



(51) МПК
G01N 33/50 (2006.01)
C12Q 1/6806 (2018.01)
C12Q 1/6827 (2018.01)
C12Q 1/686 (2018.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 33/50 (2022.05); *C12Q 1/6806* (2022.05); *C12Q 1/6827* (2022.05); *C12Q 1/686* (2022.05)

(21)(22) Заявка: 2021137551, 17.12.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 17.12.2021

Дата регистрации:
 30.06.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.12.2021

(45) Опубликовано: 30.06.2022 Бюл. № 19

Адрес для переписки:

308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.
 Победы, 85, НИУ "БелГУ", ОИС, Шевцовой
 И.В.

(72) Автор(ы):

Решетников Евгений Александрович (RU),
 Чурносов Михаил Иванович (RU),
 Елыкова Анна Владимировна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Белгородский государственный
 национальный исследовательский
 университет" (НИУ "БелГУ") (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете

о поиске: RU 2646448 C1, 05.03.2018. RU
 2568891 C1, 20.11.2015. RU 2578425 C2,
 27.03.2016. RU 2738675 C1, 15.12.2020. RU
 2642939 C1, 29.01.2018. РЕШЕТНИКОВ Е.А.
 Полиморфизм rs34845949 гена SASH1
 ассоциирован с риском развития
 преэклампсии. Научные результаты
 биомедицинских исследований. Принята в
 печать 13.12.2020; 7(1): 44-55. SEREBROVA V.N.
 et al. (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования риска развития преэклампсии на основе генетического тестирования

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, в частности к медицинской диагностике, и предназначено для прогнозирования риска развития преэклампсии (ПЭ). У неродственных русских индивидуумов, уроженок Центрально-Черноземного региона РФ, выделяют ДНК из периферической венозной крови. Проводят анализ полиморфизмов гена PPP1R12C, дифференциально экспрессирующегося в

плаценте. Повышенный риск развития ПЭ прогнозирует выявление гаплотипа СА гапблока rs2532058-rs66707428 гена PPP1R12C. Изобретение обеспечивает эффективный способ прогнозирования риска развития ПЭ у беременных русской национальности, уроженок Центрально-Черноземного региона РФ. 1 табл., 4 пр.

(56) (продолжение):

Detection of novel genetic markers of susceptibility to preeclampsia based on an analysis of the regulatory genes in the placental tissue. *Molecular Biology*. 2016; 50(5): 768-776.

RU 2 775 434 C1

RU 2 775 434 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G01N 33/50 (2006.01)
C12Q 1/6806 (2018.01)
C12Q 1/6827 (2018.01)
C12Q 1/686 (2018.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

G01N 33/50 (2022.05); C12Q 1/6806 (2022.05); C12Q 1/6827 (2022.05); C12Q 1/686 (2022.05)(21)(22) Application: **2021137551, 17.12.2021**(24) Effective date for property rights:
17.12.2021Registration date:
30.06.2022

Priority:

(22) Date of filing: **17.12.2021**(45) Date of publication: **30.06.2022** Bull. № 19

Mail address:

**308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul.
Pobedy, 85, NIU "BelGU", OIS, Shevtsovoj I.V.**

(72) Inventor(s):

**Reshetnikov Evgenij Aleksandrovich (RU),
Churnosov Mikhail Ivanovich (RU),
Elykova Anna Vladimirovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Belgorodskij gosudarstvennyj
natsionalnyj issledovatel'skij universitet" (NIU
"BelGU") (RU)**(54) **METHOD FOR PREDICTING THE RISK OF DEVELOPING PREECLAMPSIA BASED ON GENETIC TESTING**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, in particular to medical diagnostics, and is intended to predict the risk of developing preeclampsia (PE). In unrelated Russian individuals, a native of the Central Black Earth region of the Russian Federation, DNA is isolated from peripheral venous blood. An analysis of polymorphisms of the PPP1R12C gene differentially expressed in the placenta is carried out. An increased

risk of developing PE is predicted by the detection of the CA haplotype of the haploblock rs2532058-rs66707428 of the PPP1R12C gene.

EFFECT: invention provides an effective method for predicting the risk of developing PE in pregnant women of Russian nationality, a native of the Central Black Earth region of the Russian Federation.

1 cl, 1 tbl, 4 ex

C 1
2 7 7 5 4 3 4
R U

R U
2 7 7 5 4 3 4
C 1

Изобретение относится к медицине, а именно к области медицинской диагностики и предназначено для прогнозирования риска развития преэклампсии на основе генетического тестирования.

Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией ($\geq 0,3$ г/л в суточной моче), нередко, отеками и проявлениями полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности (Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: клинические рекомендации (протокол лечения) / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Н.В. Башмакова [и др.]. – Москва, 2016. – 72 с.).

Как свидетельствуют литературные данные, частота встречаемости преэклампсии во всем мире составляет 2-8% (Сидорова И.С. Обоснование современной концепции развития преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 4. – С. 26-33). ПЭ является одной из основных причин материнской смертности и перинатальных смертей (The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention / L.C. Poon, A. Shennan, J.A. Hyett [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 145, suppl. 1. – P. 1-33). При развитии тяжелой преэклампсии и эклампсии существенно повышается риск развития различных осложнений (отслойка плаценты, массивные акушерские кровотечения, ДВС-синдром, HELLP-синдром, острая почечная и печеночная недостаточность и др.) (Почему преэклампсия трансформируется в HELLP-синдром? Роль системы комплемента / А.Н. Стрижаков, Е.В. Тимохина, И.А. Федюнина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 5. – С. 52-57). В последующей жизни у этих женщин значительно чаще регистрируются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инсульт.

Этиопатогенез преэклампсии отражает широкий спектр факторов риска, а также сложность и гетерогенность данного осложнения беременности. В настоящее время к факторам риска преэклампсии относят: возраст, индекс массы тела, ожирение, возраст наступления менархе, первая беременность, многоплодная беременность, преэклампсия в предыдущую беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, семейный анамнез преэклампсии, сопутствующая экстрагенитальная патология (сахарный диабет, артериальная гипертензия, заболевания почек и другие), курение, употребление алкоголя (Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and risk of preeclampsia: a birth cohort study in Lanzhou, China / Y. Shao, J. Qiu, H. Huang [et al.]. – DOI: 10.1186/s12884-017-1567-2 // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – Art. 400. – URL: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-017-1567-2>).

Современные представления о патогенезе ПЭ состоят в том, что данное осложнение возникает из-за иммунной дезадаптации между матерью и плодом. В норме течение беременности связано с иммунологической толерантностью к плоду, который является генетически чужеродным объектом для организма матери. При этом, чем больше генетические различия между организмом плода и матери, тем выше иммунологическая толерантность.

Многочисленные исследования указывают на мультифакториальность преэклампсии, что предполагает оценку генетического компонента в развитии данного осложнения беременности. В настоящее время научные исследования, посвященные молекулярно-генетическому исследованию преэклампсии, активно проводятся по всему миру.

Поиск генов-кандидатов основан на их возможной роли в патогенезе преэклампсии (A review of candidate genes and pathways in preeclampsia-an integrated bioinformatical analysis

/ M.A. Mohamad, N.F. Mohd Manzor, N.F. Zulkifli [et al.]. – DOI: 10.3390/biology9040062 // *Biology* (Basel). – 2020. – Vol. 9, № 4. – Art. 62. – URL: <https://www.mdpi.com/2079-7737/9/4/62/htm>). Исходя из того, что развитие преэклампсии связывают с развитием окислительного стресса и воспалительного процесса, приводящих к эндотелиальной дисфункции, многие исследования направлены на поиск генов-кандидатов, участвующих в этих процессах: гены эндотелиальной дисфункции, гены вазоактивных факторов, гены иммунных и воспалительных реакций, гены окислительного стресса, гены липидного обмена, гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гены наследственных тромбофилий.

В основе патогенеза преэклампсии лежит эндотелиальная дисфункция, связанная с развитием окислительного стресса и воспалительных реакций. В формирование этих процессов вовлечены множество различных факторов (материнские, средовые, генетические). При этом генетические факторы играют наиболее значимую роль.

Одной из групп генов-кандидатов, которые потенциально с высокой вероятностью могут быть вовлечены в развитие различных осложнений беременности, являются гены, дифференциально экспрессирующиеся в плаценте (Сереброва В.Н. Эволюционно-генетический анализ роли регуляторных участков генома в формировании структуры наследственной предрасположенности к преэклампсии: специальность 03.02.07

«Генетика»: диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук / В.Н. Сереброва. – Томск, 2018. – 259 с.: ил.). Это связано с тем, что именно плацента, вследствие выполняемых ею важнейших функций (барьерная, трофическая, эндокринная, иммунная, экскреторная и др.), напрямую определяет характер течения беременности и влияет на развитие плода (Burton, G. J. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction / G.J. Burton, E. Jauniaux // *Am.J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218, № 2, suppl. – P. S745-

S761). Нарушение инвазии трофобласта, приводящее к плацентарной гипоксии и/или стрессу и сосудистым плацентарным повреждениям, связано с развитием плацентарной недостаточности, а так же ПЭ и ЗРП (ACOG Practice Bulletin No. 202: gestational hypertension and preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 133, № 1. – Art. 1. – URL: <https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2019/01000/ACOG.49.aspx>). Поэтому одним из перспективных направлений исследований молекулярно-генетических основ возникновения различных осложнений беременности является поиск вовлеченности в их развитие полиморфизма и уровня транскрипционной активности генов, дифференциально экспрессирующихся в плаценте (Differentially expressed genes in the pre-eclamptic placenta: a systematic review and meta-analysis / C.E. Kleinrouweler, M. van Uiter, P.D. Moerland [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0068991 // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 7. – Art. e68991. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0068991>).

Ген PPP1R12C кодирует регуляторную субъединицу 12С миозинфосфатазы 1, влияющую на каталитическую активность данного фермента, и таким образом связанную со сборкой актинового цитоскелета в клетках организма (<https://www.genecards.org/>). Rs2532058 PPP1R12C связан с уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта гена PPP1R12C в висцеральной жировой ткани (интрон ID: 55093233: 55094355:clu_27045, $\beta=-0,41$, $p=4,8*10^{-12}$, $p_{FDR}\leq 0,05$) и крови (интрон ID: 55096178: 55098784:clu_21866, $\beta=-0,18$, $p=4,3*10^{-7}$, $p_{FDR}\leq 0,05$).

С практической точки зрения представляется крайне необходимым выделение критериев индивидуального прогнозирования риска развития ПЭ на основании исследованных полиморфных вариантов гена PPP1R12C, дифференциально

экспрессирующегося в плаценте и других возможных факторов риска с целью выявления беременных, предрасположенных к преэклампсии.

В Российской Федерации исследования о вовлеченности генетических вариантов rs2532058 и rs66707428 гена PPP1R12C, дифференциально экспрессирующегося в плаценте в формировании предрасположенности к ПЭ отсутствуют.

Для оценки сложившейся патентной ситуации был выполнен поиск по охраняемым документам за период с 1990 по 2021 гг. Анализ документов производился по направлению: способ прогнозирования риска развития преэклампсии на основе генетического тестирования в зависимости от полиморфных вариантов гена PPP1R12C, дифференциально экспрессирующегося в плаценте. Источники информации: сайты Федерального института промышленной собственности <http://fips.ru>.

В изученной научно-медицинской и доступной патентной литературе авторами не было обнаружено способа прогнозирования риска развития ПЭ на основе данных о генетических вариантах rs2532058 и rs66707428 гена PPP1R12C, дифференциально экспрессирующегося в плаценте.

Из области техники известен патент RU № 2730958 (опубл. 26.08.2020) «Способ диагностики тяжелой преэклампсии у беременных». Способ включает определение в плазме крови беременной концентрации внеклеточной ДНК (вк ДНК), число копий рибосомальной ДНК в составе внеклеточной ДНК (вк рДНК), число копий митохондриальной ДНК в составе внеклеточной ДНК (вк мтДНК), нуклеазную активность ДНКазы 1; в ядерной ДНК лейкоцитов определяют число копий геномной рибосомальной ДНК (геном рДНК), число копий геномной митохондриальной ДНК (геном мтДНК) и при вк ДНК более 1000 нг/мл, вк рДНК более 1000, вк мтДНК более 200, отношении вк рДНК к геном рДНК более 2, отношении вк мтДНК к геном мтДНК более 1,64, нуклеазной активности ДНКазы 1 более 10 ед/мл - диагностируют тяжелую преэклампсию. Недостатком этого способа является возможность прогнозирования только тяжелого течения преэклампсии, трудоемкость выполнения, сложность подсчетов, и кроме того не учитывается роль генетических полиморфизмов.

Известен патент RU 2693412 (опубл. 02.07.2019) способ диагностики преэклампсии путем определения в крови беременных женщин концентрации фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), фактора роста плаценты (ФРП) и плацентарного альфа-1 микроглобулина (ПАМГ), значения индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR), уровней инсулина и лептина, и при значении этих показателей в сроки 11-14 недель и 18-21 недель беременности. На основании данных полученных маркеров прогнозируют риск развития ранней или поздней ПЭ. Недостатком данного способа является его трудоемкость, заключающаяся в определении достаточно большого количества показателей в первом и втором триместрах беременности. Каждый из перечисленных в методе параметров может быть повышен при наличии различных патологических состояний, не связанных с беременностью, что может снижать специфичность данного метода. Не учитываются генетические факторы.

За прототип выбран патент RU № 2699974 (опубл. 11.09.2019), в котором описан способ прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией. Способ включает забор венозной крови, выделение геномной ДНК, проведение полимеразной цепной реакции синтеза ДНК и исследование полиморфизма гена альдостеронсинтазы CYP11B2 C(-344)T и ангиотензиногена AGT T704C, оценивают уровень среднего артериального давления при первой явке в женскую консультацию до 12 недель беременности, учитывают факт наличия или отсутствия регулярной антигипертензивной терапии до наступления беременности и рассчитывают

дискриминантную функцию (Y) по формуле: $Y=0,21 \times \Phi_1 + 0,18 \times \Phi_2 + 0,31 \times \Phi_3 + 0,29 \times \Phi_4$, где Φ_1 - присутствие в генотипе женщины аллеля AGT 704C: да - 1 балл, нет - 0 баллов; Φ_2 - присутствие в генотипе женщины аллеля CYP11B2 (-344)T: да - 1 балл, нет - 0 баллов; Φ_3 - наличие среднего артериального давления при первой явке в женскую консультацию до 12 недель беременности выше 95 мм рт.ст.: да - 1 балл, нет - 0 баллов; Φ_4 - регулярная антигипертензивная терапия до наступления беременности: отсутствие - 1 балл, наличие - 0 баллов, и при значении Y, равном 0,68 или более, прогнозируют повышенный риск развития преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией, уроженок Центрального региона России. Недостатком данного способа является возможность его применения только у женщин с хронической артериальной гипертензией, установленной до наступления беременности, не учитываются другие генетические факторы.

Задачей настоящего исследования является расширение арсенала методов диагностики, а именно создание способа прогнозирования риска развития преэклампсии на основе данных о полиморфных вариантах rs2532058 и rs66707428 гена PPP1R12C.

Технический результат использования изобретения – получение способа прогнозирования риска развития ПЭ у беременных русской национальности, уроженок Центрально–Черноземного региона РФ, на основе данных о полиморфных вариантах rs2532058 и rs66707428 гена PPP1R12C, дифференциально экспрессирующегося в плаценте

включающий:

- выделение ДНК из периферической венозной крови;
- анализ полиморфных вариантов rs2532058 и rs66707428 гена PPP1R12C, дифференциально экспрессирующегося в плаценте;
- прогнозирование высокого риска развития ПЭ у беременных при выявлении гаплотипа СА гаплоглоба rs2532058-rs66707428 гена PPP1R12C, дифференциально экспрессирующегося в плаценте.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогноза развития ПЭ у беременных на основе данных о гаплотипе СА гаплоглоба rs2532058-rs66707428 гена PPP1R12C, дифференциально экспрессирующегося в плаценте.

Способ осуществляют следующим образом:

Выделение геномной ДНК из периферической крови осуществляют методом фенольно-хлороформной экстракции (Miller, S.A. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells / S.A. Miller, D.D. Dykes, H.F. Polesky // Nucleic. Acids. Res. – 1988. – Vol. 16, № 3. – P. 1215) в два этапа. На первом этапе к 4 мл крови с ЭДТА добавляют 25 мл лизирующего буфера, содержащего 320мМ сахарозы, 1% тритон X-100, 5мМ MgCl₂, 10мМ трис-HCl (pH=7,6). Полученную смесь перемешивают и центрифугируют при 4°C, 4000 об/мин в течение 20 минут. После центрифугирования надосадочную жидкость сливают, к осадку добавляют 4 мл раствора, содержащего 25 мМ ЭДТА (pH=8,0) и 75 мМ NaCl, ресуспензируют. Затем прибавляют 0,4 мл 10% SDS, 35 мкл протеиназы К (10мг/мл) и инкубируют образец при 37°C в течение 16 часов.

На втором этапе из полученного лизата последовательно проводят экстракцию ДНК равными объемами фенола, фенол-хлороформа (1:1) и хлороформа с центрифугированием при 4000 об/мин в течение 10 минут. После каждого центрифугирования производят отбор водной фазы. ДНК осаждают из раствора двумя объемами охлажденного 96% этанола. После лиофилизации полученную ДНК растворяют в бидистиллированной, деионизованной воде и хранят при -20°C.

Генотипирование образцов ДНК было выполнено в Центре коллективного

пользования «Медицинская геномика» Томского национального исследовательского
 медицинского центра РАН на базе НИИ медицинской генетики (использовался метод
 MALDI и масс-спектрометр MassARRAY Analyzer 4 (фирма производитель “Sequenom”,
 страна производства США). Для генотипирования использовали образцы ДНК в
 5 концентрации 10-20 нг в микролитре общим объемом 10 мкл. В процессе
 экспериментального анализа образцов выполняли следующие этапы: проведение
 мультиплексной ПЦР; осуществление SAP-реакции; выполнение iPLEX реакции с
 последующим обессоливанием и нанесением на SpectroCHIP; процедуры ионизации и
 анализа спектров с помощью масс-спектрометрии MALDI-TOF (Степанов В.А.
 10 Мультиплексное генотипирование однонуклеотидных полиморфных маркеров методом
 масс-спектрометрии MALDI-TOF: частоты 56 SNP в генах иммунного ответа в
 популяциях человека / В.А. Степанов, Е.А. Трифонова // Молекулярная биология. –
 2013. – Т. 47, № 6. – С. 976-986).

Гаплоблоки конструировались на основе алгоритма «Confidence intervals» (Gabriel
 15 S.V. et al., 2002) (при $D' > 0,8$), имплементированном в программу gPLINK v2.050 (279.
 PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses / S. Purcell,
 V. Neale, K. Todd-Brown [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2007. – Vol. 81, № 3. – P. 559-575.).
 Так же с помощью вышеуказанного программного обеспечения проводился анализ
 ассоциаций гаплотипов с изучаемыми фенотипами методами логистической регрессии
 20 с необходимыми ковариатами и пермутационными процедурами (выполнялось 1000
 пермутаций). Показатель $p_{perm} < 0,05$ при анализе ассоциаций гаплотипов был принят
 за статистически значимый.

Возможность использования предложенного способа для оценки прогнозирования
 риска развития ПЭ у беременных подтверждает анализ результатов наблюдений 997
 25 пациенток, из них 366 беременных с ПЭ и 631 женщин контрольной группы. Основные
 медико-биологические и клинико-анамнестические характеристики беременных с
 преэклампсией и женщин группы контроля отражены в таблице 1.

В выборку для исследования вошли женщины с преэклампсией и/или задержкой
 роста плода и женщины контрольной группы (с физиологическим течением
 30 беременности), давшие свое информированное согласие на участие в данной
 исследовательской работе и соответствующие ряду критериев: русский этнос, место
 рождения и проживания – регион Центрального Черноземья России. Основаниями для
 исключения женщин из исследовательской выборки были отказ от участия в данной
 работе, наличие родства между ними различной степени, выявление тяжелых хр.
 35 заболеваний, проводящих к декомпенсации, нерусский этнос и иные (нежели
 Центральное Черноземье России) места рождения и/или проживания.

Клиническое, клинико-лабораторное, клинико-инструментальное обследование
 беременных и новорожденных детей, верификация диагноза осложнений беременности
 – ПЭ, ЗРП (или их отсутствие), сбор медико-биологической информации, результатов
 40 клинического, клинико-лабораторного, клинико-инструментального обследования
 беременных и новорожденных детей в специально разработанные анкеты и
 формирование электронной базы данных проводилось сертифицированными врачами
 профильных отделений перинатального центра Белгородской областной клинической
 больницы Святителя Иоасафа.

45 Таблица 1.

5

10

15

Таблица 1
Общая характеристика беременных с преэклампсией и женщин контрольной группы

Показатели	Беременные с преэклампсией (n=366)	Контрольная группа (n=453)	P
Средн. возраст, лет	27,3±1,17 (17-45)	26,57±0,94 (18-41)	0,01
Средн. рост, м	1,65±0,05 (1,50-1,87)	1,65±0,06 (1,47-1,99)	0,52
Средн. вес, кг	69,46±15,76 (42-130)	63,50±11,22 (42-130)	0,0001
Средн. ИМТ, кг/м ²	25,69±5,71	23,40±4,47	0,0001
Доля женщин по ИМТ, даны % (кол-во):			
менее 18,50	4,10 (15)	5,55 (25)	
18,50-24,99	51,91 (190)	66,72 (441)	0,001
25,00-29,99	22,40 (82)	22,19 (140)	
более 30	21,58 (79)	5,55 (25)	
Характер-ны менстру- и менструального цикла			
Средний возраст менопаузы, лет	12,62±1,02	12,83±1,17	0,25
Доля женщин по возрасту менопаузы, даны % (кол-во):			
менее 12 лет	14,48 (53)	6,18 (39)	0,0005
12-14 лет	81,97 (300)	87,01 (549)	
более 14 лет	3,55 (13)	6,81 (43)	
Длины менструальных циклов, дни	27,80±2,84	28,05±1,93	0,35
Продолжительности менструации, дни	5,07±1,17	5,04±1,03	0,86
Репродуктив-ная история			
Доля женщин с 1-ой беремен.	40,64 (102)	40,41 (255)	0,95
Кол-во беремен.	1,41±1,73	1,07±0,04	0,03
Кол-во родов	0,53±0,71	0,56±0,81	0,7
Кол-во мертворода	0,04±0,19	0,007±0,08	0,02
Кол-во спонтанных абортов	0,23±0,46	0,13±0,35	0,01
Кол-во медицинских абортов	0,64±1,05	0,37±0,78	0,0005
Факторы риска			
Курение	48,09 (176)	63,71 (402)	0,002
Алкоголь	75,96 (278)	79,72 (503)	0,32
Артериальная гипертензия до беременности	10,93 (40)	1,74 (11)	0,0001
ЭПВП в анамнезе	24,59 (90)	26,62 (168)	0,79
Преэклампсия в анамнезе	26,23 (96)	3,80 (24)	0,0001

Примечание: ЭПВП – заболевание, передающееся половым путем; р – уровень значимости различий между сравниваемыми группами по критерию Краскела-Уоллиса.

Страница 1 из 1 Число слов: 214 русский

При расчете частот гаплотипов и анализе их ассоциаций у индивидуумов установлена связь с формированием преэклампсии гаплотипа СА гаплоблока rs2532058-rs66707428 гена PPP1R12C, дифференциально экспрессирующегося в плаценте. Гаплотип СА гаплоблока rs2532058-rs66707428 гена PPP1R12C является фактором повышенного риска развития ПЭ у женщин ($OR_{adj}=1,18$).

В качестве примеров конкретного применения разработанного способа приведено обследование русских пациенток, уроженок Центрально-Черноземного региона РФ и не являющихся родственницами между собой: проведено генетическое исследование по полиморфным вариантам rs2532058 и rs66707428 гена PPP1R12C, дифференциально экспрессирующегося в плаценте.

У пациентки А. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип СА гаплоблока rs2532058-rs66707428 гена PPP1R12C, что позволило отнести пациентку в группу больных с высоким риском развития ПЭ. Дальнейшее наблюдение подтвердило данное осложнение беременности у пациентки.

У пациентки Б. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип СС гаплоблока rs2532058-rs66707428 гена PPP1R12C, что позволило отнести пациентку в группу беременных с низким риском развития ПЭ. Дальнейшее наблюдение не подтвердило преэклампсию у пациентки Б.

У пациентки З. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип GG гаплоблока rs2532058-rs66707428 гена PPP1R12C, что позволило отнести пациентку в группу беременных с низким риском развития ПЭ. Дальнейшее наблюдение не подтвердило преэклампсию у пациентки.

У пациентки Т. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип GA гаплоблока rs2532058-rs66707428 гена PPP1R12C, что позволило отнести пациентку в группу беременных с низким риском развития ПЭ. При дальнейшем наблюдении данное осложнение беременности у беременной не подтвердилось.

Применение данного способа позволит на доклиническом этапе формировать среди пациенток группы риска и своевременно реализовывать в этих группах необходимые лечебно-профилактические мероприятия по предупреждению развития ПЭ.

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования риска развития преэклампсии на основе генетического тестирования у неродственных русских индивидуумов, уроженок Центрально-Черноземного региона РФ, включающий выделение ДНК из периферической венозной крови, анализ полиморфизмов, отличающийся тем, что при исследовании гена PPP1R12C, дифференциально экспрессирующегося в плаценте, повышенный риск развития преэклампсии прогнозирует выявление гаплотипа СА гапблока rs2532058-rs66707428 гена PPP1R12C.

10

15

20

25

30

35

40

45