



(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: 2021137531, 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, Токтаревой
 Т.М.

(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. ПОНОМАРЕНКО И.В.
 и др. Полиморфизм гена UGT2B4 как фактор
 развития эндометриоза. Вопросы гинекологии,
 акушерства и перинатологии. 2019; 18(3): 15-
 20. COLLIER A.C. et al. Placental profiling of
 UGT1A enzyme (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования риска развития преэклампсии на основе молекулярно-генетического анализа

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицинской
 диагностики и предназначено для
 прогнозирования риска развития преэклампсии
 (ПЭ) у неродственных русских индивидуумов,
 уроженок Центрально-Черноземного региона
 РФ. Осуществляют анализ генетических маркеров
 гена UGT2B4. Высокий риск развития ПЭ
 прогнозируют при выявлении гаплотипа GA

гапблока rs2013573-rs13111134 гена UGT2B4.
 Изобретение обеспечивает получение критериев
 оценки риска развития ПЭ у беременных русской
 национальности, уроженок Центрально-
 Черноземного региона РФ, на основе данных о
 полиморфных локусах rs2013573 и rs13111134 гена
 UGT2B4. 1 табл., 4 пр.

(56) (продолжение):

expression and activity and interactions with preeclampsia at term. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 2015; 40(4): 471-480.

RU
 2 7 7 5 4 3 3
 C 1

RU
 2 7 7 5 4 3 3
 C 1



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: **2021137531**, 17.12.2021
(24) Effective date for property rights:
17.12.2021
Registration 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, Toktarevoj T.M.

(72) Inventor(s):
**Reshetnikov Evgenij Aleksandrovich (RU),
Churnosov Mikhail Ivanovich (RU),
Elykova Anna Vladimirovna (RU)**
(73) Proprietor(s):
**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshogo
obrazovaniya "Belgorodskij gosudarstvennyj
natsionalnyj issledovatel'skij universitet" (NIU
"BelGU") (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTING THE RISK OF DEVELOPING PREECLAMPSIA BASED ON MOLECULAR GENETIC ANALYSIS**

(57) Abstract:
FIELD: medical diagnostics.
SUBSTANCE: invention relates to the field of 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. Analysis of genetic markers of the UGT2B4 gene is carried out. A high risk of developing PE is predicted if the GA haplotype of the rs2013573-rs13111134 haploblock of the UGT2B4

gene is detected.
EFFECT: invention provides obtaining criteria for assessing the risk of developing PE in pregnant Russians, natives of the Central Black Earth region of the Russian Federation, based on data on the polymorphic loci rs2013573 and rs13111134 of the UGT2B4 gene.
1 cl, 1 tbl, 4 ex

C 1
2 7 7 5 4 3 3
R U

R U
2 7 7 5 4 3 3
C 1

Изобретение относится к области медицинской диагностики и предназначено для прогнозирования риска развития преэклампсии на основе молекулярно-генетического анализа.

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. Дети, родившиеся в результате беременностей, осложненных ПЭ, имеют низкий вес и высокий риск развития ряда неинфекционных хронических заболеваний (Evaluation of sFlt-1/PIGF ratio for predicting and improving clinical management of pre-eclampsia: experience in a specialized perinatal care center / H. Caillon, C. Tardif, E. Dumontet [et al.] // *Ann. Lab. Med.* – 2018. – Vol. 38, № 2. – P. 95-101).

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.

Ген UGT2B4 кодирует фермент УДФ-глюкуронозилтрансферазы 2B4, который участвует в процессах образования конъюгатов (глюкуронирования) ксенобиотиков, половых гормонов, билирубина и др. с молекулами глюкуроновой кислоты, обеспечивая их инактивацию (<http://www.genecards.org/>). Полиморфные локусы rs13111134 и rs2013573 гена UGT2B4 находятся в неравновесии по сцеплению между собой ($r^2=0,69$) и связаны с уровнем транскрипции генов UGT2B4 и UGT2A3P7 (11 SNPs, сильно сцепленных ($r^2 \geq 0,8$) с rs13111134 также связаны с уровнем экспрессии этих генов). Также rs13111134 UGT2B4 имеет важное регуляторное значение: находится в TF-связывающих доменах для 4 факторов транскрипции: SIX5_disc2, Znf143_disc1, ATF3_known3, AP-1_disc7. При этом аллель А rs13111134 UGT2B4, связанный с повышенным риском возникновения ПЭ, способствует повышению афинности ко всем 4 факторам транскрипции. Результаты ранее проведенных исследований указывают на наличие ассоциаций полиморфных маркеров rs2013573 UGT2B4, rs13111134 UGT2B4 с возрастом менархе (Yermachenko, A. UGT2B4 previously implicated in the risk of breast cancer is associated with menarche timing in Ukrainian females / A. Yermachenko, V. Dvornyk // *Gene*. – 2016. – Vol. 590, № 1. – P. 85-89.). Согласно результатам работы He C. et al. (A large-scale candidate gene association study of age at menarche and age at natural menopause / C. He, P. Kraft, D. I. Chasman [et al.] // *Hum. Genet.* – 2010. – Vol. 128, № 5. – P. 515-527), аллель С rs13111134 UGT2B4 и аллель С rs2013573 UGT2B4 связаны с поздним менархе.

С практической точки зрения представляется крайне необходимым выделение критериев индивидуального прогнозирования риска развития ПЭ на основании исследованных полиморфных вариантов гена UGT2B4 и других возможных факторов риска с целью выявления беременных, предрасположенных к преэклампсии.

В Российской Федерации исследования о вовлеченности генетических вариантов rs2013573-rs13111134 гена UGT2B4 в формирование 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 молекулярно-генетических данных в зависимости от полиморфных маркеров гена UGT2B4. 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 полиморфных локусах rs2013573 и rs13111134 гена UGT2B4.

5 Из области техники известен патент № 2730958 «Способ диагностики тяжелой преэклампсии у беременных» по заявке № 2019122327, от 16.07.2019. 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
10 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
15 преэклампсию. Недостатком этого способа является возможность прогнозирования только тяжелого течения преэклампсии, трудоемкость выполнения, сложность подсчетов, и кроме того не учитывается роль генетических полиморфизмов.

Известен способ диагностики преэклампсии путем определения в крови беременных женщин концентрации фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), фактора роста плаценты
20 (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 (RU 2693412 C1, Тезиков Е.Ю. и др. 20.11.2018). На основании данных полученных маркеров прогнозируют риск развития ранней или поздней ПЭ. Недостатком данного способа является его
25 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.

30 За прототип выбран патент № 2699974 (по заявке 2018142290 от 30.11.2018) 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
35 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 $\Phi 1$ - присутствие в генотипе женщины аллеля AGT 704C: да - 1 балл, нет - 0 баллов;
40 $\Phi 2$ - присутствие в генотипе женщины аллеля CYP11B2 (-344)T: да - 1 балл, нет - 0 баллов; $\Phi 3$ - 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; $\Phi 4$ - регулярная антигипертензивная терапия до наступления беременности: отсутствие - 1 балл, наличие - 0 баллов, и при значении Y, равном 0,68 или более, прогнозируют
45 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 полиморфизмы.

Задачей настоящего исследования является расширение арсенала методов диагностики, а именно создание способа прогнозирования риска развития ПЭ на основе данных о полиморфных локусах rs2013573 и rs13111134 гена UGT2B4.

5 Технический результат использования изобретения – получение критериев оценки риска развития ПЭ у беременных русской национальности, уроженок Центрально-Черноземного региона РФ, на основе данных о полиморфных локусах rs2013573 и rs13111134 гена UGT2B4, включающий:

- выделение ДНК из периферической венозной крови;
- 10 - анализ полиморфизмов rs2013573 и rs13111134 гена UGT2B4;
- прогнозирование высокого риска развития ПЭ у беременных при выявлении гаплотипа GA гапблока rs2013573-rs13111134 гена UGT2B4.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогноза развития ПЭ у беременных на основе данных о гаплотипе GA гапблока rs2013573-rs13111134 гена UGT2B4.

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.* 20 – 1988. – Vol. 16, № 3. – P. 1215) 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 25 мМ ЭДТА (pH=8,0) и 75 мМ NaCl, ресуспензируют. 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 30 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 35 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 концентрации 10-20 нг в микролитре общим объемом 10 мкл. В процессе экспериментального анализа образцов выполняли следующие этапы: проведение 40 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. Мультиплексное генотипирование однонуклеотидных полиморфных маркеров методом масс-спектрометрии MALDI-TOF: частоты 56 SNP в генах иммунного ответа в 45 популяциях человека / В. А. Степанов, Е. А. Трифонова // *Молекулярная биология.* – 2013. – Т. 47, № 6. – С. 976-986).

Гапблокули конструируются на основе алгоритма «Confidence intervals» (Gabriel S.B. 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, B. 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 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 пациенток, из них 366 беременных с ПЭ и 631 женщин контрольной группы. Основные медико-биологические и клиничко-анамнестические характеристики беременных с преэклампсией и женщин группы контроля отражены в таблице 1.

Общая характеристика беременных с преэклампсией и женщин контрольной группы
Таблица 1

Показатели	Беременные с преэклампсией (n=366)	Контрольная группа (n=631)	P
Средн. возраст, лет	27,3±5,17 (17-45)	26,7±4,94 (18-41)	0,01
Средн. рост, м	1,65±0,05 (1,50-1,87)	1,65±0,06 (1,47-1,99)	0,32
Средн. вес, кг	69,46±15,76 (42-130)	63,50±11,22 (42-100)	0,0001
Средн. ИМТ, кг/м ²	25,85±5,71	23,20±5,47	0,0001
Доля женщин, по ИМТ, даны % (кол-во):			
менее 18,50	4,10 (15)	5,55 (35)	0,001
18,50-24,99	51,91 (200)	66,72 (421)	
25,00-29,99	22,40 (82)	22,19 (140)	
более 30	21,58 (79)	5,55 (35)	
Характер-ки менархе и менструального цикла			
Средний возраст менархе, лет	12,6±1,02	12,83±1,17	0,25
Доля женщин, по возраст менархе, даны % (кол-во):			
менее 12 лет	34,48 (53)	6,18 (39)	0,0005
12-14 лет	81,97 (260)	87,03 (540)	
более 14 лет	3,55 (13)	6,81 (43)	
Длительность менструального цикла, дни	27,86±2,84	28,05±1,93	0,35
Продолжительность менструации, дни	5,07±1,17	5,04±1,03	0,86
Репродуктивная характеристика			
Доля женщин с 1-ой беремен.	40,64 (102)	40,41 (255)	0,95
Кол-во беремен.	1,41±1,73	1,07±2,04	0,08
Кол-во родов	0,23±0,71	0,26±0,81	0,7
Кол-во мертворожда.	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 искусственных абортов	0,64±1,05	0,37±0,78	0,0005
Факторы риска			
Курение	48,99 (130)	63,71 (402)	0,002
Алкоголь	75,96 (278)	79,72 (503)	0,52
Артериальная гипертензия до беременности	10,93 (40)	1,74 (11)	0,0001
ЭПГП в анамнезе	24,59 (69)	26,62 (168)	0,79
Преэклампсия в анамнезе	25,23 (69)	3,80 (24)	0,0001

Примечание: ЭПГП – заболевания, передающиеся половым путем, р – уровень значимости различий между сравниваемыми группами по критерию Краскела-Уоллиса.

В выборку для исследования вошли женщины с преэклампсией и/или задержкой роста плода и женщины контрольной группы (с физиологическим течением 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 хронических заболеваний, проводящих к декомпенсации, нерусский этнос и иные (нежели Центральное Черноземье России) места рождения и/или проживания.

Клиническое, клиничко-лабораторное, клиничко-инструментальное обследование беременных и новорожденных детей, верификация диагноза осложнений беременности – ПЭ, ЗРП (или их отсутствие), сбор медико-биологической информации, результатов клинического, клиничко-лабораторного, клиничко-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.

При расчете частот гаплотипов и анализе их ассоциаций у индивидуумов установлена связь с формированием преэклампсии гаплотипа GA гапблока rs2013573-rs13111134 гена UGT2B4. Гаплотип GA гапблока rs2013573-rs13111134 гена UGT2B4 является фактором риска развития ПЭ у женщин ($OR_{adj}=1,88$).

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 локусам rs2013573-rs13111134 гена UGT2B4.

У пациентки Г. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип GA гапблока rs2013573-rs13111134 гена UGT2B4, что позволило отнести пациентку в группу больных с высоким риском развития ПЭ. Дальнейшее наблюдение подтвердило данное осложнение беременности у пациентки.

У пациентки Д. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип AG гапблока rs2013573-rs13111134 гена UGT2B4, что позволило отнести пациентку в группу беременных с низким риском развития ПЭ. Дальнейшее наблюдение не подтвердило преэклампсию у пациентки Д.

У пациентки Л. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип AA гапблока rs2013573-rs13111134 гена UGT2B4, что позволило отнести пациентку в группу беременных с низким риском развития ПЭ. Дальнейшее наблюдение не подтвердило преэклампсию у пациентки.

У пациентки Е. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип GG гапблока rs2013573-rs13111134 гена UGT2B4, 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 у неродственных русских индивидуумов, уроженок Центрально-Черноземного региона РФ, включающий выделение ДНК из периферической венозной крови, отличающийся тем, что осуществляют анализ генетических маркеров гена UGT2B4, причем высокий риск развития преэклампсии прогнозируют при выявлении гаплотипа GA гапблока rs2013573-rs13111134 гена UGT2B4.