



(19) KG (11) 1290 (13) C1 (46) 29.10.2010

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) 20090081.1

(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., Мурзалиев А.М., Карыпбаева Б.М. (KG)

### (54) Способ прогнозирования невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута типа 1А

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии. Может быть использовано при прогнозировании наследования невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута типа 1А у родственников. Задачей изобретения является разработка способа наследования, обеспечивающего повышение точности прогнозирования невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута типа 1А у родственников. Поставленная задача решается следующим способом. Супружеские пары, имеющие родственника с невральной амиотрофией Шарко-Мари-Тута, обследуются методом сравнительной геномной гибридизации (CGH) и методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с центромеро-специфичными ДНК-зондами, для определения субмикроскопических транслокаций, делеций, дубликаций, делеций с дубликацией с участием сегмента 17p11.2 (тип 1А) и определяются различные варианты гамет, образующиеся у носителя сбалансированной реципрокной транслокации (СБРЦТ) при оплодотворении и соотношения наследования различных вариантов гамет между собой. Обнаружено, что при наличии СБРЦТ рождаются дети с нормальным кариотипом со СБРЦТ и дети с несбалансированными кариотипами, с различными генотипическими формами: делецией, дубликацией и делецией с дубликацией несбалансированными кариотипами, с участием сегмента 17p11.2 (тип 1А), передаются по доминантному типу. При реципрокном типе наследования в следующих поколениях наследование несбалансированных форм кариотипа и нормального кариотипа передаются как доминантный тип. Тип наследования невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута типа 1А-реципрокный. 1 н. п. ф-лы, 3 табл., 1 фиг.

(21) 20090081.1

(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.S.; Murzaliev A.M.; Karypbaeva B.M. (KG)

### (54) Method of predicting neural amyotrophy of the Charcot-Marie-Tooth 1A type

(57) The invention relates to medicine, namely to neurology. It can be used in predicting the inheritance of the Charcot-Marie-Tooth neural amyotrophy of 1A type among the relatives. Problem of the present invention is to provide a method of inheritance, which increases the accuracy of predicting the neural amyotrophy of the Charcot-Marie-Tooth 1A type among the relatives. The problem is solved as follows.

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

Married couples who have relatives with the Charcot-Marie-Tooth neural amyotrophy are examined by the method of comparative genomic hybridization (CGH) and by the method of fluorescent hybridization in situ (FISH) method with centromere-specific DNA probes to identify the submicroscopic translocations, deletions, duplications, deletions with duplication with presence of the segment 17p11.2 (type 1A); and different variants of gametes are determined, which multiplied in the organism of balanced reciprocal translocation (BRT) carrier at fertilization and correlation of different gametes variants inheritance cases among each other. It was found that in the presence of BRT children are born, having normal karyotype with BRT and children, having unbalanced karyotypes, with different genotypic forms: deletion, duplication and deletion with duplication by unbalanced karyotypes, involving segments 17p11.2 (type 1A), which are inherited by dominant type. At the reciprocal type of inheritance next generations will inherit the unbalanced forms of karyotype and forms of normal karyotype as dominant type. Type of inheritance of the Charcot-Marie-Tooth neural 1A type amyotrophy is reciprocal. 1 independ. claim, 3 tables., 1 figure.

Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии. Может быть использовано при прогнозировании невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута типа 1А у родственников.

Ранее проводимые способы наследования опирались на данные генеалогического анамнеза, заявляемый способ определяется по типам гамет, образующихся у родителей.

Невральная амиотрофия Шарко-Мари-Тута типа 1А – генетический дефект находится на хромосоме 17p11.2. и передается по способу наследования аутосомно-рецессивно и аутосомно-доминантно, с различной пенетрантностью и экспрессивностью. Тщательное изучение соотношения генотипа и фенотипа показало существование многообразия фенотипов в виде значительного расхождения клинических, электрофизиологических и гистологических данных между собой и даже внутри семей при наличии идентичной генетической патологии (Мухамедзянов Р.З., Богданов Э.И. Генетическое разнообразие болезни Шарко-Мари-Тута и родственных наследственных невропатий. Республиканская клиническая больница, Казанский государственный медицинский университет // Неврологический вестник. – 2004. – Т. XXXVI, вып. №3-4. – С. 43-48).

Прогнозирование невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута представляет определенные трудности. Анализ генеалогических данных дает сведения о различных типах наследования; аутосомно-доминантном, аутосомно-рецессивном, X-цепленном доминантном, X-цепленном рецессивном и спорадическом типе. Также отмечается значительный семейный клинический фенотипический и генотипический полиморфизм. Задачей изобретения является разработка способа, обеспечивающего повышение точности прогнозирования невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута типа 1А у родственников.

Нами представлен механизм реципрокного наследования, который полностью объясняет различия наследования и клинический полиморфизм невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута. Клинико-генеалогически обследованы 64 семьи больных с невральной амиотрофией Шарко-Мари-Тута, из них 18 обследованы цитогенетически на кариотип в Кыргызском научно-исследовательском институте акушерства и педиатрии за период с 1978 по 1990 гг.

Обнаруженные типы наследования представлены в табл. 1.

Таблица 1

Варианты типа наследования невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута

№	Количество семей	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный	X-цепленный	Спорадический
1	64	38	5	5	16
2	100 %	59,38 %	7,81 %	7,81 %	25,0 %

Из 64 семей с аутосомно-доминантным типом наследования составило 59,38 % (38), с аутосомно-рецессивным 7,81 % (5), X-цепленный 7,81 % (5), из них 1 с X-цепленным доминантным и 4 с X-цепленным рецессивным, со спорадическим 25,0 % (16).

При цитогенетическом исследовании хромосом 18 больных с невральной амиотрофиией Шарко-Мари-Тута не обнаружено отклонений хромосом у 72,22 % (13), отклонения обнаружены у 27,78 % (5), из них экстремальные варианты акроцентрических хромосом у 16,67 % (3), перицентрические инверсии 9 хромосомы у 11,11 % (2) больных (табл. 2).

Таблица 2

Цитогенетические данные больных с невральной амиотрофиией  
Шарко-Мари-Тута

№	Количество семей	Инверсия 9 хромосомы	Экстремальные варианты акроцентрических хромосом	Отклонения хромосом	Не обнаружено
1	18	2	3	5	13
2	100 %	11,11 %	16,67 %	27,78 %	72,22 %

Данные обнаруженные хромосомные отклонения имеют большое значение в процессах гаметогенеза.

Способ осуществляют следующим образом. Супружеские пары, имеющие родственника с невральной амиотрофией Шарко-Мари-Тута, обследуются методом сравнительной геномной гибридизации (CGH) и флуоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH) с центромеро-специфичными ДНК-зондами, для определения субмикроскопических транслокаций, делеций, дубликаций, делеций с дубликацией с участием сегмента 17p11.2 (тип 1А). Определяются различные варианты гамет, образующиеся у носителя сбалансированной реципрокной транслокации (СБРЦТ) при оплодотворении и соотношении наследования различных вариантов гамет между собой.

При наличии СБРЦТ рождаются дети с нормальным кариотипом со СБРЦТ и дети с несбалансированными кариотипами, с различными генотипическими формами: делецией, дубликацией и делецией с дубликацией несбалансированными кариотипами, с участием сегмента 17p11.2 (тип 1А), передаются по доминантному типу. При реципрокном типе наследования в следующих поколениях наследование несбалансированных форм кариотипа и нормального кариотипа передаются как доминантный тип. Тип наследования невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута типа 1А-реципрокный (табл. 3).

Таблица 3

Варианты гамет, образующиеся у носителей реципрокных транслокаций

Варианты	наборы гамет
1.	23, X
2.	23, X, t(17;Z)(p11.2:q)
3.	23, X, del 17p11.2, 23, X, + 17p11.2,+Zq
4.	23, X,+ 17p11.2, t(17;Z)(p11.2:q)
5.	23, X, - del 17p11.2
6.	23, X, + 17p11.2
7.	23, X, + 17p11.2, delZq
8.	23, X, del 17p11.2, delZq
9.	23, X, del 17p11.2, + Zq
10.	23, X, + 17p11.2, + Zq
11.	23, X, + 17p11.2, delZq, t(17;Z)

12.	23, X, del 17p11.2, del Zq, t(17;Z)(p
13.	23, X, del 17p11.2, + Zq, t(17;Z)
14.	23, X, + 17p11.2, + Zq, t(17;Z)(p11.2:q)

*Обозначения:*

*Z – любая хромосома, принимающая участие в транслокации,  
q – ее сегменты.*

Вариант 1 – нормальный кариотип, который в дальнейшем в потомстве не дает рождение родственников с невральной амиоатрофией Шарко-Мари-Тута типа 1А у родственников.

Вариант 2 – СБРЦТ, при которой в дальнейшем рождаются дети с нормальным кариотипом со СБРЦТ и с несбалансированной транслокацией с делецией, дубликацией, делецией с дубликацией, невральной амиоатрофией Шарко-Мари-Тута типа 1А.

Вариант 3 – несбалансированная транслокация с делецией субмикроскопической с участием сегмента 17p11.2 (тип 1А), который и обуславливает невральную амиоатрофию Шарко-Мари-Тута типа 1А.

Вариант 4 – трисомный вариант 11p13, с СБРЦТ, с дубликацией субмикроскопической, с участием сегмента 17p11.2 (тип 1А), который обуславливает различные фенотипические формы невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута у родственников.

Вариант 5 – кариотип с делецией субмикроскопической с участием сегмента 17p11.2 (тип 1А), невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Вариант 6 – трисомный вариант с дубликацией субмикроскопической с участием сегмента 17p11.2 (тип 1А) невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Вариант 7 – трисомный вариант с дубликацией субмикроскопической с участием сегмента 17p11.2 и делецией сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута типа 1А у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Вариант 8 – делецией обоих сегментов: 17p11.2 и сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута типа 1А у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Вариант 9 – делецией сегмента: 17p11.2 и дубликацией сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута типа 1А у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Вариант 10 – дубликацией сегмента: 17p11.2 и дубликацией сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута типа 1А у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

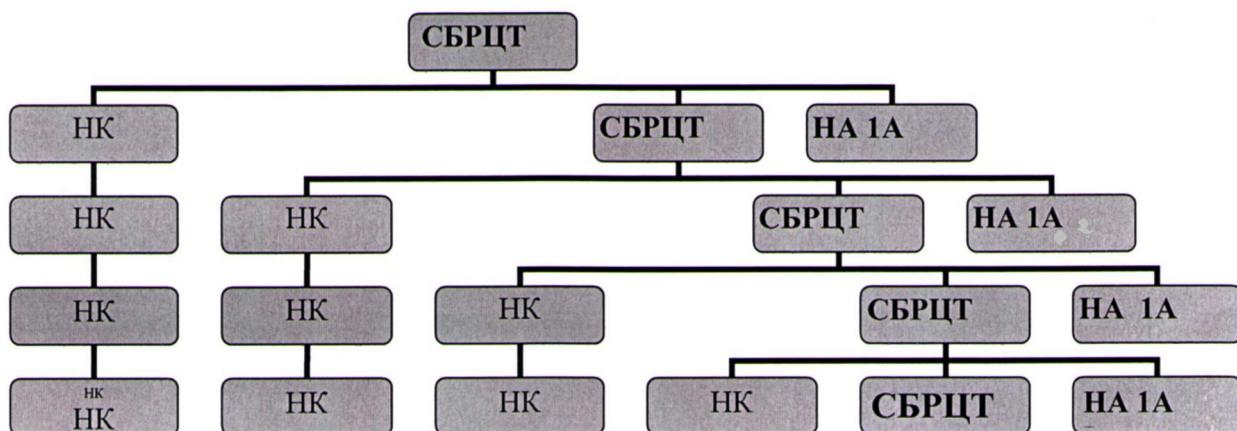
Вариант 11 – со СБРЦТ 23,X,t(17;Z) (p11.2:q), трисомный вариант с дубликацией субмикроскопической с участием сегмента 17p11.2 и делецией сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новые клинические формы полиморфизма невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута типа 1 А у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно- доминантному типу.

Вариант 12 – со СБРЦТ 23,X,t(17;Z) (p11.2:q), делецией обоих сегментов: 17p11.2 и сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута типа 1А у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Вариант 13 – со СБРЦТ 23,X,t(17;Z) (p11.2:q), делецией сегмента: 17pl 1.2 и дубликацией сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута типа 1А у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно- доминантному типу.

Вариант 14 – со СБРЦТ 23,X,t(17;Z) (p11.2;q), дубликацией сегмента: 17p11.2 и дубликацией сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута типа 1А у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Схема реципрокного типа наследования невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута типа 1А



Фиг. 1

*Обозначения:*

*СБРЦТ – сбалансированная реципрокная транслокация, с участием сегмента 17p11.2 (тип 1А).*

*НА 1А – больной с невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута*

*1А – несбалансированный кариотип, с участием сегмента 17p11.2 (тип 1А, с различными вариантами несбалансированного кариотипа (табл. 3), (3-14)*

*НК – нормальный кариотип.*

При нормальном кариотипе в последующих поколениях рождаются дети с нормальным кариотипом. При наличии СБРЦТ рождаются дети с нормальным кариотипом со СБРЦТ и дети с несбалансированными кариотипами, с различными генотипическими формами: делецией, дубликацией и делецией с дубликацией несбалансированными кариотипами, с участием сегмента 17p11.2 (тип 1А), передаются по доминантному типу. При проявлении заболевания, при котором больные не могут оставить потомства (из-за болезни), создается картина рецессивного типа наследования. При реципрокном типе наследования в следующих поколениях наследование несбалансированных форм кариотипа и нормального кариотипа передаются как доминантный тип. Тип наследования невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута типа 1А – реципрокный.

**Формула изобретения**

Способ прогнозирования невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута типа 1А, заключающийся в том, что прогнозирование осуществляют по вариантам гамет, образующихся у носителей сбалансированной реципрокной транслокации, с участием сегмента 17p11.2, 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