



(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* (2022.08); *C12Q 1/6806* (2022.08); *C12Q 1/6827* (2022.08); *C12Q 1/686* (2022.08)

(21)(22) Заявка: 2021137582, 17.12.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 17.12.2021

Дата регистрации:  
 20.12.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.12.2021

(45) Опубликовано: 20.12.2022 Бюл. № 35

Адрес для переписки:

308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.  
 Победы, 85, НИУ "БелГУ", ОИС, Цуриковой  
 Н.Д

(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 2738685 C1, 15.12.2020. RU  
 2741861 C1, 29.01.2021. US 20090087845 A1,  
 02.04.2009. РЕШЕТНИКОВ Е.А. Поиск  
 ассоциаций генов-кандидатов,  
 дифференциально экспрессирующихся в  
 плаценте, с риском развития плацентарной  
 недостаточности с синдромом задержки роста  
 плода. Научные результаты биомедицинских  
 исследований. 2020; 6(3): 338-349. АРТЫМУК  
 Н.В. и (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования веса новорожденного с учетом полиморфного локуса гексокиназы 2, дифференциально экспрессирующегося в плаценте

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к медицинской диагностике, и может быть использовано для прогнозирования риска развития низкого веса новорожденных у неродственных русских индивидуумов, уроженок Центрально-Черноземного региона РФ. Из периферической венозной крови выделяют ДНК. Проводят анализ полиморфного локуса rs10496196 НК2, дифференциально экспрессирующегося в плаценте. Повышенный

риск рождения детей с низкой массой тела прогнозируют при выявлении аллеля А полиморфного локуса rs10496196 НК2. Способ обеспечивает получение новых критериев оценки риска рождения детей с низкой массой тела у беременных русской национальности, уроженок Центрально-Черноземного региона РФ, на основе данных о полиморфном локусе rs10496196 НК2. 1 табл., 4 пр.

(56) (продолжение):

**др. Перинатальные исходы и отдаленные последствия при задержке роста плода. Журнал акушерства и женских болезней. 2012; том LXI, выпуск 6, стр.68-75.**



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 (2022.08); C12Q 1/6806 (2022.08); C12Q 1/6827 (2022.08); C12Q 1/686 (2022.08)*(21)(22) Application: **2021137582, 17.12.2021**(24) Effective date for property rights:  
**17.12.2021**Registration date:  
**20.12.2022**

Priority:

(22) Date of filing: **17.12.2021**(45) Date of publication: **20.12.2022 Bull. № 35**

Mail address:

**308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul.  
Pobedy, 85, NIU "BelGU", OIS, Tsurikovoj N.D**

(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 WEIGHT OF A NEWBORN TAKING INTO ACCOUNT THE  
POLYMORPHIC LOCUS OF HEXOKINASE 2, DIFFERENTIALLY EXPRESSED IN THE PLACENTA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to medical diagnostics, and can be used to predict the risk of developing low weight of newborns in unrelated Russian individuals, natives of the Central Chernozem region of the Russian Federation. DNA is isolated from peripheral venous blood. The polymorphic locus rs10496196 HK2, differentially expressed in the placenta, is analyzed. An increased risk of delivering

babies with low body weight is predicted when the allele A of the polymorphic locus rs10496196 HK2 is detected.

EFFECT: method provides new criteria for assessing the risk of delivering low-birthweight babies in pregnant women of Russian nationality, natives of the Central Chernozem region of the Russian Federation, based on data on the polymorphic locus rs10496196 HK2.

1 cl, 1 tbl, 4 ex

Изобретение относится к области медицинской диагностики и предназначено для прогнозирования веса новорожденного с учетом полиморфного локуса гексокиназы 2 (полиморфного локуса rs10496196 НК2).

5 Начальный этап онтогенеза организма человека, включающий его внутриутробное развитие и имеющий ключевое значение в дальнейшей жизни организма, непосредственно зависит от тех условий, в которых развивается эмбрион и плод (Turco, M. Y. Development of the human placenta / M. Y. Turco, A. Moffett. – DOI: 10.1242/dev.163428 // Development. – 2019. – Vol. 146, № 22. – Art. dev163428. – URL: <https://dev.biologists.org/content/develop/146/22/dev163428.full.pdf>).

10 Возникновение различных нарушений гестации негативно сказывается на состоянии развивающегося организма (эмбриона, плода), обуславливая высокие показатели перинатальной заболеваемости и смертности новорожденных и приводя к неблагоприятным последствиям в дальнейшей их жизни (высокая заболеваемость в период детства и во взрослом возрасте и др.) (Ярыгина, Т. А. Задержка (замедление) роста плода: все, что необходимо знать практикующему врачу / Т. А. Ярыгина, А. И. Гус // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 12. – С. 14-24.). В структуре новорожденных ежегодно регистрируется увеличение числа детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Известно, что маловесные дети являются группой риска по перинатальной и младенческой смертности, а также развитию тяжелых инвалидирующих состояний (Ancel PY. Epidemiology of preterm births. (In French). Rev Prat. 2012;62(3):362–365). Кроме того, низкая масса тела при рождении сопряжена с трудностями диспансеризации и реабилитации таких пациентов в различные возрастные периоды жизни. Поиск факторов, ассоциированных с рождением маловесных детей до 2500 г, необходим для фокусного формирования групп диспансерного наблюдения женщин, планирующих беременность (Soll R.F. Progress in the care of extremely preterm infants. JAMA. 2015; 314(10):1007–1008. doi: 10.1001/jama.2015.10911). В настоящее время опубликовано достаточное количество исследований, посвященных анализу различных факторов риска преждевременных родов, которые показали связь рождения маловесного ребенка не только с биологическим анамнезом матери, но и с ее социальными характеристиками (Деев И.А., Куликова К.В., Куликов Е.С., и др. Анализ факторов риска рождения ребенка с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении // Мать и дитя в Кузбассе. — 2016. — №2 — С. 10–15).

Известно, что вес ребенка при рождении имеет огромное значение для последующего развития и влияет на его состояние здоровья в будущем. Дети, рожденные с низкой массой тела, больше подвержены акушерским осложнениям, у них чаще развиваются гипоксия и неврологические нарушения. Низкий вес новорожденного является характерным признаком синдрома задержки роста плода. (Серов, В. Н. Критические состояния в акушерстве: руководство для врачей / В. Н. Серов, С. А. Маркин. - Москва: Медиздат, 2003. - 704 с.)

40 Преэклампсия (ПЭ) и задержка роста плода (ЗРП) являются коморбидными осложнениями беременности, так как их развитие связано с аномальной плацентацией, развитием окислительного стресса, воспалительного процесса и формированием эндотелиальной дисфункции (Сидорова, И. С. Обоснование современной концепции развития преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 4. – С. 26-33).

Так как вес и рост плода является одним из показателей его развития, перспективным является полногеномный поиск ассоциаций (GWAS), ассоциированных с весом и ростом при рождении плода и поэтому влияющих на развитие плацентарной недостаточности.

На данный момент проведено пять GWAS-исследований, в которых оценивали влияние генов на вес при рождении (Variants in ADCY5 and near CCNL1 are associated with fetal growth and birth weight / R. M. Freathy, D. O. Mook-Kanamori, U. Sovio [et al.] // Nat. Genet. – 2010. – Vol. 42, № 5. – P. 430-435; Genome-wide associations for birth weight and correlations with adult disease / M. Horikoshi, R. N. Beaumont, F. R. Day [et al.] // Nature. – 2016. – Vol. 538, № 7624. – P. 248-252.; Variants close to NTRK2 gene are associated with birth weight in female twins / S. J. Metrustry, M. H. Edwards, S. E. Medland [et al.] // Twin Res. Hum. Genet. – 2014. – Vol. 17, № 4. – P. 254-261.; New loci associated with birth weight identify genetic links between intrauterine growth and adult height and metabolism / M. Horikoshi, H. Yaghootkar, D. O. Mook-Kanamori [et al.] // Nat. Genet. – 2013. – Vol. 45, № 1. – P. 76-82.; Genome-wide association study offspring birth weight in 86 577 women identifies five novel loci and highlights maternal genetic effects that are independent of fetal genetics / R. N. Beaumont, N. M. Warrington, A. Cavadino [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2018. – Vol. 27, № 4. – P. 742-756.). В каждом из этих исследований были выявлены гены, ассоциированные с весом и ростом ребенка при рождении. 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. и др., 2016; Kleinrouweler С.Е. et al., 2013; Majewska М. et al., 2019). 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., Jauniaux E., 2018).

Нами выявлена вовлеченность полиморфного локуса rs10496196 НК2 в формирование веса новорожденного. Ген НК2 кодирует гексокиназу 2, которая катализирует первый этап метаболизма глюкозы – фосфорилирование с образованием глюкозо-6-фосфата (<https://www.genecards.org/>). Ассоциации полиморфного локуса rs10496196 НК2 с весом ребенка при рождении, могут быть обусловлены важными функциональными эффектами полиморфизма: rs10496196 НК2 локализован в ДНКза-гиперчувствительном сайте в 19 тканях, сайте связывания с 3 регуляторными белками и области 3 регуляторных последовательностей. Также данный SNP связан с экспрессией гена НК2 в периферической крови и более низкой транскрипцией гена НК2 в висцеральной жировой ткани, а находящиеся с ним в сильном сцеплении ( $r^2 \geq 0,8$ ) 5 SNPs связаны с уровнем экспрессии мРНК гена НК2 в висцеральной жировой ткани, яичниках, генов POLE4 и AC104135.3 в трансформированных фибробластах, гена AC104135.2 в висцеральной жировой ткани. Также полиморфизм rs10496196 НК2 связан с уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта гена MTHFD2 в крови (интрон ID: 74211866:74214079:clu\_38697,  $\beta = -0,31$ ). С практической точки зрения представляется крайне необходимым выделение критериев индивидуального прогнозирования риска развития низкого веса новорожденного на основе исследованных полиморфного локуса rs10496196 НК2, а так же других возможных факторов риска с целью выявления низкого веса новорожденного.

В Российской Федерации исследования о вовлеченности полиморфного локуса rs10496196 НК2 в формировании предрасположенности к риску развития низкого веса новорожденного 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 рождения детей с низкой массой тела в зависимости от полиморфного локуса rs10496196 НК2. 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 рождения детей с низкой массой тела на основе данных о полиморфном локусе rs10496196 НК2.

5 Из области техники известен патент РФ № 2472446 от 20.10. 2011 «Способ прогнозирования массы тела новорожденного», который включает оценку питания матери во время беременности и комплекса социально-экономических и медико-биологических факторов риска, оказывающих влияние на родителей. Массу тела новорожденного определяют по формуле:  $Y1=2477,41-59,63X1+82,46X2+46,1X3+0,88X4-$   
 10  $0,44X5+1,63X6-5,005X7-86,53X8+345,93X9+152,06X10+1,56X11-3,5X12+493,13X13+$   
 $834,11X14-127,71X15+90,32X16+397,68X17-245,04X18+418,51X19-446,33X20+174,90X21,$   
 где Y1- масса тела новорожденного; X1- количество в рационе белка животного происхождения (г), X2- количество общего белка в рационе (г), X3- жиры в рационе (г), X4- натрий в рационе (мг), X5- калий в рационе (мг), X6- кальций (мг), X7- фосфор (мг);  
 15 X8- железо (мг), X9- рибофлавин (мг), X10- ниацин (мг), X11- витамин С (мг), X12- калорийность рациона (ккал), X13- общий стаж работы матери: до 4 лет - 1 балл, от 5 до 9 лет - 2 балла, от 10 до 14 лет - 3 балла, от 15 до 19 лет - 4 балла, от 20 до 24 лет - 5 баллов, более 25 лет - 6 баллов, X14- семейное положение: замужем - 1 балл, не замужем - 2 балла; X15- индекс массы тела женщины, до наступления беременности; X16- условия  
 20 труда матери во время беременности: нет вредностей - 1 балл, перегревание - 2 балла, переохлаждение - 3 балла, вибрация - 4 балла, шум - 5 баллов, загазованность - 6 баллов, запыленность - 7 баллов, психоэмоциональные нагрузки - 8 баллов; X17- стрессовые нагрузки на производстве и в семье - 1 балл, 2 балла - отсутствие; X18- социальные условия: доход на одного члена семьи до 5000 рублей - 1 балл, от 5000-10000 рублей -  
 25 2 балла, от 10000-15000 рублей - 3 балла, свыше 15000 рублей - 4 балла; X19- режим питания: 1 раз в день - 1 балл, 2 раза - 2 балла, 3 раза в день - 3 балла, 4 раза - 4 балла, 5 и более раз - 5 баллов; X20- стаж работы отца ребенка на момент зачатия: до 4 лет - 1 балл, от 5 до 9 лет - 2 балла, от 10 до 14 лет - 3 балла, от 15 до 19 лет - 4 балла, от 20 до 24 лет - 5 баллов, более 25 лет - 6 баллов, X21- характер трудовой деятельности отца  
 30 на момент зачатия: без особенностей - 1 балл, преимущественно сидячий 2 балла, преимущественно стоячий - 3 балла, преимущественно активный - 4 балла, поднятие тяжести - 5 баллов, с нервно-эмоциональным напряжением - 6 баллов.

Недостатками данного метода являются: 1) учет большого количества критериев, что является сложным и дорогостоящим процессом;

35 2) способ не включает генетические маркеры, что исключает раннюю диагностику и проведение профилактических мероприятий по предотвращению рождения детей с низкой массой тела.

За прототип выбран патент РФ № 2557952 по заявке № 2014124787/15 от 18.06.2014 «Способ прогнозирования веса новорожденного с учетом полиморфных вариантов локуса 10976 G/A FVII». Способ включает выделение ДНК из периферической венозной  
 40 крови и проведение анализа полиморфизма генов VII фактора коагуляции 10976G/A FVII. Вес тела новорожденного определяют при рождении на сроке 37 и более недель беременности. У женщин, рожаящих не в первый раз, вес тела новорожденного определяют по уравнению:  $y=6123,431-25,579x1+0,267x2+205,739x3$ , где y -  
 45 прогнозируемый вес новорожденного, x1- рост женщины в сантиметрах; x2- вес ребенка в предыдущих родах в граммах, x3- генетический вариант локуса 10976G/A FVII, при этом x3=1 для генотипа 10976 GG FVII, x3=2 для генотипов 10976 GA и 10976 AA FVII. У первородящих женщин вес тела новорожденного определяют по уравнению:  $y=$

6278,037-21,739x1+232,170x2, где x1- рост женщины в сантиметрах; x2- генетический вариант локуса 10976 G/A FVII, при этом x2=1 для генотипа 10976 GG FVII, x2=2 для генотипов 10976 GA и 10976 AA FVII.

Недостатком способа является невозможность прогнозирования веса новорожденного на ранних сроках беременности у женщин с ПЭ и ЗРП, которые относятся к группе высокого риска по рождению детей с низкой массой тела, не учитываются другие полиморфные локусы.

Задачей настоящего изобретения является расширение арсенала методов диагностики, а именно создание способа прогнозирования риска рождения детей с низкой массой тела на основе данных о полиморфном локусе rs10496196 НК2, дифференциально экспрессирующегося в плаценте.

Технический результат использования изобретения – получение критериев оценки риска рождения детей с низкой массой тела у беременных русской национальности, уроженок Центрально – Черноземного региона РФ, на основе данных о полиморфном локусе rs10496196 НК2, включающий:

- выделение ДНК из периферической венозной крови;
- анализ полиморфного локуса rs10496196 НК2;
- прогнозирование высокого риска рождения детей с низкой массой тела у беременных при выявлении аллеля А полиморфного локуса rs10496196 НК2.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогноза развития низкого веса новорожденного у беременных на основе данных об аллеле А полиморфного локуса rs10496196 НК2, 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 MgCl<sub>2</sub>, 10мМ трис-НСl (рН=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 (рН=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 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. 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).

Ассоциации SNPs генов-кандидатов с формированием преэклампсии и задержки роста плода оценивали при помощи логистической регрессии с включением в расчеты трех моделей – аддитивной (модель 1), рецессивной (модель 2) и доминантной (модель 3), и поправкой на ковариаты (выявленные в работе средовые факторы риска) и множественные сравнения (использовались адаптивные пермутационные процедуры с расчетом показателя  $p_{perm}$ ). Финальную оценку статистической значимости выявленных ассоциаций выполняли с учетом дополнительно введенной поправки на множественные сравнения – поправки Бонферрони, равной 3, учитывающей число тестируемых генетических моделей (модели 1, 2 и 3). В конечном итоге, при рассмотрении самостоятельных эффектов SNPs показатель  $p_{perm} < 0,017$  принимался за статистически значимый. Для оценки направленности ассоциации использовался показатель отношения шансов ( $OR_{adj}$ ) и его 95% доверительный интервал ( $95\%CI_{adj}$ ). При показателе  $OR_{adj}$  больше единицы связь оценивали как положительную (рассматриваемый генетический маркер является рисковым), а значение  $OR_{adj}$  меньше единицы указывало на отрицательную ассоциацию (изучаемый маркер выполняет «протективную роль»).

Ассоциации SNPs генов-кандидатов с весом новорожденного оценивали при помощи лог-линейного регрессионного анализа. Для данного анализа использовались трансформированные значения веса новорожденного, так как его распределение в исследуемой выборке (оценивалось на основе критерия Шапиро-Уилка) не соответствовало нормальному. Методика проведения лог-линейной регрессии полностью соответствовала аналогичной методике логистической регрессии, описанной выше. Для оценки направленности ассоциативной связи был использован коэффициент регрессии ( $\beta_{adj}$ ) и его ошибка ( $SE_{adj}$ ) (описывают изменение трансформированного показателя веса новорожденного на минорный аллель).

Возможность использования предложенного способа для оценки прогнозирования риска развития низкого веса новорожденного у беременных подтверждает анализ результатов наблюдений 716 пациенток. Основные медико-биологические и клинико-anamnestические характеристики беременных отражены в таблице 1.

#### Таблица 1

Медико-биологические и клинико-anamnestические характеристики матерей, влияющие на вес новорожденного

40

45

Показатели	N (%) N=716	Вес ребенка при рождении, г $\bar{X} \pm SD(\text{min-}/\text{max})$	p
Распределение женщин по возрасту, 16-25 лет 21-25 лет 26-30 лет >30 лет	75 (10,48) 238 (33,24) 253 (35,34) 150 (20,95)	3156,53±519,23 (1490-4770) 3214,90±551,87 (1140-5220) 3102,98±592,85 (1180-4440) 3089,47±642,12 (1050-4340)	0,22
Распределение женщин по возрасту менархе, % (n) раннее (<12 лет) среднее (12-14 лет) позднее (>14 лет)	64 (8,94) 618 (86,31) 34 (4,75)	3291,88±510,58 (1490-3970) 3131,51±577,60 (1050-5220) 3020,88±783,82 (1420-4820)	<b>0,02</b>
Распределение индивидуумов по ИМТ, % (n): недостаток веса (<18,50) нормальная масса тела (18,50-24,99) избыточная масса тела (25,00-29,99) ожирение (>30)	43(6,01) 441 (61,59) 163 (22,77) 69 (9,22)	2855,12±641,80 (1220-3990) 3109,62±523,68 (1430-4510) 3304,36±613,35(1050-4770) 3154,20±737,65 (1110-5220)	<b>0,00001</b>
Изолированная <u>преэклампсия</u> Изолированная ЗРП Сочетание <u>преэклампсии</u> и ЗРП Физиологическая беременность	168 (23,5) 191 (26,7) 74 (10,3) 283 (39,5)	3483,3±399,99 (2630-5220) 2568,98±311,79 (1050-2850) 2457,43±442,78 (1180-2970) 3507,56±325,80 (2510-4440)	<b>0,0001</b>
Курение: Да Нет	436 (60,89) 280 (39,11)	3107,74±586,01 (1050-4770) 3197,80±578,75 (1110-5220)	0,07
Алкоголь Да Нет	550 (76,82) 166 (23,18)	3306,15±509,36 (1420-4820) 3539,52±489,22 (2510-5220)	0,08
Артериальная гипертензия до беременности Да Нет	51 (7,12) 665 (92,88)	2780,00±758,84 (1140-4820) 3170,80±559,95 (1050-5220)	<b>0,0002</b>
ЗППП в анамнезе Да Нет	182 (25,42) 534 (74,58)	3253,82±526,15 (1430-4070) 3396,48±509,78 (1420-5220)	0,10
<u>Преэклампсия</u> в анамнезе Да Нет	96 (13,41) 620 (86,59)	3086,67±534,93 (1530-4070) <u>3151,67±591,65 (1050-5220)</u>	0,34
ЗРП в анамнезе Да Нет	53 (7,40) 663 (92,60)	2488,21±423,75 (1110-2970) 3195,30±563,68 (1050-5220)	<b>0,00001</b>

Примечание: ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем; p – 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 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, приводящих 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



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

5 больницы Святителя Иоасафа.

При расчете частот аллелей и анализе их ассоциаций у индивидуумов установлена связь с формированием низкого веса новорожденного, включающий полиморфный локус rs10496196 НК2. Аллель А полиморфного локуса rs10496196 НК2, дифференциально экспрессирующегося в плаценте, ассоциирован с низким весом

10 новорожденного в рамках доминантной модели ( $\beta=-0,11$ ,  $p=0,030$ ,  $p_{perm}=0,032$ ).

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

15 по полиморфному локусу rs10496196 НК2.

1. У женщины М., русской национальности, уроженки Центрального Черноземья, на ранних сроках беременности была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен аллель С полиморфного локуса rs10496196 НК2, что позволило отнести ее в группу беременных с пониженным риском рождения детей с низкой массой

20 тела. Дальнейшее наблюдение за данной пациенткой показало, что вес новорожденного, родившегося на сроке 38 недель, составил 2800 грамм.

2. У женщины Ю., при прегравидарной подготовке, была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен аллель А полиморфного локуса rs10496196 НК2, что позволило отнести ее в группу беременных с повышенным риском

25 рождения детей с низкой массой тела. Дальнейшее наблюдение за данной пациенткой показало, что вес новорожденного, родившегося на сроке 39 недель, составил 1820 грамм.

3. У беременной Д., русской национальности, уроженки Центрального Черноземья, на ранних сроках беременности была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен аллель С полиморфного локуса rs10496196 НК2, что позволило

30 отнести ее в группу беременных с пониженным риском рождения детей с низкой массой тела. Дальнейшее наблюдение за данной пациенткой показало, что вес новорожденного, родившегося на сроке 38 недель, составил 3250 грамм.

4. У женщины Ч., русской национальности, уроженки Центрального Черноземья, при прегравидарной подготовке была взята венозная кровь. При генотипировании

35 ДНК-маркеров был выявлен аллель А полиморфного локуса rs10496196 НК2.

Дальнейшее наблюдение за данной пациенткой показало, что вес новорожденного, родившегося на сроке 40-41 неделя, составил 2150 грамм.

Прогнозирование рождения детей с низкой массой поможет улучшить комплекс мероприятий, направленных на профилактику и лечение осложнений беременности,

40 что позволит улучшить перинатальные исходы.

#### (57) Формула изобретения

Способ прогнозирования риска развития низкого веса новорожденных у неродственных русских индивидуумов, уроженок Центрально-Черноземного региона

45 РФ, включающий выделение ДНК из периферической венозной крови, отличающийся тем, что проводят анализ полиморфного локуса rs10496196 НК2, дифференциально экспрессирующегося в плаценте, повышенный риск рождения детей с низкой массой тела прогнозируют при выявлении аллеля А полиморфного локуса rs10496196 НК2.