



(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 (2024.01); C12Q 1/6806 (2024.01); C12Q 1/6827 (2024.01); C12Q 1/686 (2024.01); C12Q 1/6876 (2024.01); C12Q 1/6883 (2024.01)

(21)(22) Заявка: 2023127765, 27.10.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.10.2023

Дата регистрации:

24.06.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 27.10.2023

(45) Опубликовано: 24.06.2024 Бюл. № 18

Адрес для переписки:

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, НИУ
"БелГУ", Крылова Анна Сергеевна

(72) Автор(ы):

Рашина Ольга Викторовна (RU),
Чурносов Михаил Иванович (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 2563828 C1, 20.09.2015.РАШИНА О.В. и др. Вклад межгенных
взаимодействий полиморфных вариантов
генов-кандидатов в развитие язвенной болезни
желудка. Экспериментальная и клиническая
гастроэнтерология. 2022; 207(11): 102-109.
РАШИНА О.В. Ассоциации полиморфных
вариантов генов-кандидатов с развитием Н.
pylogi-негативной язвенной болезни (см.
прод.)

(54) Способ прогнозирования риска развития Н. pylogi-негативной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к медицинской диагностике, и может быть использовано для прогнозирования риска развития Н. pylogi-негативной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрально-Черноземного региона РФ и не являющихся родственниками между собой. Осуществляют забор периферической венозной крови и выделение ДНК. Проводят молекулярно-генетический анализ полиморфных локусов rs2294008 PSCA, rs651007 ABO/RF00019, rs507666 ABO. При выявлении комбинации полиморфных локусов rs2294008 PSCA CC ×

rs651007 ABO/RF00019 CC × rs507666 ABO CC прогнозируют высокий риск развития Н. pylogi-негативной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Способ обеспечивает получение новых критериев оценки риска развития Н. pylogi-негативной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрально-Черноземного региона РФ и не являющихся родственниками между собой на основе данных о комбинации полиморфных локусов rs2294008 PSCA CC × rs651007 ABO/RF00019 CC × rs507666 ABO CC. 3 ил., 4 пр.

(56) (продолжение):

двенадцатиперстной кишки у жителей Центрального Черноземья России. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023; 9(3): 333-346. Принята в печать 3 февраля 2023 г. USUI Y. et al. Impact of PSCA Polymorphisms on the Risk of Duodenal Ulcer. J Epidemiol. 2021 Jan 5; 31(1): 12-20. Epub 2019 Dec 14.

R U 2 8 2 1 4 7 1 C 1

R U 2 8 2 1 4 7 1 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 (2024.01); *C12Q 1/6806* (2024.01); *C12Q 1/6827* (2024.01); *C12Q 1/686* (2024.01); *C12Q 1/6876* (2024.01); *C12Q 1/6883* (2024.01)

(21)(22) Application: **2023127765, 27.10.2023**

(24) Effective date for property rights:
27.10.2023

Registration date:
24.06.2024

Priority:

(22) Date of filing: **27.10.2023**

(45) Date of publication: **24.06.2024** Bull. № 18

Mail address:

**308015, g. Belgorod, ul. Pobedy, 85, NIU "BelGU",
Krylova Anna Sergeevna**

(72) Inventor(s):

**Rashina Olga Viktorovna (RU),
Churnosov Mikhail Ivanovich (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 HELICOBACTER PYLORI-NEGATIVE GASTRIC AND DUODENAL ULCER**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to medical diagnostics, and can be used to predict the risk of developing H. pylori-negative gastric ulcer and duodenal ulcer in individuals of Russian nationality, natives of the Central Black Earth Region of the Russian Federation and not being related to each other. Peripheral venous blood is sampled and DNA is extracted. Molecular genetic analysis is performed of polymorphic loci rs2294008 PSCA, rs651007 ABO/RF00019, rs507666 ABO. When detecting a combination of polymorphic loci rs2294008 PSCA CC

× rs651007 ABO/RF00019 CC × rs507666 ABO CC high risk of developing H. pylori-negative gastric ulcer and duodenal ulcer is predicted.

EFFECT: method provides obtaining new criteria for assessing the risk of developing Helicobacter pylori-negative gastric ulcer and duodenal ulcer in individuals of Russian nationality, natives of the Central Black Earth region of the Russian Federation and not being related to each other based on data on combination of polymorphic loci rs2294008 PSCA CC × rs651007 ABO/RF00019 CC × rs507666 ABO CC.

1 cl, 3 dwg, 4 ex

RU 2 821 471 C1

RU 2 821 471 C1

Изобретение относится к области медицинской диагностики и может быть использовано для прогнозирования риска развития *H. pylori*-негативной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрально-Черноземного региона РФ и не являющихся родственниками между собой.

Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки - хроническое рецидивирующее заболевание, характерным признаком которого в период обострения является образование язв слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки (Моисеев В.С. и др., 2018).

Главным фактором агрессии является спиралевидная бактерия *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), открытая Б. Маршаллом и Р. Уорреном в 1983 году. Долгое время язвенная болезнь рассматривалась как проявление местной реакции на бактериальную инфекцию, а наиболее радикально настроенные гастроэнтерологи утверждали, что без *H. pylori* невозможно развитие данного заболевания, и основная терапия должна быть направлена на эрадикацию возбудителя. Однако данный постулат не в состоянии объяснить возникновение *H. pylori*-негативных форм заболевания (Вялов С.С., 2012; Циммерман Я.С., 2012, 2018; Шептулин А.А., 2015; Ramakrishnan K. et al., 2007; Malfertheiner P. et al., 2010; Stewart D.J. et al., 2011; Araujo M.V. et al., 2014; Narayanan M. et al., 2018; Liu C. et al., 2021; Shamdama H.C. et al., 2021).

С другой стороны, инфицированность *H. pylori* среди населения составляет более 60%, а язвенной болезнью страдают лишь 10-15%. Из этого можно сделать вывод, что *H. pylori* играет роль в патогенезе язвенной болезни, но не является ее причиной (Циммерман Я.С., 2012; Жернакова Н.И., 2013; Крылов А.А. и др., 2013; Чижиков Д.А. и др., 2015; Bruce M.G. et al., 2008; Azevedo N.F. et al., 2009; Goh K.L. et al., 2011; Tonkic A. et al., 2012; Calvet X. et al., 2013; Eusebi L.H. et al., 2014; Mentis A. et al., 2015; Burucoa C. et al., 2017; Matsuo Y. et al., 2017; Roszczenko-Jasinska, P. et al., 2020).

Полиморфный локус rs2294008 гена *PSCA*, по результатам полногеномного исследования, выполненного в японской популяции, играет роль в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (аллель С, OR=1,84, $p=3,92 \times 10^{-33}$) (Tanikawa C. et al., 2012). Эти данные подтверждают репликативные исследования, проведенными по этому полиморфному локусу среди населения Японии для ЯБЖ (аллель С, OR=1,13, $p=5,85 \times 10^{-7}$) (Tanikawa C. et al., 2013) и ЯБ ДПК (аллель С, OR=1,34; $p=2,28 \times 10^{-6}$) (Usui Y. et al., 2019), а также среди жителей Испании для ЯБ ДПК (аллель Т, OR=0,52, $p=0,005$) (García-González M.A. et al., 2015).

Ген *PSCA* (антиген стволовых клеток простаты) экспрессируется в предстательной железе, мочевом пузыре, в некоторых других органах, а также в дифференцирующихся эпителиальных клетках желудка, кодирует гликозилфосфатидилинозитол - мембранный гликопротеин, играющий роль в пролиферации и обновлении клеток (<https://www.omim.org>, <https://www.genecards.org>, Tanikawa C. et al., 2012, 2013). За счет этого, в зависимости от уровня экспрессии, ген *PSCA* может участвовать в разнонаправленных процессах, происходящих в слизистой оболочке желудка и ДПК: язвообразовании и малигнизации (Lu Y. et al., 2010; Zeng Z. et al., 2011; Tanikawa C. et al., 2012, 2013; Shi D. et al., 2012; Zhang Q.H. et al., 2012; Zhang T. et al., 2012; Matsuda K. et al., 2013; Saeki N. et al., 2013; Gao J. et al., 2015; Garcia-Gonzalez M.A. et al., 2015; Geng P. et al., 2015; Gu Y. et al., 2015; Mocellin S. et al., 2015; Wang M. et al., 2015; Chandra V. et al., 2016; Qiu L.-X. et al., 2016; Qin Z. et al., 2017; Usui Y. et al., 2019; Yan K. et al., 2019). Необходимо также отметить, что ген *PSCA* может выступать в качестве модулятора никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и, следовательно, данный ген может влиять на вегетативную нервную

систему и за счет этого также участвовать в развитии язвенной болезни (<https://www.genecards.org>).

Для однонуклеотидного полиморфного локуса rs651007 была обнаружена наиболее сильная связь с уровнем sE-селектина ($p=2,37 \times 10^{-82}$): данный локус определяет 9,71% дисперсии sE-селектина, а также связь с уровнем растворимых молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) ($p=0,026$). У лиц с генотипом OO зарегистрирован самый высокий уровень sE-селектина по сравнению с другими генотипами по системе ABO. Suhre K. et al. (2017) в полногеномном исследовании проследили связь многочисленных полиморфных локусов с уровнем различных белков в плазме крови, а также их влияние на широкий спектр патологий (геном-протеом-заболевание). В том числе, данное исследование информирует о влиянии rs507666 гена ABO и rs651007 гена ABO/RF00019 на уровень E-селектина ($p=6 \times 10^{-13}$, $p=8 \times 10^{-118}$ и $p=1 \times 10^{-96}$ соответственно), rs651007 гена ABO/RF00019 на уровень ICAM-1 и ICAM-2 ($p=4 \times 10^{-7}$ и $p=7 \times 10^{-15}$ соответственно). Исследование по составлению геномного атласа протеома плазмы человека провели Sun B.V. et al. (2018). Особое внимание следует обратить на выявленную в этой работе связь rs507666 гена ABO с уровнем ICAM-1 ($p=2 \times 10^{-17}$). Ассоциация полиморфного локуса rs507666 гена ABO с уровнем E-селектина ($p=5 \times 10^{-16}$) была также показана в работе Enroth S. et al. (2014).

Для оценки сложившейся патентной ситуации был выполнен поиск по охраняемым документам за период с 1990 по 2021 гг. Источник информации: сайт Федерального института промышленной собственности <http://fips.ru>.

В изученной научно-медицинской и доступной патентной литературе авторами не было обнаружено способа прогнозирования риска развития Н. pylori-негативной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрально-Черноземного региона РФ и не являющихся родственниками между собой на основе данных о комбинации полиморфных локусов rs2294008 (PSCA) CC × rs651007 (ABO/RF00019) CC × rs507666 (ABO) CC.

Известен способ прогнозирования риска развития и прогрессирования язвенной болезни по патенту РФ №2231794 (опубликован 27.06.2004), включающий исследования желудочных проб, основанный на измерении скорости диффузии ионов водорода через слой слизи, покрывающей слизистую оболочку желудка, путем введения в желудок тестового 0,1 Н раствора соляной кислоты и исследования динамики проникновения ионов водорода в слизистую оболочку путем эвакуации содержимого желудка, тем самым определяют риск развития язвенной болезни. Недостатком этого способа является трудоемкость выполнения, которая заключается в многократной эвакуации содержимого желудка и введении в желудок большого количества соляной кислоты, сложность подсчетов, и кроме того не учитывается роль генетических полиморфизмов.

Патент РФ №2318217 (опубликован 27.02.2008), в котором описан способ и устройство для прогнозирования риска развития язвенной болезни. Сущность способа заключается в том, что электрохимическим методом измеряют диффузионный (жидкостной) или мембранный потенциал между желудочным соком и тестовой жидкостью, и при величине потенциала более порогового уровня, установленного для тестовой жидкости, прогнозируют риск развития язвенной болезни. в качестве тестовой жидкости можно использовать воду. В этом случае пороговый уровень составляет 10 мв. одновременно с измерением диффузионного или мембранного потенциала может быть измерен pH желудочного сока, при этом риск развития язвенной болезни прогнозируют при величине диффузионного или мембранного потенциала более порогового уровня, установленного

для тестовой жидкости, и рН менее 1,5. Устройство для осуществления способа при исследовании желудочного сока *in vitro* состоит из двух емкостей, разделенных диафрагмой: с желудочным соком и с тестовой жидкостью. В них опущены электроды сравнения, напряжение между которыми равно диффузионному потенциалу. устройство
 5 для исследования желудочного сока *in vivo* содержит камеру с тестовой жидкостью, через диафрагму, контактирующую с желудочным соком, и два электрода сравнения, один из которых контактирует с желудочным соком, а другой - с тестовой жидкостью. Напряжение между электродами равно диффузионному потенциалу. использование способа позволяет своевременно начать профилактическое лечение язвенной болезни
 10 желудка и двенадцатиперстной кишки. Недостатком этого способа является его трудоемкость, он не учитывает роль генетических полиморфных локусов.

Патент РФ №2281037 (опубликован 10.08.2006), в котором описан способ прогнозирования развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Сущность способа заключается в том, что осуществляют определение календарного
 15 возраста пациента, биологического возраста, соотношение биологического и календарного возрастов, рост, массу тела, показатели качества жизни. Затем рассчитывают вероятность развития язвенной болезни по формуле:

$$20 \quad P_1 = \frac{e^{D1}}{e^{D1} + e^{D2}} \times 100\%$$

$$P_2 = \frac{e^{D2}}{e^{D1} + e^{D2}} \times 100\% ,$$

25 где e - экспонента, число оснований натурального логарифма, равное - 2,71, $D1$ - сумма показателей, умноженных на коэффициент B дискриминантных функций для больных, $D2$ - сумма показателей, умноженных на коэффициент A дискриминантных функций для здоровых, при этом значения коэффициентов A и B выбирают из таблицы
 30 «Коэффициенты дискриминантных функций» и при $P1 > P2$ прогнозируют риск развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Недостатком этого способа является то, что он не учитывает роль генетических полиморфных локусов.

За прототип выбран патент РФ №2563828 от 20.09.2015 «Способ оценки риска развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у хакасов на основе генетического анализа». Патент характеризуется тем, что устанавливают факторы
 35 риска - определяют полиморфизм интерлейкина IL-8 методом рестрикционного анализа при выделении ДНК из лимфоцитов венозной крови, а также определяют генотип *Helicobacter pylori* методом ПЦР при выделении ДНК из биоптатов слизистой оболочки желудка у пациентов, относящихся к коренным жителям Республики Хакасия. Факторам
 40 риска присваивают числовые значения и затем определяют прогностические коэффициенты $P1$, $P2$. При $P1 > P2$ прогнозируют низкий риск, а при $P1 < P2$ прогнозируют высокий риск развития язвенной болезни. Недостатком данного метод является трудоемкость подсчета и применим только для коренных жителей Республики Хакасия.

Задачей настоящего исследования является расширение арсенала способов диагностики, а именно создание способа прогнозирования риска развития *H. pylori*-
 45 негативной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрально-Черноземного региона РФ и не являющихся родственниками между собой на основе данных о комбинации полиморфных локусов rs2294008 PSCA CC x rs651007 ABO/RF00019 CC x rs507666 ABO

СС.

Технический результат использования изобретения - получение критериев оценки риска развития *H. pylori*-негативной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрально-Черноземного региона РФ и не являющихся родственниками между собой на основе данных о комбинации полиморфных локусов rs2294008 PSCA CC × rs651007 ABO/RF00019 CC × rs507666 ABO CC, включающий:

- забор периферической венозной крови;
- выделение ДНК из лейкоцитов периферической венозной крови;
- анализ полиморфных локусов rs2294008 PSCA, rs651007 ABO/RF00019, rs507666 ABO;

- прогнозирование высокого риска развития *H. pylori*-негативной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на основе данных о комбинации полиморфных локусов rs2294008 PSCA CC × rs651007 ABO/RF00019 CC × rs507666 ABO CC.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогнозирования развития *H. pylori*-негативной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрально-черноземного региона РФ и не являющихся родственниками между собой на основе данных о комбинации полиморфных локусов rs2294008 PSCA CC × rs651007 ABO/RF00019 CC × rs507666 ABO CC.

Выделение геномной ДНК из периферической крови осуществляют методом фенольно-хлороформной экстракции (Mathew, 1984) в два этапа. На первом этапе к 4 мл крови с ЭДТА добавляют 25 мл лизирующего буфера, содержащего 320 мМ сахарозы, 1% тритон X-100, 5 мМ MgCl₂, 10 мМ 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, ресуспендируют. Затем прибавляют 0,4 мл 10% SDS, 35 мкл протеиназы К (10 мг/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 температуре -20°C. Выделенную ДНК используют для проведения полимеразной цепной реакции синтеза ДНК.

Анализ полиморфных локусов, rs2294008 PSCA, rs651007 ABO/RF00019 и rs507666 ABO осуществляют методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклере CFX-96 Real-Time System («Bio-Rad», США) с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров и зондов (синтезированы в ООО «Тест - Ген» (Ульяновск). Амплификацию геномной ДНК производят в реакционной смеси, суммарным объемом 10 мкл, включающей смесь для ПЦР - 4 мкл, Taq-полимеразу - 2 мкл, исследуемый образец (~30 нг ДНК/мкл) - 1 мкл, деионизованная вода - 3мкл. Генотипирование исследуемых образцов осуществляют с использованием программного обеспечения «CFX-Manager™» методом дискриминации аллелей по величинам относительных единиц флуоресценции (ОЕФ). Для полиморфного локуса rs2294008 гена PSCA зонд с флуоресцентным красителем VIC соответствует аллелю С, зонд с

красителем FAM - аллелю Т (фиг. 1), для rs651007 гена ABO/RF00019 зонд с флуоресцентным красителем VIC соответствует аллелю С, зонд с красителем FAM - аллелю Т (фиг. 2), для rs507666 гена ABO зонд с флуоресцентным красителем VIC соответствует аллелю С, зонд с красителем FAM - аллелю Т (фиг. 3).

5 Изобретение характеризуется фигурами.

Фиг. 1. Дискриминации аллелей методом детекции TaqMan зондов по данным величин ОЕФ (относительные единицы флуоресценции) каждого зонда на амплификаторе CFX96 с детектирующей системой в режиме реального времени полиморфного локуса PSCA (rs2294008): ■ - СС, ● - ТТ, ▲ - СТ, ◆ - отрицательный контроль.

10 Фиг. 2. Дискриминации аллелей методом детекции TaqMan зондов по данным величин ОЕФ (относительные единицы флуоресценции) каждого зонда на амплификаторе CFX96 с детектирующей системой в режиме реального времени полиморфного локуса ABO/RF00019 (rs651007): ■ - СС, ● - ТТ, ▲ - СТ, ◆ - отрицательный контроль.

15 Фиг. 3. Дискриминации аллелей методом детекции TaqMan зондов по данным величин ОЕФ (относительные единицы флуоресценции) каждого зонда на амплификаторе CFX96 с детектирующей системой в режиме реального времени полиморфного локуса ABO (rs507666): ■ - СС, ● - ТТ, ▲ - СТ, ◆ - отрицательный контроль.

20 Возможность использования предложенного способа для оценки риска развития *H. pylori*-негативной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на основе молекулярно-генетического тестирования у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрально-Черноземного региона РФ и не являющихся родственниками между собой подтверждает анализ результатов наблюдений 544 обследуемых: 197 больных *H. pylori*-негативной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и 347 здоровых (контрольная группа). Критерием включения в группу больных
25 послужило наличие установленного диагноза *H. pylori*-негативной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в группу контроля вошли *H. pylori*-негативные индивидуумы, не страдающие язвенной болезнью. Диагноз ставился на основании характерных жалоб, данных анамнеза, клинических проявлений и течения патологии, а также лабораторных и инструментальных методов исследования (ИФА крови и
30 микроскопия биоптатов слизистой оболочки желудка для определения инфицированности *H. pylori*) (Клинические рекомендации. Язвенная болезнь, 2019). Обследование проводилось врачами-гастроэнтерологами ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». Критериями исключения явились нерусская национальность, место рождения вне Центрального Черноземья, возраст до
35 18 лет, тяжелые хронические заболевания (хроническая почечная, сердечная, дыхательная недостаточность, тяжелая аутоиммунная патология), а также отказ от исследования.

40 Всем пациентам, находящимся под наблюдением, проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфных локусов rs2294008 PSCA, rs651007 ABO/RF00019, rs507666 ABO.

Изучение SNP×SNP взаимодействий, ассоциированных с развитием язвенной болезни, было проведено с помощью модификации метода снижения размерности MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) - Model- Based-MDR (MB-MDR).

45 В ходе проведенного анализа установлено, что комбинация полиморфных локусов rs2294008 PSCA СС. × rs651007 ABO/RF00019 СС × rs507666 ABO СС повышает риск развития *H. pylori*-негативной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (beta=0,53, p=0,028).

Применение данного способа позволит прогнозировать риск развития *H. pylori*-

негативной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центральнoчерноземного региона РФ и не являющихся родственниками между собой при выявлении комбинации полиморфных локусов rs2294008 PSCA CC × rs651007 ABO/RF00019 CC × rs507666 ABO CC,
 5 формировать группы риска по развитию H. pylori-негативной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и реализовывать в данных группах необходимые лечебно-профилактические мероприятия.

В качестве примеров конкретного применения разработанного способа приведено обследование русских индивидуумов, уроженцев Центральнoчерноземного региона
 10 РФ и не являющихся родственниками между собой: проведено генетическое исследование по полиморфным локусам rs2294008 PSCA, rs651007 ABO/RF00019, rs507666 ABO.

У пациента Г. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров были выявлены полиморфные локусы rs2294008 PSCA CC × rs651007 ABO/RF00019 CC ×
 15 rs507666 ABO CC, что позволило отнести пациента в группу индивидуумов с высоким риском развития H. pylori-негативной язвенной болезни. Дальнейшее наблюдение подтвердило диагноз H. pylori-негативной язвенной болезни.

У пациентки Н. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК- маркеров были выявлены полиморфные локусы rs2294008 PSCA CT × rs651007 ABO/RF00019 CC
 20 × rs507666 ABO CC, что позволило отнести пациентку в группу индивидуумов с низким риском развития H. pylori-негативной язвенной болезни. Дальнейшее наблюдение не подтвердило диагноз H. pylori-негативной язвенной болезни у пациентки.

У пациента П. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров были выявлены полиморфные локусы rs2294008 PSCA CT × rs651007 ABO/RF00019 TC
 25 × rs507666 ABO CC, что позволило отнести пациента в группу индивидуумов с низким риском развития H. pylori-негативной язвенной болезни. Дальнейшее наблюдение не подтвердило диагноз H. pylori-негативной язвенной болезни у пациента.

У пациентки Я. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров были выявлены полиморфные локусы rs2294008 PSCA CT × rs651007 ABO/RF00019 TC
 30 × rs507666 ABO TT, что позволило отнести пациентку в группу индивидуумов с низким риском развития H. pylori-негативной язвенной болезни. При дальнейшем наблюдении диагноз H. pylori-негативной язвенной болезни у пациентки не подтвердился.

Применение данного способа позволит на доклиническом этапе формировать среди пациентов русской национальности, уроженцев Центральнo-Черноземного региона
 35 РФ и не являющихся родственниками между собой группы риска и своевременно реализовывать в этих группах необходимые лечебно-профилактические мероприятия по предупреждению развития H. pylori-негативной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

(57) Формула изобретения

40 Способ прогнозирования риска развития H. pylori-негативной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центральнo-Черноземного региона РФ и не являющихся родственниками между собой, характеризующийся тем, что осуществляют забор периферической венозной крови, выделение ДНК из лейкоцитов периферической венозной крови,
 45 проводят молекулярно-генетический анализ полиморфных локусов rs2294008 PSCA, rs651007 ABO/RF00019, rs507666 ABO и при выявлении комбинации полиморфных локусов rs2294008 PSCA CC × rs651007 ABO/RF00019 CC × rs507666 ABO CC прогнозируют высокий риск развития H. pylori-негативной язвенной болезни желудка

и двенадцатиперстной кишки у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрально-Черноземного региона РФ и не являющихся родственниками между собой.

5

10

15

20

25

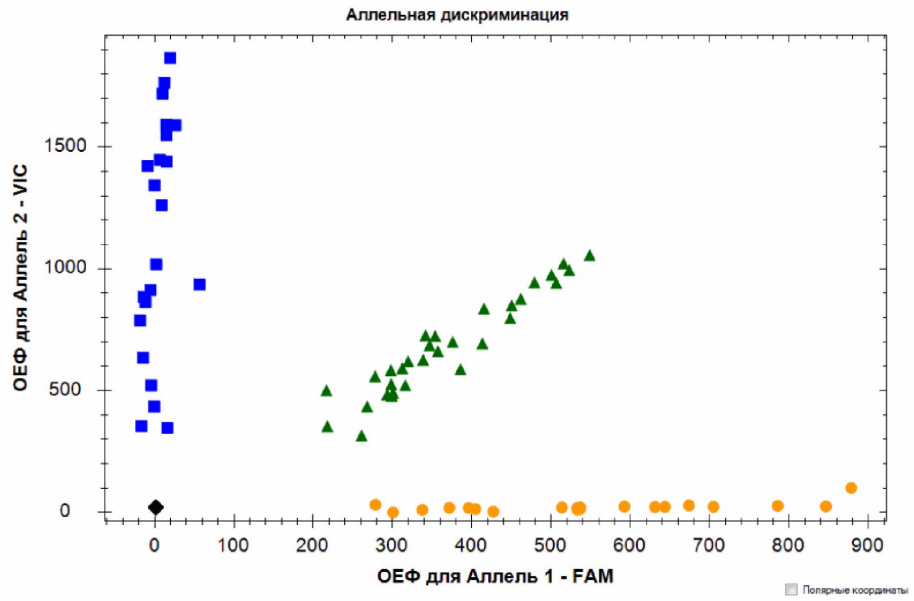
30

35

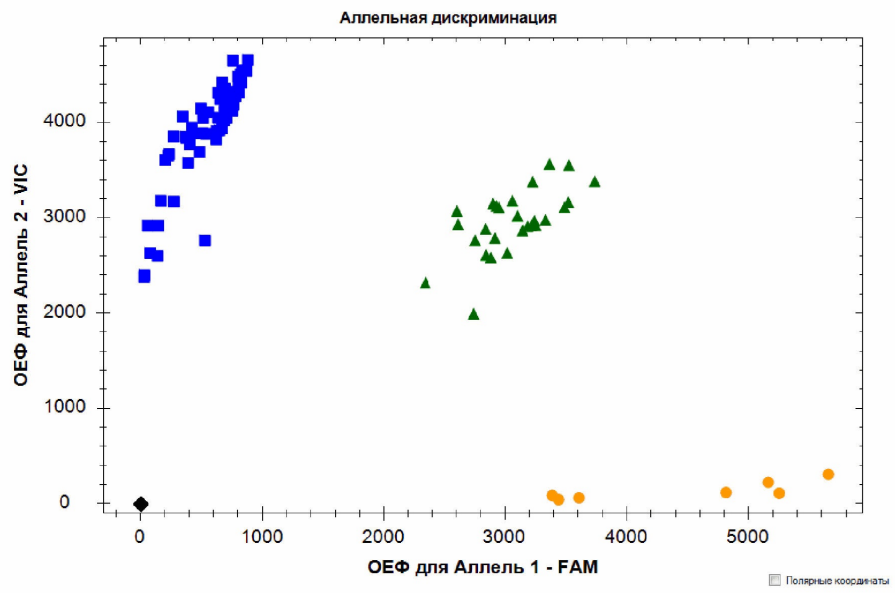
40

45

1

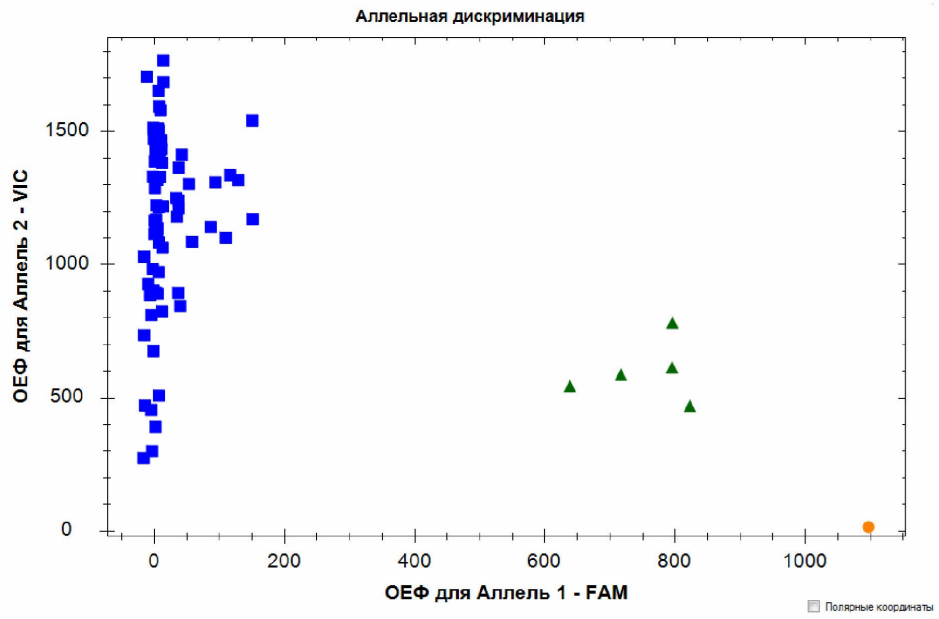


Фиг. 1



Фиг. 2

2



Фиг. 3