



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 33/582 (2023.02); C12Q 1/6806 (2023.02); C12Q 1/6827 (2023.02); C12Q 1/686 (2023.02); C12Q 1/6876 (2023.02); C12Q 1/6883 (2023.02)

(21)(22) Заявка: 2022122189, 16.08.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.08.2022Дата регистрации:
05.05.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 16.08.2022

(45) Опубликовано: 05.05.2023 Бюл. № 13

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Абрамова Мария Юрьевна (RU),
Пономаренко Ирина Васильевна (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 2738675 C1, 15.12.2020. RU
2646448 C1, 05.03.2018. RU 2568891 C1,
20.11.2015. FANG Y. et al. Association between
H63D polymorphism and alcoholic liver disease
risk: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2017;
10(1): 69-78.

(54) Способ прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с учетом генетических маркеров

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к медицинской диагностике, и может быть использовано для прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин русской национальности. Из периферической венозной крови выделяют ДНК. Проводят анализ полиморфных вариантов rs1799945 гена HFE и rs805303 гена BAG6. При выявлении комбинации

генотипов GG rs1799945 гена HFE и GG rs805303 гена BAG6 прогнозируют высокий риск развития преэклампсии. Способ обеспечивает получение новых критериев оценки риска развития преэклампсии у женщин русской национальности на основе данных о межлокусном взаимодействии полиморфных вариантов rs1799945 гена HFE и rs805303 гена BAG6. 2 ил., 6 пр.



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 (2023.02); *C12Q 1/6806* (2023.02); *C12Q 1/6827* (2023.02); *C12Q 1/686* (2023.02); *C12Q 1/6876* (2023.02); *C12Q 1/6883* (2023.02)

(21)(22) Application: **2022122189, 16.08.2022**

(24) Effective date for property rights:
16.08.2022

Registration date:
05.05.2023

Priority:

(22) Date of filing: **16.08.2022**

(45) Date of publication: **05.05.2023** Bull. № 13

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Abramova Mariya Yurevna (RU),
Ponomarenko Irina Vasilevna (RU),
Churnosov Mikhail Ivanovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya "Belgorodskij gosudarstvennyj natsionalnyj issledovatel'skij universitet" (NIU "BelGU") (RU)

(54) **METHOD FOR PREDICTING THE RISK OF DEVELOPING PREECLAMPSIA IN WOMEN BASED ON GENETIC MARKERS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; medical diagnostics.

SUBSTANCE: invention can be used to predict the risk of developing preeclampsia in women of Russian nationality. DNA from the peripheral venous blood is isolated. The analysis of polymorphic variants rs1799945 of the HFE gene and rs805303 of the BAG6 gene is carried out. When a combination of genotypes GG rs1799945 of the HFE gene and GG rs805303 of the BAG6 gene is detected, a high risk of developing

preeclampsia is predicted.

EFFECT: method provides for obtaining new criteria for assessing the risk of developing preeclampsia in women of the Russian nationality based on data on interlocus interaction of polymorphic variants rs1799945 of the HFE gene and rs805303 of the BAG6 gene.

1 cl, 2 dwg, 6 ex

RU 2 795 660 C1

RU 2 795 660 C1

Изобретение относится к области медицинской диагностики и может быть использовано для прогнозирования риска развития преэклампсии на основе генетического тестирования у женщин русской национальности.

В настоящее время, вопросы репродуктивного здоровья населения и факторов, его определяющих, рассматриваются как одни из наиболее значимых для современного населения [Абрамова М.Ю., Чурносков М.И. Современные представления об этиологии, патогенезе и факторах риска преэклампсии. Журнал акушерства и женских болезней. 2021;70(5):105 -116]. Особое внимание уделяют показателям материнской и перинатальной смертности, как ключевым параметрам, по которым отображается экономическое и социальное благополучие населения отдельных стран. Гипертензивные расстройства беременности осложняют течение гестации в 5-15% всех случаев и ежегодно занимают лидирующие позиции среди причин материнской заболеваемости и смертности [Bovee E.M., Gulati M., Maas A.H. Novel Cardiovascular Biomarkers Associated with Increased Cardiovascular Risk in Women With Prior Preeclampsia/HELLP Syndrome: A Narrative Review. Eur Cardiol. 2021;16:e36]. Особое место в данной группе заболеваний занимает преэклампсия (ПЭ), как наиболее опасное и непредсказуемое осложнение беременности, поскольку патоморфологические процессы, лежащие в основе патогенеза ПЭ, происходят задолго до манифестации выраженных клинических признаков данного осложнения гестации [Ives C.W., Sinkey R., Rajapreyar I., et al. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020; 76 (14): 1690-1702].

Женщины, с отягощенным по ПЭ анамнезом, относятся к группе пациентов с более высоким риском развития тромбозов и инсультов, сахарного диабета II типа, артериальной гипертензии (АГ), почечной недостаточности, кардиомиопатий и др. в отдаленном будущем [Chourdakis E., Oikonomou N., Fouzas S. et al. Preeclampsia Emerging as a Risk Factor of Cardiovascular Disease in Women // High Blood Press Cardiovasc. Prev. 2021. V. 28. №2. P. 103-114. doi:10.1007/s40292-020-00425-7]. Также, ПЭ у матери значительно повышает риск ранней неонатальной смерти, рождения детей с низкой массой тела, развития респираторного дистресс-синдрома и пери- и интравентрикулярных кровоизлияний у новорожденных [Khader Y.S., Batiha A., Al-Njadat R.A., Hijazi S.S. Preeclampsia in Jordan: incidence, risk factors, and its associated maternal and neonatal outcomes // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2018. V. 31. №6. P. 770-776. doi:10.1080/14767058.2017.1297411].

Тяжелое течение ПЭ сопряжено с более высокими рисками развития неблагоприятных последствий. Так у 42% женщин с тяжелым течением ПЭ в течение года после родоразрешения сохраняется стойкая артериальная гипертензия (АГ), а в отдаленном будущем риск развития сердечно-сосудистых заболеваний более чем в 10 раз выше в сравнении с поздним формированием ПЭ умеренного течения [Hauspurg A., Countouris M.E., Catov J.M. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Maternal Health: How Can the Evidence Guide Postpartum Management? Curr Hypertens Rep. 2019; 21 (12): 96].

Механизмы формирования ПЭ широко изучаются во всем мире, существует более 30 гипотез развития данного осложнения беременности, в большинстве которых, ключевую роль отводят нарушениям плацентации [Wilkerson R.G., Ogunbodede A.C. Hypertensive Disorders of Pregnancy. Emerg Med Clin North Am. 2019; 37(2):301-316]. Нарушение инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта и неполноценное ремоделирование спиральных маточных артерий приводит к патоморфологическим изменениям маточно-плацентарного кровотока и ранней манифестации ПЭ, в основном, тяжелого течения [Сюндюкова Е.Г., Чулков В.С., Рябикина М.Г. Преэклампсия:

современное состояние проблемы. Доктор.Ру. 2021; 20(1):11-16]. Развитие поздней ПЭ обусловлено, преимущественно, наличием особенностей функционирования сердечно-сосудистой системы и гемодинамики матери и сопровождается умеренным течением [McLaughlin K., Snelgrove J.W., Sienas L.E., et al. Phenotype-Directed Management of Hypertension in Pregnancy. J Am Heart Assoc. 2022;11(7):e023694]. Несомненна роль наследственной предрасположенности как основополагающего фактора риска развития ПЭ. Согласно литературным данным, вклад генетических детерминант в формирование данного осложнения гестации составляет более 50 %, среди которых доминирующая роль отводится материнскому геному - более 35 % [Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, et al. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. BMJ. 2019; 366:12381]. Многими научными коллективами изучается вклад различных групп генов-кандидатов, биологические продукты которых вовлечены в патогенез данного осложнения гестации. Широко проводятся репликативные исследования однонуклеотидных полиморфных вариантов различных генов, показавших значимые ассоциации с заболеваниями, имеющие с ПЭ единые биологические механизмы развития [Сереброва В.Н., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Эволюционно-генетический анализ роли регуляторных участков гена *CORO2A* в формировании наследственной предрасположенности к преэклампсии у русских и якутов. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018;4(3):38-48]. Особую нишу среди данных работ занимают репликативные исследования GWAS-значимых полиморфных локусов, ассоциированных с формированием АГ, как одного из «ключевых» клинических симптомов ПЭ [Hou B., Jia X., Deng Z., et al. Exploration of *CYP21A2* and *CYP17A1* polymorphisms and preeclampsia risk among Chinese Han population: a large-scale case-control study based on 5021 subjects. Hum Genomics. 2020;14(1):33]. Однако стоит отметить, что имеющиеся молекулярно-генетические исследования не дают однозначного ответа о роли конкретных GWAS-значимых для развития АГ полиморфных локусов в формировании ПЭ, что обуславливает актуальность поиска новых генетических маркеров для ранней диагностики ПЭ.

Полиморфный вариант rs1799945 гена *HFE* показал статистически значимые ассоциации ($p \leq 5 \times 10^{-8}$) с развитием артериальной гипертензии и различными параметрами АД и АГ по данным восьми GWAS-исследований (на момент обращения к GWAS-каталогу - июнь 2022 года). Установлено, что аллель G исследуемого полиморфного варианта является «рисковым» и ассоциирован с повышением уровня АД (САД, ДАД, СрАД), в то время как аллель С имеет протективное значение в отношении развития АГ и связан с более низкими цифровыми значениями параметров АД.

Согласно материалам GWAS-каталога, полиморфный вариант rs805303 гена *BAG6* показал ассоциации с различными параметрами артериального давления (АД), которые достигли полногеномного уровня значимости ($p \leq 5 \times 10^{-8}$), по данным двум GWAS-исследований (на момент обращения к GWAS-каталогу - март 2022 года) [14, 24]. Установлено, что аллель G полиморфного локуса вариант rs805303 гена *BAG6* сопряжен с более высокими показателями уровня САД ($p = 1.5 \times 10^{-11}$), ДАД ($p = 3.0 \times 10^{-11}$) и развитием АГ ($p = 1.1 \times 10^{-10}$) в европейской популяции, а «протективный» аллель А rs805303 гена *BAG6* ассоциирован со снижением уровня САД.

В изученной научно-медицинской и доступной патентной литературе авторами не было обнаружено способа прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин русской национальности на основе данных о межлокусном взаимодействии полиморфных вариантов rs1799945 гена *HFE* и rs805303 гена *BAG6*.

Из области техники известен патент RU № 2648872 (опубл. 28.03.2018) «Способ раннего прогнозирования развития преэклампсии». Данный способ включает сбор анамнестических данных: семейный, социальный, акушерско-гинекологический и соматический анамнез; определение показателей красной крови, тромбоцитов, лейкоформулы; биохимический и иммунологический анализ; оценку периферической гемодинамики методом доплерометрии в маточных артериях, отличающийся тем, что прогнозирование осуществляют на сроке 11-14 недель беременности, дополнительно определяют сывороточный уровень гормона эритропоэтина с расчетом коэффициента адекватности его продукции и оценкой степени адекватности продукции эритропоэтина, оценивают скорость кровотока в правой и левой маточных артериях с определением систоло-диастолического отношения, на основании полученных данных определяют коэффициент прогноза развития преэклампсии G1 и G1, и при определении хотя бы одного значения коэффициента G больше или равно 0 прогнозируют высокий риск развития преэклампсии. Существенными недостатками данного способа раннего прогнозирования развития преэклампсии являются: 1) Большое число включаемых параметров, что определяет низкую воспроизводимость предложенного способа, а также сложность в проведении большого числа требуемых манипуляций и их дороговизну; 2) Невозможность прогнозирования преэклампсии на прегравидарном этапе (до наступления беременности); 3) Данный способ не предусматривает включение в расчет оценки риска развития преэклампсии генетических маркеров, вклад которых в формирование ПЭ более 50%.

В патенте RU № 2723627 (опубл. 17.06.2020) описан «Способ прогнозирования тяжелой преэклампсии у беременных при носительстве мутации гена протромбина, генотип F2G20210A». Способ включает исследование крови беременных в сроке 7-8 недель, отличающийся тем, что определяют активность протромбина путем использования дефицитной по субстрату плазмы, и при выявлении активности протромбина $>180\%$, при том условии, что 100% соответствует концентрации протромбина в плазме 1 МЕ/мл, делают вывод о риске развития тяжелой преэклампсии. Недостатками метода являются: 1) Возможность прогнозирования только тяжелого течения преэклампсии; 2) Данный способ информативен только в когорте женщин-носительниц мутации гена протромбина F2G20210A; 3) Невозможность прогнозирования риска развития преэклампсии на прегравидарном этапе.

За прототип выбран патент RU № 2754956 (опубл. 08.09.2021) «Способ прогнозирования риска развития преэклампсии у беременных с синдромом задержки роста плода». Данный способ включает выделение ДНК из периферической венозной крови и анализ полиморфизма гена тромбоцитарного гликопротеина Ша ITGB3, высокий риск развития преэклампсии прогнозируют при выявлении аллеля С полиморфного локуса rs5918 гена ITGB3. Недостатками данного способа является: 1) Возможность его использования только в ограниченной когорте пациенток, а именно, у беременных с диагностированным синдромом задержки роста плода; 2) При оценке риска развития преэклампсии включают данные только об одном полиморфном локусе, тогда как межлокусные взаимодействия оказывают существенное влияние на риск любой патологии.

Задачей настоящего исследования является расширение арсенала способов диагностики, а именно создание способа прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин русской национальности на основе данных о межлокусном взаимодействии полиморфных вариантов rs1799945 гена HFE и rs805303 гена BAG6.

Технический результат использования изобретения - получение критериев оценки

риска развития преэклампсии у женщин русской национальности на основе данных о межлокусном взаимодействии полиморфных вариантов rs1799945 гена HFE и rs805303 гена BAG6, включающий:

- выделение ДНК из периферической венозной крови;
- 5 - анализ полиморфных локусов rs1799945 гена HFE и rs805303 гена BAG6;
- прогнозирование высокого риска развития преэклампсии у женщин русской национальности при выявлении комбинации генотипов rs1799945 GG HFE × rs805303 GG BAG6.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогноза развития преэклампсии у женщин русской национальности на основе данных о межлокусном взаимодействии полиморфных вариантов rs1799945 гена HFE и rs805303 гена BAG6.

Способ осуществляют следующим образом:

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 320мМ сахарозы, 1% тритон X-100, 5мМ MgCl₂, 10мМ трис-HCl (pH=7,6). Полученную смесь перемешивают и центрифугируют при 4°C, 4000 об/мин в течение 20 минут. После центрифугирования надосадочную жидкость сливают, к осадку добавляют 4 мл раствора, содержащего 25 мМ ЭДТА (pH=8,0) и 75 мМ NaCl, ресуспензируют. Затем прибавляют 0,4 мл 10% SDS, 35 мкл протеиназы К (10мг/мл) и инкубируют образец при 37°C в течение 16 часов.

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

Анализ полиморфных маркеров rs1799945 гена HFE и rs805303 гена BAG6 осуществлялся 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). Амплификация геномной ДНК производилась 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 осуществлялось с использованием программного обеспечения «CFX-Manager™» методом дискриминации аллелей по величинам относительных единиц флуоресценции (ОЕФ). Для полиморфизма rs1799945 гена HFE зонд с флуоресцентным красителем VIC соответствует аллелю С, зонд с красителем FAM - аллелю G (фиг. 1), для rs805303 гена BAG6 зонд с флуоресцентным красителем VIC соответствует аллелю G, зонд с красителем FAM - аллелю А (фиг. 2).

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 полиморфизма HFE (rs1799945): -CC, -GG, -CG, ◆-отрицательный контроль.

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 полиморфизма BAG6 (rs805303): -GG, -AA, -AG, ◆-отрицательный контроль.

5 Для анализа ассоциации изучаемых полиморфных локусов с риском развития преэклампсии у женщин русской национальности проведен расчет показателей отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ). Вычисления выполнялись методом логистической регрессии в статистическом пакете программы PLINK (размещен на электронном ресурсе <http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>) согласно
10 четырех генетических моделей с введением поправок на ковариаты (возраст и индекс массы тела женщины до беременности) и множественные сравнения (применялся адаптивный пермутационный тест). Для изучения межлокусных взаимодействий, ассоциированных с развитием преэклампсии, использовалась модификация метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) - MB-MDR. Выполнение MB-MDR проводилось
15 в одноименной программе (версия 2.6) в среде R.

Возможность использования предложенного способа для оценки риска развития преэклампсии у женщин русской национальности подтверждает анализ результатов наблюдений 950 беременных: 452 женщины с ПЭ и 498 индивидуумов с физиологически протекающей гестацией. Верификация диагноза ПЭ осуществлялась на основании
20 наличия артериальной гипертензии и протеинурии. В выборки включались женщины русского этноса, родившиеся и проживающие в Центральном Черноземье РФ, не имеющие родственных связей. Из исследования исключались женщины с многоплодной беременностью, имеющие другую патологию беременности (аномалии прикрепления и расположения плаценты, плацентарную недостаточность, резус-конфликт, врожденные пороки развития плода) и тяжелую соматическую патологию (АГ, СД и др.),
25 отказавшиеся от участия в исследовании. При включении в исследование женщина давала добровольное информированное согласие. На проведение исследования было получено разрешение этического комитета медицинского института НИУ БелГУ.

Для анализа ассоциации полиморфных маркеров rs1799945 гена HFE и rs805303 гена BAG6 с риском развития преэклампсии у женщин русской национальности проведен
30 расчет показателей отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ). Вычисления выполнялись методом логистической регрессии в статистическом пакете программы PLINK согласно аллельной, аддитивной, рецессивной, доминантной генетических моделей с введением поправок на ковариаты и множественные сравнения
35 (выполнено не менее 1000 пермутационных процедур). В качестве статистически значимого уровня использовали значение $p_{perm} < 0,05$. Для изучения межлокусных взаимодействий, ассоциированных с развитием преэклампсии, использовалась модификация метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) - MB-MDR. Выполнение MB-MDR проводилось в одноименной программе (версия 2.6) в среде R.

40 В ходе исследования установлено, что комбинации генотипов rs1799945 GG HFE × rs805303 GG BAG6 в рамках эпистатической модели двухлокусного взаимодействия ($\beta = 1,43$; $p = 0,027$), ассоциирована с высоким риском развития преэклампсии у женщин русской национальности.

В качестве примеров конкретного применения разработанного способа приведено
45 обследование женщин русской национальности, выполнено молекулярно-генетическое обследование по локусам rs1799945 гена HFE и rs805303 гена BAG6

У женщины С., обратившейся к врачу для планирования беременности, после забора венозной крови из локтевой вены и последующего генотипирования выделенной ДНК

выявлена комбинация генотипов rs1799945 CC HFE × rs805303 GG BAG6. Согласно данным генотипирования пациентка С. не включается в группу индивидуумов с высоким риском развития преэклампсии. При дальнейшем наблюдении у данной женщины при наступлении беременности не было выявлено клинических признаков преэклампсии в течение всего срока гестации.

У женщины Т., на этапе прегравидарной подготовки после забора венозной крови из локтевой вены и последующего генотипирования выделенной ДНК установлена комбинация генотипов rs1799945 GG HFE × rs805303 GG BAG6. Согласно результатам генетического анализа, пациентка Т. включается в группу индивидуумов с высоким риском развития преэклампсии. При дальнейшем наблюдении у данной женщины на сроке 31 недели был установлен диагноз: преэклампсия умеренного течения.

У женщины З., на этапе прегравидарной подготовки после забора венозной крови из локтевой вены и последующего генотипирования ДНК выявлена комбинация генотипов rs1799945 GG HFE × rs805303 GG BAG6. Согласно результатам молекулярно-генетического анализа, пациентка З. включается в группу индивидуумов с высоким риском развития преэклампсии. При дальнейшем наблюдении у данной женщины на сроке 33 недели был установлен диагноз: преэклампсия умеренного течения.

У женщины М., обратившейся к врачу для планирования беременности, после забора венозной крови из локтевой вены и последующего генотипирования геномной ДНК выявлена комбинация генотипов rs1799945 CG HFE × rs805303 AG BAG6. Согласно данным генотипирования пациентка М. не включается в группу индивидуумов с высоким риском развития преэклампсии. При дальнейшем наблюдении у данной женщины при наступлении беременности не было выявлено клинических признаков преэклампсии в течение всего срока гестации.

У женщины Л., на этапе прегравидарной подготовки после забора венозной крови из локтевой вены и последующего генотипирования выделенной ДНК выявлена комбинация генотипов rs1799945 GG HFE × rs805303 AA BAG6. Согласно данным генотипирования пациентка Л. не включается в группу индивидуумов с высоким риском развития преэклампсии. При дальнейшем наблюдении у данной женщины при наступлении беременности не было выявлено клинических признаков преэклампсии в течение всего срока гестации.

У женщины Д., обратившейся к врачу для планирования беременности, после забора венозной крови из локтевой вены и последующего генотипирования выделенной ДНК установлена комбинация генотипов rs1799945 GG HFE × rs805303 GG BAG6. Согласно данным генотипирования пациентка С. включается в группу индивидуумов с высоким риском развития преэклампсии. При дальнейшем наблюдении у данной женщины при наступлении беременности на сроке 27 недель верифицирован диагноз: тяжелая преэклампсия.

Применение данного способа позволит на прегравидарном этапе формировать среди женщин русской национальности группы риска и своевременно реализовывать в данных когортах необходимые лечебно-профилактические мероприятия по предупреждению развития преэклампсии.

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования риска развития преэклампсии с учетом генетических маркеров у женщин русской национальности, включающий выделение ДНК из периферической венозной крови, анализ полиморфизмов, отличающийся тем, что при исследовании полиморфных вариантов rs1799945 гена HFE и rs805303 гена BAG6

прогнозируют высокий риск развития преэклампсии при выявлении комбинации генотипов GG rs1799945 гена HFE и GG rs805303 гена BAG6.

5

10

15

20

25

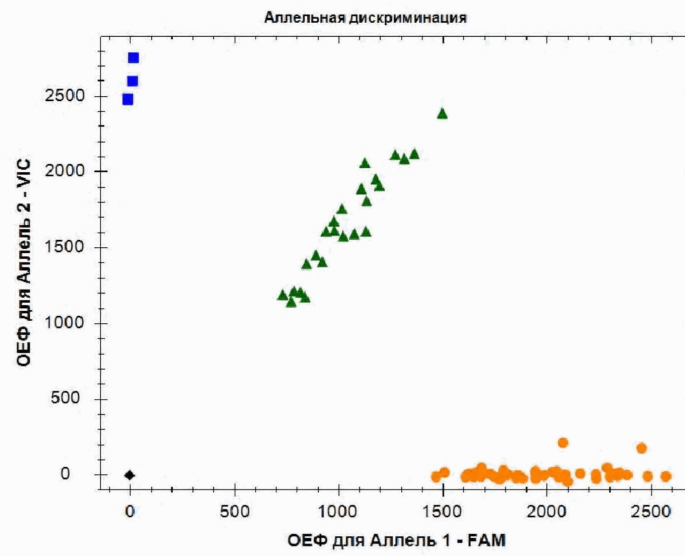
30

35

40

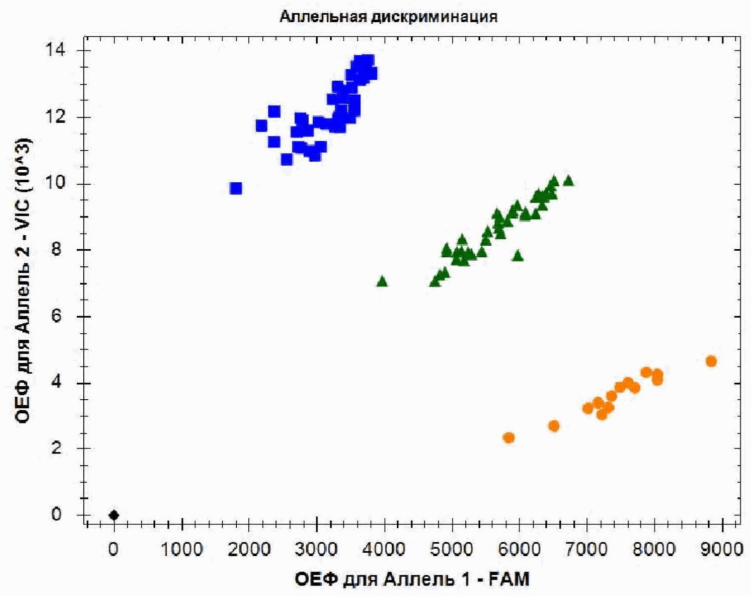
45

1



Фигура 1

2



Фигура 2