромеро-специфичными ДНК-зондами, для определения субмикроскопических транслокаций, делеций, дубликаций, делеций с дубликациями с участием сегмента хромосом. При обнаружении носителя реципрокной транслокации (РЦТ), определяют различные варианты гамет, образующиеся у носителя РЦТ при оплодотворении и соотношение наследования различных вариантов гамет между собой, при взаимном обмене.

У носителей реципрокных транслокаций с участием 22 хромосомы определяют варианты гамет: сбалансированного, несбалансированного и нормального кариотипа хромосомного эквивалентного дисбаланса (ЭД).

Генетический анализ исследования вариантов гамет плодов сделан на материале данных Европейских пренатальных центров. Пренатально цитогенетически обследованы 596 плодов, где один из родителей был носителем реципрокной транслокации, к сожалению, авторами не сделан сравнительный анализ проспективного риска передачи сбалансированных и несбалансированных реципрокных транслокаций, в зависимости от участия различных аутосом в них (табл. 1).

Риск передачи сбалансированной реципрокной транслокации больше, чем нормального кариотипа при участии 1 - /43:31/, 3 - (28:20), 15 - (33:25), 19 - (10:4) хромосом. При участии хромосом 5 - (37:45), 6 - (22:39), 8 - (19:40), 10 - (20:45), 13 - (18:26), 16 - (17:29), 17 - (13:18) понижен. При участии 2, 4, 11, 12, 14, 21 хромосом почти одинаков.

У наиболее чаще встречаемой реципрокной транслокации (11:22), риск передачи её так же оказался выше 61,53 %, чем нормального кариотипа. Между аутосомами отмечаются различия риска передачи несбалансированного кариотипа, больше при участии 1 - 16,85 %, 4 - 14,28 %, 9 - 18,07 %, 10 - 17,72 %, 18 - 44,81 %, 22 - 16,66 %, меньше при участии 12 - 3,44 %, 19 - 0 %, 21 - 4,16 % хромосом.

В общем, риск передачи сбалансированных реципрокных транслокаций составил 47,14 %, нормального кариотипа 40,77 %, несбалансированного кариотипа 12,09 %.

Повышенный риск передачи некоторых сбалансированных реципрокных транслокаций является более адаптивным, чем нормального кариотипа. Различие в риске передачи сбалансированных реципрокных транслокаций между собой объясняется различием функциональной значимости между аутосомами. Различие в риске передачи несбалансированного кариотипа, видимо объясняется различием участия в процессах эмбрио-, органо- и тканогенеза, отражает филогенетическую характеристику участвующей аутосомы.

Пример. У носителя РЦТ 22 обнаружена транслокация $t(11;22)(q23;q11)$. Рассчитаем варианты образования гамет и хромосомного ЭД (удвоенная длина делетированного сегмента и длина дублицированного сегмента хромосомы).

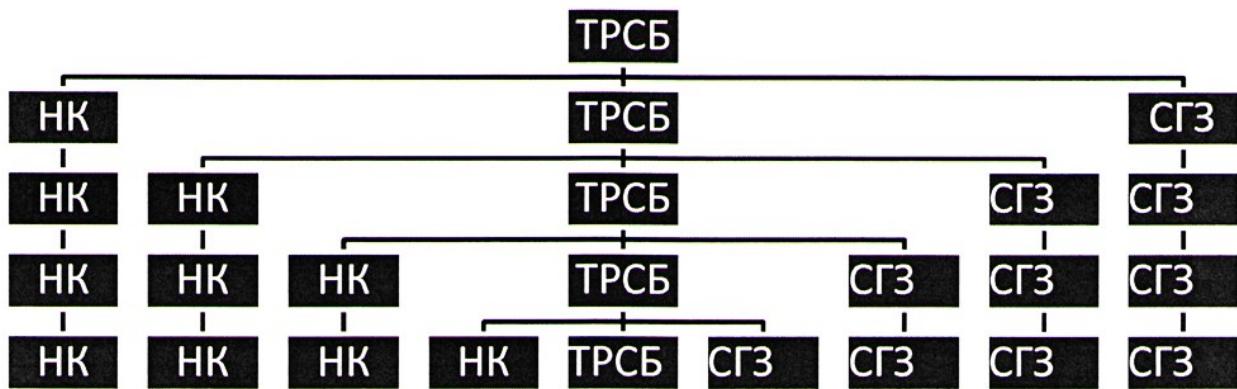
1.	23, X	ЭД - 00,0
2.	23, X, $t(11;22)(q23;q11)$	ЭД - 00,0
Варианты несбалансированных гамет:		
3.	22, X, - 11, + der(11), $t(11;22)(q23;q11)$	ЭД - 10,12
4.	22, X, - 22, + der(22), $t(11;22)(q23;q11)$	ЭД - 5,32
5.	22, X, - 11, + der(22), $t(11;22)(q23;q11)$	ЭД - 10,46
6.	22, X, - 22, + der(11), $t(11;22)(q23;q11)$	ЭД - 4,98
7.	23, X, + der(11), $t(11;22)(q23;q11)$	ЭД - 0,90
8.	23, X, + der(22), $t(11;22)(q23;q11)$	ЭД - 1,24
9.	24, X, + 11, $t(11;22)(q23;q11)$	ЭД - 4,61
10.	24, X, + 22, $t(11;22)(q23;q11)$	ЭД - 2,04
11.	22, X, - 22, $t(11;22)(q23;q11)$	ЭД - 4,08
12.	22, X, - 11 + der(22), $t(11;22)(q23;q11)$	ЭД - 10,46

13.	22, X, - 11	ЭД - 9,22
14.	22, X, - 22	ЭД - 4,08
15.	24, X, + 11	ЭД - 4,61
16.	24, X, + 22	ЭД - 2,04
17.	23, X, - 11, + 22	ЭД - 11,26
18.	23, X, + 11, - 22	ЭД - 8,14
19.	22, X, - 11, - 22, + der(11), t(11;22)(q23;q11)	ЭД - 14,20
20.	22, X, - 11, - 22, + der(22), t(11;22)(q23;q11)	ЭД - 15,10
21.	24, X, + 11, - 22, + der(11), t(11;22)(q23;q11)	ЭД - 9,59
22.	24, X, - 11, + 22, + der(22), t(11;22)(q23;q11)	ЭД - 13,30
23.	25, X, + 11, + 22, + der(11), t(11;22)(q23;q11)	ЭД - 7,55
24.	25, X, + 11, + 22, + der(22), t(11;22)(q23;q11)	ЭД - 7,89

Таким образом, вариант 1 – нормальный кариотип, который в дальнейшем наследуется только как нормальный кариотип; вариант 2 – сбалансированная транслокация, такая же, как и у носителя родителя, которая в дальнейшем у потомства наследуется и проявляется как нормальный кариотип, как сбалансированная транслокация и как различные варианты несбалансированного кариотипа. Так, с 3 варианта по 24 вариант это различные варианты несбалансированного кариотипа. Из них 4 вариант с делециями 22q11, являются синдромами Catch 22q. Учитывая большой хромосомный дисбаланс вариантов 3; 5; 9; 12; 13; 14; 15; с 17 по 24, они чаще элиминируются в виде самопроизвольных абортов и плодов с множественными пороками развития.

Схема реципрокного типа наследования спорадических заболеваний показана на фиг 1. При нормальном кариотипе в последующих поколениях не рождаются дети со спорадическими генетическими заболеваниями. Носители сбалансированной транслокации (ТРСБ) – клинически здоровы. У носителей ТРСБ рождаются дети с нормальным кариотипом со сбалансированной транслокацией и дети с различными несбалансированными кариотипами (СГЗ), которые являются причиной спорадических генетических заболеваний и в дальнейшем передаются по доминантному типу.

Преимуществами данного способа являются повышение прогнозирования точного риска проявления заболевания у родственников.



HK – нормальный кариотип

ТРСБ – транслокация сбалансированная

СГЗ – спорадическое генетическое заболевание

Фиг. 1

Таблица 1

Риск формирования плода со сбалансированной реципрокной транслокацией, нормальным и несбалансированным кариотипом

№ хромосомы	Со сбалансированной реципрокной транслокацией %	С нормальным кариотипом %	С несбалансированным кариотипом %
I	2	3	4
1.	48,32	34,83	16,85
2.	44,93	43,48	11,59
3.	54,90	39,21	5,88
4.	42,86	42,86	14,28
5.	39,36	47,87	12,76
6.	32,35	57,35	10,29
7.	40,90	51,52	7,57
8.	30,15	63,49	6,34
9.	33,73	48,19	18,07
10.	25,32	56,96	17,72
11.	45,33	42,67	12,00
12.	48,28	48,28	3,44
13.	30,51	44,06	10,20
I	2	3	4
14.	41,94	48,39	10,71
15.	53,23	38,71	8,06
16.	33,33	56,87	9,80
17.	39,39	54,55	6,06
18.	29,63	55,56	34,81
19.	71,43	28,57	-
20.	52,94	41,18	5,88
21.	50,00 (38,29 %)	54,17 (48,94 %)	3,16 (12,77)
22.	47,17	39,62	16,66
Общая частота	47,14	40.77	12,09

Формула изобретения

Способ прогнозирования спорадических заболеваний, заключающийся в том, что прогнозирование проводят по вариантам гамет, образующихся у носителей сбалансированной реципрокной транслокации с участием сегментов, 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

Государственная служба ИС КР, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03