



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК  
G01N 33/58 (2006.01)  
C12Q 1/6806 (2018.01)  
C12Q 1/6827 (2018.01)  
C12Q 1/686 (2018.01)  
C12Q 1/6876 (2018.01)  
C12Q 1/6883 (2018.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 33/582 (2025.01); C12Q 1/6806 (2025.01); C12Q 1/6827 (2025.01); C12Q 1/686 (2025.01); C12Q 1/6876 (2025.01); C12Q 1/6883 (2025.01)

(21)(22) Заявка: 2024122843, 09.08.2024

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
09.08.2024

Дата регистрации:  
03.02.2025

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 09.08.2024

(45) Опубликовано: 03.02.2025 Бюл. № 4

Адрес для переписки:

308015, г.Белгород, ул. Победы, 85, НИУ  
"БелГУ", Цурикова Наталья Дмитриевна,  
Цурикова Наталья Дмитриевна

(72) Автор(ы):

Чурносов Владимир Иванович (RU),  
Пономаренко Марина Сергеевна (RU),  
Решетников Евгений Александрович (RU),  
Елыкова Анна Владимировна (RU),  
Пономаренко Ирина Васильевна (RU),  
Чурносова Мария Михайловна (RU),  
Чурносков Михаил Иванович (RU),  
Решетникова Юлия Николаевна (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 2650988 C1, 18.04.2018. RU  
2679637 C1, 12.02.2019. ГОЛОВЧЕНКО И.О.  
и др. Вовлеченность межлокусного  
взаимодействия генов половых гормонов в  
формирование эндометриоза. Innovations in  
life sciences: сборник материалов IV  
международного симпозиума, г. Белгород, 25-  
27 мая 2022 г. - стр. 41-42. KOVALENKO T.F.  
et al. The PTENP1 Pseudogene, Unlike (см.  
прод.)

(54) Способ прогнозирования риска развития гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к клинической гинекологии, медицинской генетике и молекулярной диагностике, и может быть использовано для прогнозирования риска развития гиперплазии эндометрия у женщин русской национальности, являющихся уроженками Центрального Черноземья РФ с избыточной массой тела или ожирением. Из периферической венозной крови выделяют ДНК.

Проводят анализ полиморфных маркеров rs11031002 и rs11031005 гена FSHB, rs117585797 гена ANO2 и rs148982377 гена ZNF789. При выявлении комбинации генотипов rs11031002-ТТ гена FSHB × rs117585797-СС гена ANO2 × rs11031005-ТТ гена FSHB × rs148982377-ТС гена ZNF789 прогнозируют высокий риск развития гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением. Способ обеспечивает

получение новых критериев оценки повышенного риска развития гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением русской национальности, уроженок Центрально-Черноземного региона РФ и не имеющих родства

между собой на основе данных о полиморфных маркерах rs11031002 гена FSHB, rs117585797 гена ANO2, rs11031005 гена FSHB, rs148982377 гена ZNF789. 5 пр.

(56) (продолжение):

**the PTEN Gene, Is Methylated in Normal Endometrium, As Well As in Endometrial Hyperplasias and Carcinomas in Middle-Aged and Elderly Females. Acta Naturae. 2018 Jan-Mar; 10(1): 43-50.**

R U 2 8 3 4 1 4 6 C 1 9 4 1 4 8 2

R U 2 8 3 4 1 4 6 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*G01N 33/58* (2006.01)  
*C12Q 1/6806* (2018.01)  
*C12Q 1/6827* (2018.01)  
*C12Q 1/686* (2018.01)  
*C12Q 1/6876* (2018.01)  
*C12Q 1/6883* (2018.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*G01N 33/582* (2025.01); *C12Q 1/6806* (2025.01); *C12Q 1/6827* (2025.01); *C12Q 1/686* (2025.01); *C12Q 1/6876* (2025.01); *C12Q 1/6883* (2025.01)

(21)(22) Application: **2024122843, 09.08.2024**(24) Effective date for property rights:  
**09.08.2024**Registration date:  
**03.02.2025**

Priority:

(22) Date of filing: **09.08.2024**(45) Date of publication: **03.02.2025** Bull. № 4

Mail address:

**308015, g.Belgorod, ul. Pobedy, 85, NIU "BelGU",  
Tsurikova Natalya Dmitrievna, Tsurikova Natalya  
Dmitrievna**

(72) Inventor(s):

**Churnosov Vladimir Ivanovich (RU),  
Ponomarenko Marina Sergeevna (RU),  
Reshetnikov Evgenii Aleksandrovich (RU),  
Elykova Anna Vladimirovna (RU),  
Ponomarenko Irina Vasilevna (RU),  
Churnosova Mariia Mikhailovna (RU),  
Churnosov Mikhail Ivanovich (RU),  
Reshetnikova Iuliia Nikolaevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
obrazovaniia "Belgorodskii gosudarstvennyi  
natsionalnyi issledovatel'skii universitet" (NIU  
"BelGU") (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTION OF RISK OF DEVELOPING ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN WOMEN WITH OVERWEIGHT OR OBESITY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to clinical gynaecology, medical genetics and molecular diagnostics, and can be used to predict the risk of developing endometrial hyperplasia in women of Russian nationality, who are natives of the Central Black Earth Region of the Russian Federation with overweight or obesity. DNA is recovered from peripheral venous blood. Analysis of polymorphic markers rs11031002 and rs11031005 of the FSHB gene, rs117585797 of the ANO2 gene and rs148982377 of the ZNF789 gene. When detecting a combination of genotypes rs11031002-TT of the FSHB gene × rs117585797-CC of the ANO2 gene × rs11031005-TT

of the FSHB gene × rs148982377-TC of the ZNF789 gene high risk of developing endometrial hyperplasia in overweight or obese women is predicted.

EFFECT: method provides obtaining new criteria for assessing an increased risk of endometrial hyperplasia in women with overweight or obesity of Russian nationality, natives of the Central Black Earth region of the Russian Federation and having no relationship to each other based on data on polymorphic markers rs11031002 of the FSHB gene, rs117585797 of the ANO2 gene, rs11031005 of the FSHB gene, rs148982377 of the ZNF789 gene.

1 cl, 5 ex

Изобретение относится к области медицины, в частности к клинической гинекологии, медицинской генетике, молекулярной диагностике, и может быть использовано для прогнозирования риска развития гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением.

5 Под гиперплазией эндометрия понимают патологическую диффузную или очаговую пролиферацию (утолщение) железистого и стромального компонентов слизистой оболочки матки с преимущественным поражением железистых структур (Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: МЕДПРАКТИКА-М. 2010. 10 468 с.). Согласно классификации ВОЗ (1994 г.) гиперпластические процессы эндометрия подразделяются на гиперплазию эндометрия без атипии и гиперплазию эндометрия с атипией (атипическая). В свою очередь, в зависимости от степени структурного изменения слизистой оболочки тела матки, каждая из них делится на две 64 подгруппы, соответствующие простой и сложной гиперплазии (Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян 15 А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: МЕДПРАКТИКА-М. 2010. 468 с.). На сегодняшний день нет единого представления об этиопатогенезе гиперпластических процессов эндометрия. Согласно литературным данным, основными этиопатогенетическими механизмами развития гиперплазии эндометрия являются ановуляция, гиперпродукция 20 эстрогенов вследствие имеющегося гиперпластического процесса в яичниках, повышенная чувствительность рецепторов эндометрия при нормальной или пониженной секреции эстрогенов, нарушение баланса между половыми гормонами, что тормозит процессы структурной подготовки клеток эндометрия к воздействию прогестерона, гормональный дисбаланс в организме, при обменно-эндокринных нарушениях 25 (ожирение, гиперлипидемия, гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия), воспаление, генетические факторы и др. (Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia // Journal of Gynecologic Oncology. 2016. V. 27. №1. e8). Эндометрий, самый 30 внутренний железистый слой матки, представляет собой динамическую ткань, которая во время менструального цикла у женщин репродуктивного возраста подвергается циклическим изменениям, обусловленным сложным взаимодействием между двумя женскими половыми гормонами - эстрадиолом и прогестероном. В норме наблюдается равновесие между пролиферацией клеток эндометрия и апоптозом, которое 35 поддерживается сложным процессом, включающим ряд факторов: гормональный баланс, молекулярные механизмы и др. (Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia // Journal of Gynecologic Oncology. 2016. V. 27. №1. e8).

Распространенность гиперплазии эндометрия (ГЭ) в репродуктивном возрасте, по данным литературы встречается в достаточно широком диапазоне, от 30 до 50% 40 (Национальное руководство по гинекологии / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова [и др.]. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - Раздел 5. Глава 12).

Ожирение - доказанный фактор риска гиперплазии эндометрия. В литературе имеются данные о том, что у женщин с индексом массы тела более  $30 \text{ кг/м}^2$  риск развития атипичной гиперплазии эндометрия в четыре раза выше по сравнению с женщинами, 45 не страдающими ожирением. Кроме того, у женщин с индексом массы тела  $40 \text{ кг/м}^2$  и выше наблюдается повышенный риск развития гиперплазии эндометрия с атипией в 13 раз и без атипии в 23 раза (Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia // Journal of Gynecologic

Oncology. 2016. V. 27. №1. e8). Наряду с развитием гиперэстрогении, при ожирении повышается биодоступность циркулирующих эстрогенов. Значение ожирения, как фактора риска развития гиперпластических процессов эндометрия, усиливается при наличии симптоматики метаболического синдрома и установления его молекулярно-генетических основ.

Таким образом, гиперплазия эндометрия представляют собой мультифакториальное заболевание, в формирование которого вовлечены процессы гормон-зависимой, гормон-независимой пролиферации клеток эндометрия, хронического воспаления, а также генетические и эпигенетические механизмы. При этом данные о генетических факторах развития гиперплазии эндометрия крайне малочисленны и требуется дальнейшее продолжение исследований в этой области с целью определения патогенетики данного заболевания. Согласно литературным данным, факторами риска развития гиперплазии эндометрия являются ранний возраст менархе, позднее начало менопаузы, отсутствие беременностей в анамнезе, синдром поликистозных яичников, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, воспалительные заболевания внутренних половых органов, использование внутриматочных контрацептивов, искусственные аборты, эстроген-заместительная терапия и др. (Оразов М.Р. Дискуссионные вопросы ведения пациенток с гиперплазией эндометрия // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2016b. №3. С. 46-58).

В Российской Федерации исследования вовлеченности полиморфных маркеров rs11031002 гена FSHB × rs117585797 гена ANO2 × rs11031005 гена FSHB × rs148982377 гена ZNF789 в формирование предрасположенности к гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением единичны и фрагментарны, а данные о роли полиморфных маркеров rs11031002 гена FSHB × rs117585797 гена ANO2 × rs11031005 гена FSHB × rs148982377 гена ZNF789 в развитие гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением отсутствуют.

Для оценки сложившейся патентной ситуации был выполнен поиск по охраняемым документам за период с 1990 по 2024 гг. Анализ документов производился по направлению: способ прогнозирования риска развития гиперплазии эндометрия у женщин с нормальной массой тела (ИМТ <25). Источники информации: сайты Федерального института промышленной собственности <http://fips.ru>.

В изученной научно-медицинской и доступной патентной литературе авторами не было обнаружено способа прогнозирования повышенного риска развития гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением на основе данных о полиморфных маркерах rs11031002 гена FSHB × rs117585797 гена ANO2 × rs11031005 гена FSHB × rs148982377 гена ZNF789.

Известен патент RU №2159441 (опубл. 20.11.2000), в котором описан способ диагностики гиперпластических процессов эндометрия, включающий количественное определение содержания биологически активных веществ в крови. Определяют количество лизосомального фермента b-D-глюкуронидазы и при уровне от 0,01 до 0,02 нмоль/мин/мг диагностируют гиперплазию эндометрия.

Известен патент RU №2190221 (опубл. 27.09.2002), в котором описан способ ранней диагностики доброкачественных гиперпластических процессов эндометрия, включающий забор венозной крови, анализ ее на содержание продуктов перекисного окисления липидов - малонового диальдегида. Дополнительно в эритроцитах определяют первичные продукты перекисного окисления липидов: гидроперекиси и диеновые конъюгаты, активность ферментов антиоксидантной системы: глутатионпероксидазы и каталазы, рассчитывают соотношение этих показателей, на основе чего диагностируют

гиперпластические процессы эндометрия.

Известен патент RU №2327164 (опубл. 20.06.2008), в котором описан способ диагностики гиперпластических процессов эндометрия у больных миомой матки, заключающийся в определении показателей каталазы, каталазного числа, малонового диальдегида в супернатанте смыва из полости матки или менструальной крови одномоментно. Однако определение данных ферментативных параметров требует специального лабораторного оборудования.

Недостатком известных способов является то, что они решают задачу диагностики гиперпластических процессов эндометрия, а не прогнозирования риска их развития.

Известен патент RU №2480763 (опубл. 27.04.2013), в котором описан способ прогнозирования риска развития доброкачественной дисплазии молочной железы у женщин с генитальным эндометриозом. Настоящее изобретение относится к области медицины, в частности к молекулярно-генетическим исследованиям, и описывает способ прогнозирования риска развития доброкачественной дисплазии молочной железы у женщин с генитальным эндометриозом, включающий выделение ДНК из периферической венозной крови, определение полиморфизма гена рецептора фактора некроза опухоли  $\alpha$  1-го типа (+36 A/G TNFR1), причем при выявлении генотипов +36 AA TNFR1 и +36 AG TNFR1 прогнозируют высокий риск развития доброкачественной дисплазии молочной железы при генитальном эндометриозе. Использование способа позволяет прогнозировать риск возникновения доброкачественной гиперплазии молочной железы среди больных генитальным эндометриозом и на основании этого определять дальнейшую тактику ведения пациенток с генитальным эндометриозом. Недостатком известного способа является то, что он включает данные только об одном полиморфном локусе.

В патенте RU №2466390 (опубл. 20.08.2012) описан способ прогнозирования развития рака тела матки при патологических процессах эндометрия у женщин репродуктивного возраста», заключающийся в определении клинических признаков и проведении метилирования генов MLH1, RASSF1, GSTP1, p16, RAR-b, CDX1, вычисляются коэффициент вероятности развития рака тела матки. При величине  $p$  больше 0,6 прогнозируют высокую вероятность развития рака тела матки, при  $p$ , равном 0,3-0,59, - умеренную вероятность развития рака, при  $p$  ниже 0,29 - низкую вероятность развития рака. Недостаток метода заключается в том, что он позволяет прогнозировать вероятность развития рака тела матки при уже имеющихся патологических процессах эндометрия у женщин репродуктивного возраста и не дает возможность спрогнозировать риск развития сочетания миомы матки и гиперпластических процессов эндометрия среди здоровых женщин.

Известен патент РФ № 2557954 (дата публ. 27.07.2015) «Способ прогнозирования риска развития сочетанных пролиферативных заболеваний репродуктивной системы у женщин», который заключается в выделении ДНК из периферической венозной крови, проведении анализа комбинаций генетических вариантов полиморфных маркеров генов цитокинов гена регулятора активности нормальной экспрессии и секреции Т-клеток (-403 G/A RANTES), макрофагального воспалительного протеина -1 $\beta$  (+1931 A/T MIP1 $\beta$ ), фактора стромальных клеток (-801 G/A SDF1), интерлейкина-1 (-511 C/T IL-1B), моноцитарного хемоаттрактанта протеина -1 (C/G MCP-1), интерлейкина-4 (-590 C/T IL-4). Повышенный риск развития сочетания миомы матки с эндометриозом и гиперпластическими процессами эндометрия прогнозируют при выявлении сочетания аллелей -403 A RANTES, G MCP-1,+1931 A MIP 1 $\beta$ , -590 C IL-4 или сочетания аллелей -403 A RANTES,+1931 A MIP 1 $\beta$ , -801 G SDF1, -511 C IL-1B. Недостаток заключается в

том, что он позволяет прогнозировать риск развития сочетания трех нозологических единиц - миомы матки, эндометриоза и гиперпластических процессов эндометрия, которое среди женщин встречается значительно реже по сравнению с сочетанием миомы матки и гиперпластических процессов эндометрия. Согласно данным литературы, сочетание миомы матки совместно с гиперпластическими процессами эндометрия регистрируется в 30-35% случаев, а с генитальным эндометриозом - в 15-25% случаев (Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия): проект клинических рекомендаций по ведению больных / Л.В. Адамян и др. - Москва: Изд-во Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, 2015. - 92 с.). Кроме того, необходимо исследовать 6 полиморфных локусов. Недостатком этого способа является его трудоемкость, он не учитывает роль генетических полиморфизмов.

За прототип выбран патент RU № 2679637 (опубл. 12.02.2019), в котором описан способ прогнозирования риска развития сочетания генитального эндометриоза и гиперпластических процессов эндометрия, включающий выделение ДНК из периферической венозной крови методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК, анализ полиморфизмов, отличающийся тем, что анализируют полиморфизмы генов rs3756261, rs7753051, rs1544410, rs2090409 и прогнозируют повышенный риск развития сочетания генитального эндометриоза и гиперпластических процессов эндометрия у женщин русской национальности, уроженок Центрального Черноземья в случае выявления комбинации аллеля G rs3756261 с аллелем T rs7753051, с аллелем A rs1544410, с аллелем T rs2090409.

Задачей настоящего исследования является расширение арсенала способов диагностики, а именно создание способа прогнозирования риска развития гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением на основе данных о полиморфных маркерах rs11031002 гена FSHB × rs117585797 гена ANO2 × rs11031005 гена FSHB × rs148982377 гена ZNF789.

Технический результат использования изобретения - получение критериев оценки повышенного риска развития гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением русской национальности, уроженок Центрально - Черноземного региона РФ и не имеющих родства между собой, на основе данных о полиморфных маркерах rs11031002 гена FSHB × rs117585797 гена ANO2 × rs11031005 гена FSHB × rs148982377 гена ZNF789, включающий:

- выделение ДНК из периферической венозной крови;
- анализ полиморфных маркеров rs11031002 гена FSHB × rs117585797 гена ANO2 × rs11031005 гена FSHB × rs148982377 гена ZNF789;
- прогнозирование риска развития гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением при выявлении комбинации генотипов rs11031002-ТТ гена FSHB × rs117585797-СС гена ANO2 × rs11031005-ТТ гена FSHB × rs148982377-ТС гена ZNF789.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогнозирования риска развития гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением на основе данных о комбинации генотипов rs11031002-ТТ гена FSHB × rs117585797-СС гена ANO2 × rs11031005-ТТ гена FSHB × rs148982377-ТС гена ZNF789.

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, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10 мМ трис-HCl (pH=7,6). Полученную смесь перемешивают и

5 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.

10 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.

15 Анализ полиморфных маркеров rs11031002 гена FSHB × rs117585797 гена ANO2 × rs11031005 гена FSHB × rs148982377 гена ZNF789 осуществлялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклере CFX-96 Real-Time System (Bio-Rad) с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров и зондов (синтезированы в ООО «Тест-Ген» (Ульяновск)).

20 Амплификация геномной ДНК производилась в реакционной смеси, суммарным объемом 10 мкл, включающей смесь для ПЦР rs11031002 гена FSHB или rs117585797 гена ANO2 или rs11031005 гена FSHB или rs148982377 гена ZNF789 - 4 мкл, Taq-полимеразу - 2 мкл, исследуемый образец (~30 нг ДНК/мкл) - 1 мкл, деионизованная вода - 3 мкл.

25 Генотипирование исследуемых образцов осуществлялось с использованием программного обеспечения «CFX-Manager™» методом дискриминации аллелей по величинам относительных единиц флуоресценции.

30 На следующем этапе работы, моделировались в программном комплексе MB-MDR (доступ-<https://github.com/imbs-hl/mbmdR>) межлокусные взаимодействия, имеющие рисковое значения для гиперплазии эндометрия (проводился учет ковариат и выполнялись пермутационные процедуры). Оценивались модели с участием 2-,3-,4- локусов. При этом, с целью снижения вероятности ложноположительных результатов для «выделения» наиболее значимых моделей, детерминирующих риск развития заболевания (на каждом уровне мы отбирали 2-3 наиболее значимые модели), на этапе отбора моделей для пермутационного тестирования, нами дополнительно была введена поправка Бонферрони с учетом возможных комбинаций 4 рассматриваемых локусов: для 2-х локусных моделей в качестве «порогового» уровня был установлен показатель  $p=0,05/36 = 1,39*10^{-3}$ , для 3-х локусных -  $p=0,05/84 = 5,95*10^{-4}$ , для 4-х локусных -  $p=0,05/126 = 3,97*10^{-4}$ . Визуализация межлокусных взаимодействий, связанных с гиперплазией эндометрия, была проведена с применением программы MDR (доступ-<http://www.multifactorialdimensionalityreduction.org/>).

45 Возможность использования предложенного способа для оценки прогнозирования риска развития гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением подтверждает анализ результатов наблюдений 727 пациенток с избыточной массой тела или ожирением, из них 324 больные и 403 пациентки контрольной группы. Возрастные характеристики больных и контроля были сопоставимы. В выборки для исследования включались: 1) пациентки русской национальности, являющиеся уроженками Центрального Черноземья РФ, не имеющие родства между собой и

проживающие в Белгородской области (Чурносов М.И., Сорокина И.Н., Балановская Е.В. Генофонд населения Белгородской области. Динамика индекса эндогамии в районных популяциях // Генетика. 2008. Т. 44. № 8. С. 1117-1125), добровольно согласившиеся на проведение исследования; 2) в группу больных включались пациентки только после установления диагноза заболевания гиперплазии эндометрия, подтвержденного с помощью клинических и лабораторно-инструментальных (в т.ч. морфологических) методов обследования.

Обследование больных гиперплазией эндометрия проводилось на базе перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа с 2008 по 2013 гг.

Все больные гиперплазией эндометрия и женщины контрольной группы подписали информированное согласие на участие в исследовании (проведение исследования было согласовано с этическим комитетом медицинского института НИУ «БелГУ»).

Типирование молекулярно-генетических маркеров осуществлялось на кафедре медико-биологических дисциплин медицинского института НИУ «БелГУ».

При изучении SNP × SNP взаимодействий установлена генетическая модель, включающая наличие значимой четырехлокусной модели, вовлеченную в формирование гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением, является rs11031002 гена FSHB × rs117585797 гена ANO2 × rs11031005 гена FSHB × rs148982377 гена ZNF789 ( $p_{perm} \leq 0,001$ ). С развитием заболевания наиболее значимая ассоциация выявлена для комбинации генотипов rs11031002-ТТ гена FSHB × rs117585797-СС гена ANO2 × rs11031005-ТТ гена FSHB × rs148982377-ТС гена ZNF789 ( $\beta=0,69$ ;  $p=0,031$ ), имеющая рисковую направленность.

В качестве примеров конкретного применения разработанного способа проведено генетическое обследование женщин русской национальности, являющихся уроженками Центрального Черноземья РФ и не имеющих родства между собой: проведено генетическое исследование по полиморфным маркерам rs11031002 гена FSHB × rs117585797 гена ANO2 × rs11031005 гена FSHB × rs148982377 гена ZNF789.

У пациентки Т. с ожирением, была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных маркеров rs11031002 гена FSHB × rs117585797 гена ANO2 × rs11031005 гена FSHB × rs148982377 гена ZNF789 была выявлена комбинация генотипов rs11031002-ТТ гена FSHB × rs117585797-СС гена ANO2 × rs11031005-ТТ гена FSHB × rs148982377-ТС гена ZNF789, что позволило отнести пациентку в группу больных с повышенным риском развития гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением. Дальнейшее наблюдение подтвердило диагноз гиперплазия эндометрия у пациентки.

У пациентки О. с ожирением была, взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных маркеров rs11031002 гена FSHB × rs117585797 гена ANO2 × rs11031005 гена FSHB × rs148982377 гена ZNF789 была выявлена комбинация генотипов rs11031002-ТА гена FSHB × rs117585797-СА гена ANO2 × rs11031005-ТТ гена FSHB × rs148982377-ТТ гена ZNF789, что позволило отнести пациентку в группу пациентов с низким риском развития гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением. Дальнейшее наблюдение не подтвердило диагноз у пациентки.

У пациентки Г. с избыточной массой тела, была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных маркеров rs11031002 гена FSHB × rs117585797 гена ANO2 × rs11031005 гена FSHB × rs148982377 гена ZNF789 была выявлена комбинация генотипов rs11031002-АА гена FSHB ×

rs117585797-АА гена ANO2 × rs11031005-СС гена FSHB × rs148982377-ТТ гена ZNF789, что позволило отнести пациентку в группу больных с низким риском развития гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением.

Дальнейшее наблюдение не подтвердило диагноз гиперплазия эндометрия у пациентки.

5 У пациентки И. с ожирением, была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных маркеров rs11031002 гена FSHB × rs117585797 гена ANO2 × rs11031005 гена FSHB × rs148982377 гена ZNF789 была выявлена комбинации генотипов rs11031002-ТТ гена FSHB × rs117585797-СС гена ANO2 × rs11031005-ТТ гена FSHB × rs148982377-ТС гена ZNF789, что позволило отнести  
10 пациентку в группу больных с повышенным риском развития гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением. Дальнейшее наблюдение подтвердило диагноз гиперплазия эндометрия у пациентки И.

У пациентки Ю. с избыточной массой тела, была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных маркеров  
15 rs11031002 гена FSHB × rs117585797 гена ANO2 × rs11031005 гена FSHB × rs148982377 гена ZNF789 была выявлена комбинации генотипов rs11031002-ТА гена FSHB × rs117585797-СА гена ANO2 × rs11031005-СС гена FSHB × rs148982377-ТС гена ZNF789, что позволило отнести пациентку в группу индивидумов с низким риском развития гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением. При  
20 дальнейшем наблюдении диагноз гиперплазия эндометрия у пациентки Ю. не подтвердился.

Применение данного способа позволит на доклиническом этапе формировать среди женщин группы риска и своевременно реализовывать в этих группах необходимые  
25 лечебно-профилактические мероприятия по предупреждению развития гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением.

#### (57) Формула изобретения

Способ прогнозирования риска развития гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением русской национальности, являющихся  
30 уроженками Центрального Черноземья РФ и не имеющих родства между собой, включающий выделение ДНК из периферической венозной крови, анализ полиморфных маркеров rs11031002 гена FSHB × rs117585797 гена ANO2 × rs11031005 гена FSHB × rs148982377 гена ZNF789, прогнозируют высокий риск развития гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела или ожирением при выявлении комбинации  
35 генотипов rs11031002-ТТ гена FSHB × rs117585797-СС гена ANO2 × rs11031005-ТТ гена FSHB × rs148982377-ТС гена ZNF789.

40

45