



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61B 5/00 (2006.01); G01N 33/50 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2016148251, 08.12.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.12.2016

Дата регистрации:
29.01.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 08.12.2016

(45) Опубликовано: 29.01.2018 Бюл. № 4

Адрес для переписки:
308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.
Победы, 85, НИУ "БелГУ", ОИС, Токтаревой
Т.М.

(72) Автор(ы):

Чурносов Михаил Иванович (RU),
Овчарова Вероника Сергеевна (RU),
Акулова Людмила Юрьевна (RU),
Зарудская Оксана Мирославовна (RU),
Добродомова Ирина Сергеевна (RU),
Полоников Алексей Валерьевич (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 2578425 C2 27.03.2016. RU
2545760 C2 10.04.2015. UA 57874 U 10.03.2011.
US 20110281801 A1 17.11.2011. ОВЧАРОВА
В.С. Распределение полиморфизма гена
матричной металлопротеиназы-1 у женщин
с преэклампсией. Медико-биологические
аспекты мультифакторной патологии.
Курск 17-19 мая 2016, с. 77. MYERS J.E.
MMP-2 levels are elevated in the plasma of
(см. прод.)

(54) Способ прогнозирования риска развития преэклампсии

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и может
быть использовано для прогнозирования риска
возникновения преэклампсии у женщин русской
национальности, являющихся уроженками
Центрально-Черноземного региона России.
Проводят анализ полиморфизма MMP-1
(rs1799750). Определяют индекс массы тела до
беременности. Определяют наличие преэклампсии
у родственников. Определяют наличие
гинекологической патологии в анамнезе.
Выявляют наличие заболеваний, передающихся

половым путем. Определяют систолическое и
диастолическое артериальное давление до
беременности. Риск развития преэклампсии
проводят по заявленным формулам с
определением u_1 и u_2 . Если показатель u_1 больше
 u_2 , то прогнозируют риск развития данной
патологии. Способ позволяет эффективно
прогнозировать риск возникновения
преэклампсии за счет оценки комплекса наиболее
значимых показателей. 2 ил., 2 пр.

(56) (продолжение):

women who subsequently develop preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2005;24(2):103-15.

R U 2 6 4 2 9 3 9 C 1

R U 2 6 4 2 9 3 9 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61B 5/00 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
A61B 5/00 (2006.01); *G01N 33/50* (2006.01)

(21)(22) Application: **2016148251, 08.12.2016**

(24) Effective date for property rights:
08.12.2016

Registration date:
29.01.2018

Priority:

(22) Date of filing: **08.12.2016**

(45) Date of publication: **29.01.2018** Bull. № 4

Mail address:
**308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul. Pobedy,
85, NIU "BelGU", OIS, Toktarevoj T.M.**

(72) Inventor(s):

**Churnosov Mikhail Ivanovich (RU),
Ovcharova Veronika Sergeevna (RU),
Akulova Lyudmila Yurevna (RU),
Zarudskaya Oksana Miroslavovna (RU),
Dobrodomova Irina Sergeevna (RU),
Polonikov Aleksej Valerevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

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

(54) METHOD FOR PREDICTION OF RISK OF PREECLAMPSIA

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention can be used to predict the risk of preeclampsia in women of Russian nationality born in the Central Black Earth Region of Russia. The MMP-1 polymorphism is analyzed (rs1799750). Body mass index is determined before pregnancy. The presence of preeclampsia in relatives is determined. The presence of a gynaecological pathology in the anamnesis is determined. The presence of sexually transmitted diseases is identified. Systolic and diastolic

blood pressure before pregnancy is determined. The risk of preeclampsia development is calculated according to the claimed formulas with determination of y_1 and y_2 . If y_1 is greater than y_2 , then the risk of this pathology is predicted.

EFFECT: method allows to effectively predict the risk of preeclampsia by evaluating a complex of the most significant indicators.

2 dwg, 2 ex

Изобретение относится к области медицинской диагностики и может быть использовано для прогнозирования риска развития преэклампсии.

Преэклампсия (далее ПЭ) - осложнение беременности, характеризующееся развитием эндотелиальной дисфункции, полиорганной недостаточностью, нарушением свертывающей и противосвертывающей систем, микроциркуляции, обменных процессов, иммунного ответа [Серов, В.Н. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. - 4-е изд. / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 1024 с.; Eiland, E. Preeclampsia / E. Eiland, C. Nzerue, M. Faulkner // J. Pregnancy, 2012. – P. 586—578].

В основе развития ПЭ могут лежать следующие механизмы: торможение инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии матки, дисфункция эндотелия, оксидантный стресс, гиперкоагуляция, нарушения микроциркуляции.

В Российской Федерации частота ПЭ варьирует по разным территориям от 17,8% до 22,2% [Радзинский, В.Е. Иммунохимическая оценка перинатального риска [Текст] / В.Е. Радзинский, С.Г. Морозов, Л.А. Чугунова // Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Медицина. – 2010. – № 5. – С. 7-12].

В настоящее время активно изучаются генетические факторы развития ПЭ. Показаны ассоциации с преэклампсией более 100 полиморфных вариантов генов, связанных с системой гемостаза, функционированием эндотелия, ангиогенезом, метаболизмом клеток, иммунной системой, цитокинами, ренин-ангиотензиновой системой, вазоактивными гормонами и оксидативным стрессом [Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины [Текст] / В.С. Баранов, А.С. Глотов, Т.Э. Иващенко [и др.] ; под ред. В.С. Баранова. – Санкт-Петербург : Изд-во Н-Л, 2009. – 527 с.].

Ген, кодирующий MMP-1, локализован на длинном плече 11-й хромосомы (11q22.3). Был исследован полиморфизм, связанный со вставкой нуклеотида G в положении -1673 (-1673 1G/2G MMP-1 (rs1799750)).

С практической точки зрения представляется необходимым выделение критериев индивидуального прогнозирования риска развития преэклампсии на основании исследованных полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ и других возможных факторов риска с целью выявления женщин, предрасположенных к развитию данной патологии беременности.

В изученной научно-медицинской и доступной патентной литературе авторами не было обнаружено способа прогнозирования риска преэклампсии на основе данных о полиморфизме матриксных металлопротеиназ MMP-1 (rs1799750) в сочетании с другими предикторами развития ПЭ.

Для оценки сложившейся патентной ситуации был выполнен поиск по охраняемым документам за период с 1990 по 2016 гг. Анализ документов производился по направлению: способ прогнозирования развития преэклампсии на основе молекулярно-генетических данных в зависимости от полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ.

За аналог выбран патент РФ № 2538661, опубликованный 10.01.2015 по заявке РФ № 2011125546/15, 24.11.2009 «Прогнозирование и предупреждение преэклампсии» (Деннис Р. СТЬЮАРТ (US), Керк П. КОНРАД (US), Арундхати ДЖЕЯБАЛАН (US)). Способ включает определение концентрации H2-релаксина в биологическом образце, полученном из организма беременной женщины до проявления симптома преэклампсии. Считают, что беременная женщина имеет повышенный риск развития преэклампсии, если концентрация H2-релаксина меньше предельного значения нижнего квартиля концентрации, характерной для беременной женщины. Дополнительно измеряют

концентрацию С-реактивного белка (CRP) в биологическом образце и определяют, что беременная женщина имеет повышенный риск развития преэклампсии, если концентрация CRP больше чем примерно 13,5 мкг/мл, даже если концентрация H2-релаксина больше чем примерно 500 пг/мл. Недостаток метода заключается в сложности анализа и дороговизне его проведения.

Прототипом является патент №2578425 по заявке РФ №2014118506/15, 07.05.2014 «Способ прогнозирования риска развития преэклампсии» (Чурносов М.И. (RU), Елькова А.В. (RU), Рудых Н.А. (RU), Добродомова И.С. (RU), Полоников А.В. (RU), Верзилина И.Н. (RU)). Сущность способа состоит в том, что осуществляют забор венозной крови, выделение геномной ДНК, проведение полимеразной цепной реакции синтеза ДНК и исследование гена по локусу -344С/Т СYP11 В2 и прогнозируют риск развития преэклампсии по результатам уравнения $P=e^y/(1+e^y)$, где e - математическая константа, равная 2,72, а y находят из уравнения бинарной логистической регрессии следующего вида: $y=16,462+0,820*x_1+0,680*x_2-2,470*x_3-2,444*x_4-0,132*x_5$, где x_1 - генетический вариант по локусу - 344С/Т СYP11 В2, где СС или ТС - 1, ТТ - 0; x_2 - курение: да - 0, нет - 1; x_3 - наличие ПЭ у родственников: да - 0, нет - 1; x_4 - наличие патологии со стороны сердечно-сосудистой системы: да - 0, нет - 1; x_5 - САД до беременности, мм рт.ст.

Использование заявленного способа позволяет эффективно спрогнозировать вероятность риска возникновения преэклампсии у женщин русской национальности, являющихся уроженками Центрально-Черноземного региона России.

Задачей настоящего исследования является расширение арсенала способов диагностики, а именно создание способа прогнозирования риска развития по данным о генетическом полиморфизме ММР-1 (rs1799750) в сочетании с другими предикторами развития данного осложнения беременности.

Технический результат использования изобретения – получение критериев оценки риска развития преэклампсии по данным о генетическом полиморфизме ММР-1 (rs1799750) в сочетании с другими предикторами развития данного осложнения беременности у женщин русской национальности, являющихся уроженками Центрально-Черноземного региона России.

В соответствии с поставленной задачей был разработан способ прогнозирования преэклампсии, включающий:

- забор венозной крови;
- выделение геномной ДНК из периферической венозной крови;
- проведение полимеразной цепной реакции синтеза ДНК;
- анализ полиморфизмов генов ММР-1 (rs1799750);

- прогнозирование риска развития преэклампсии у женщин в зависимости от выявленных генетических вариантов по локусу ММР-1 (rs1799750) в сочетании с другими предикторами развития данной патологии беременности по уравнениям линейной дискриминантной функции

$$y_1 = -61,329 + 0,434 \times x_1 + 2,534 \times x_2 + 3,433 \times x_3 + 2,841 \times x_4 + 0,874 \times x_5 - 0,033 \times x_6 + 2,062 \times x_7;$$

$$y_2 = -55,473 + 0,339 \times x_1 + 1,528 \times x_2 - 1,679 \times x_3 + 7,717 \times x_4 + 0,769 \times x_5 + 0,066 \times x_6 + 1,666 \times x_7,$$

где x_1 – индекс массы тела до беременности, кг/м², x_2 - наличие преэклампсии у родственников - (1 - да; 0 - нет), x_3 – наличие гинекологической патологии в анамнезе - (1 - да; 0 - нет), x_4 - наличие заболеваний, передающихся половым путем (далее ЗППП) - (1 - да; 0 - нет), x_5 - систолическое артериальное давление (далее САД) до беременности

(мм рт.ст.), x_6 - диастолическое артериальное давление (далее ДАД) до беременности (мм рт.ст.), x_7 - генетический вариант по локусу MMP-1 (rs1799750) - (1 1G/1G или 1G/2G; 02 - G/2G). Если при расчете показателей y_1 больше y_2 , то есть риск развития данной патологии. При условии, что y_2 больше y_1 , риска развития преэклампсии нет.

Новизна и изобретательский уровень заключается в том, что из уровня техники не известна возможность прогноза риска развития преэклампсии у женщин по наличию генетического варианта локуса MMP-1 (rs1799750) в сочетании с предикторами развития данной патологии беременности.

Способ осуществляют следующим образом.

ДНК выделяют из образцов периферической венозной крови беременных в 2 этапа. На первом этапе к 4 мл крови добавляют 25 мл лизирующего буфера, содержащего 320 мМ сахарозы, 1% тритон X-100, 5мМ MgCl₂, 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. Сформированную ДНК растворяют в бидистиллированной, деионизованной воде.

Измерение концентрации ДНК осуществляли на спектрофотометре NanoDrop 2000. Концентрацию и чистоту выделенной ДНК оценивали при измерении оптической плотности (ОП) полученного раствора. Далее готовили «рабочие» концентрации образцов ДНК (10-20 нг в мкл) путем разведения «стоковой» ДНК деионизованной водой. Полученные «рабочие образцы» ДНК хранили при -80°C.

Последовательность праймеров и зондов для полиморфизма гена матриксных металлопротеиназ MMP-1 (rs1799750) взяты из литературного источника [Association of MMP-1 -1607 1G/2G (rs1799750) polymorphism with primary knee osteoarthritis in the Greek population [Text] / P. Lepetsos, A. Pampanos, E. Kanavakis [et al.] // J. Orthop. Res. – 2014. – Vol. 32, № 9. – P. 1155-1160].

Для исследования локуса MMP-1 (rs1799750) использовали наборы 2,5х реакционной смеси для проведения ПЦР-РВ в объеме 25 мкл на 1 образец, включавших 2,5х реакционную смесь (2,5х ПЦР буфер: (KCl, ТрисНСl (рН 8,8), 6,25 мМ MgCl₂), SynTaq ДНК-полимеразу, дезоксинуклеозидтрифосфаты, глицерол, Tween 20) в объеме 10 мкл, 25 мМ MgCl₂ в объеме 1,5 мкл, ddH₂O (деионизованная вода), по 10 пкмоль каждого праймера и по 5 пкмоль. Все наборы для проведения ПЦР, олигонуклеотидные праймеры и зонды синтезированы фирмой «Синтол».

Изобретение характеризуется:

Фиг.1. Дискриминации аллелей методом детекции TaqMan зондов по данным величин УОФ (уровень относительной флуоресценции) каждого зонда на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad) с детектирующей системой в режиме реального времени полиморфизма MMP-1 (rs1799750), где ● - гомозиготы 1G, ■ - гомозиготы 2G, ▲ - гетерозиготы 1G/2G, ◆ - отрицательный контроль.

Фиг.2. В таблице представлены показатели линейной дискриминантной функции

(далее ЛДФ) для женщин с преэклампсией и без преэклампсии с учетом предикторов развития данного осложнения беременности и генетических факторов.

Возможность использования предложенного способа для оценки риска развития преэклампсии подтверждает анализ результатов обследования 1045 женщин: 468 женщин с диагнозом преэклампсия и 577 женщин с физиологическим течением беременности (контрольная группа). В исследуемые выборки включались индивидуумы русской национальности, являющиеся уроженками Центрально-Черноземного региона России и не имеющие родства между собой. Возраст в группе беременных с ПЭ варьировал от 17 до 45 лет (в среднем $27,74 \pm 5,4$ лет), а в контрольной группе от 15 до 49 лет (в среднем $27,80 \pm 6,5$ лет) ($p > 0,05$). Таким образом, группа контроля не отличалась от основной группы по возрасту, полу, национальности и месту рождения.

Диагностику преэклампсии осуществляли сотрудники Перинатального центра областной клинической больницы Святителя Иоасафа г. Белгорода в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра. Степень тяжести преэклампсии оценивалась по критериям Федеральных клинических рекомендаций «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» [18. Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия: клинич. протокол [Электронный ресурс] / Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России ; Ин-т Здоровья семьи ; Проект «Мать и Дитя» ; рук. авт. кол.: Г.Т. Сухих, Н.В. Вартапетова. – Москва, 2012. – 51 с. – Режим доступа: <http://www.volgmed.ru/uploads/files/2013-4/18295>]. Типирование молекулярно-генетических маркеров осуществляли в лаборатории «Молекулярной генетики человека» медицинского факультета Белгородского государственного национального исследовательского университета. Формирование базы данных и статистические расчеты осуществляли с использованием программы «STATISTICA 6.0». Прогнозирование риска развития ПЭ осуществляли с использованием дискриминантного анализа [Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О.Ю. Реброва. – [3-е изд.]. – Москва : Медиа Сфера, 2006. – 305 с. : ил.; Боровиков, В.П. Statistica: искусство анализа данных на компьютере [Текст] / В.П. Боровиков. – 2-е изд. – Санкт-Петербург: Питер, 2003. – 688 с.].

На первом этапе данного исследования методом дискриминантного анализа построена статистическая модель прогнозирования риска развития преэклампсии с учетом предикторов развития ПЭ, характеризующих медико-биологический статус женщин до беременности: возраст возникновения беременности, показатели артериального давления, наличие заболеваний, передающихся половым путем (далее ЗППП), семейный анамнез и т.д., а также генетические характеристики по вышеуказанным локусам матриксных металлопротеиназ. Полученная итоговая модель включает семь признаков: индекс массы тела до беременности, наличие ПЭ у родственников, наличие гинекологических заболеваний в анамнезе, наличие заболеваний, передающихся половым путем, уровень САД до беременности, уровень ДАД до беременности, генетический вариант по локусу MMR-1 (rs1799750), которые при проведении дискриминантного анализа получили значение критерия Уилкса 0,389 при $F(7,814) = 247,25$ и $p < 0,00001$. Параметры дискриминантного анализа представлены в таблице на фиг.2.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что изучаемые нами группы беременных с преэклампсией и без преэклампсии по набору из всех исследованных признаков показывают неслучайную межгрупповую дисперсию. Анализ показателей

F-критериев и вероятности статистической ошибки 1-го рода (p) по каждому из признаков указывает на то, что по исследуемым показателям $p < 0,05$. Это свидетельствует о возможности их включения в дискриминантный анализ.

Зарегистрированные значения толерантности по исследуемым показателям ($T=0,21-0,98$) значительно выше критического уровня $T < 0,10$. Таким образом, можно утверждать об отсутствии высоких взаимных корреляций этих признаков. Точность определения пациентов, относящихся к группе женщин с преэклампсией составляет 96,36%, а без преэклампсии - 96,89%.

Усредненный процент дискриминаций в группах женщин с ПЭ и с физиологическим течением беременности составляет 96,59%.

Уравнения линейной дискриминантной функции с учетом выявленных предикторов развития данной патологии беременности имеют следующий вид:

$$y_1 = -61,329 + 0,434 \times x_1 + 2,534 \times x_2 + 3,433 \times x_3 + 2,841 \times x_4 + 0,874 \times x_5 - 0,033 \times x_6 + 2,062 \times x_7;$$

$$y_2 = -55,473 + 0,339 \times x_1 + 1,528 \times x_2 - 1,679 \times x_3 + 7,717 \times x_4 + 0,769 \times x_5 + 0,066 \times x_6 + 1,666 \times x_7,$$

где x_1 – индекс массы тела до беременности, $\text{кг}/\text{м}^2$), x_2 - наличие преэклампсии у родственников - (1 - да; 0 - нет), x_3 – наличие гинекологической патологии в анамнезе - (1 - да; 0 - нет), x_4 - наличие заболеваний передающихся половым путем - (1 - да; 0 - нет), x_5 - САД до беременности (мм рт.ст.), x_6 - ДАД до беременности (мм рт.ст.), x_7 - генетический вариант по локусу MMP-1 (rs1799750) - (1 - 1G/1G или 1G/2G); 0 - 2G/2G). Если при расчете показателей $y_1 > y_2$, то есть риск развития данной патологии. В случае, если $y_2 > y_1$ - риска развития преэклампсии нет.

С целью проверки работоспособности заявленного изобретения были дополнительно обследованы две пациентки.

Пример 1.

У беременной П. определены следующие показатели: индекс массы тела до беременности – 41,913 $\text{кг}/\text{м}^2$, наличие преэклампсии у родственников - да, наличие гинекологических заболеваний в анамнезе - да, наличие заболеваний, передающихся половым путем - да, значение САД до беременности – 120 мм рт.ст., значение ДАД до беременности – 80 мм рт.ст., полиморфный вариант по локусу MMP-1 (rs1799750) - 1G/1G.

По уравнениям ЛДФ вычисляем значения y_1 и y_2 :

$$y_1 = -61,329 + 0,434 \times 41,913 + 2,534 \times 1 + 3,433 \times 1 + 2,841 \times 1 + 0,874 \times 120 - 0,033 \times 80 + 2,062 \times 1 = 69,971;$$

$$y_2 = -5,473 + 0,339 \times 41,913 + 1,528 \times 1 - 1,679 \times 1 + 7,717 \times 1 + 0,769 \times 120 + 0,066 \times 80 + 1,666 \times 1 = 65,528.$$

Выявлено, что $y_1 > y_2$. Это позволяет отнести данную беременную к группе женщин с высоким риском развития ПЭ. Прогноз был подтвержден при проведении последующего клинично-лабораторного обследования беременной - у беременной П. была диагностирована преэклампсия.

Пример 2.

Для беременной Л. были определены следующие показатели: индекс массы тела до беременности – 31,399 $\text{кг}/\text{м}^2$, наличие преэклампсии у родственников - нет, наличие гинекологических заболеваний в анамнезе - нет, наличие заболеваний, передающихся половым путем, - да, значение САД до беременности – 120 мм рт.ст., значение ДАД до беременности – 80 мм рт.ст., полиморфный вариант по локусу MMP-1 (rs1799750) - 2G/2G.

По уравнениям ЛДФ вычисляем значения y_1 и y_2 :

$$y_1 = -61,329 + 0,434 \times 31,399 + 2,534 \times 0 + 3,433 \times 0 + 2,841 \times 1 + 0,874 \times 120 - 0,033 \times 80 + 2,062 \times 0 = 57,38;$$

$$y_2 = -5,473 + 0,339 \times 31,399 + 1,528 \times 0 + 1,679 \times 0 + 7,717 \times 1 + 0,769 \times 120 + 0,066 \times 80 + 1,666 \times 0 = 62,335.$$

5 Выявлено, что $y_1 < y_2$. Это позволяет отнести данную беременную к группе женщин с минимальным риском развития ПЭ. Дальнейшее обследование подтвердило прогноз.

Таким образом, можно заключить, что предложенный способ прогнозирования на основе сочетания локуса MMR-1 (rs1799750) с предикторами развития ПЭ работоспособен. Используемая линейная дискриминантная функция с учетом
10 вышеуказанных предикторов позволяет эффективно прогнозировать риск развития преэклампсии при планировании беременности и на ранних сроках беременности у женщин русской национальности, являющихся уроженками Центрально-Черноземного региона России, что будет способствовать более эффективному осуществлению лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению данной патологии беременности.

15

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования риска возникновения преэклампсии у женщин русской национальности, являющихся уроженками Центрально-Черноземного региона России, включающий выделение геномной ДНК, проведение полимеразной цепной реакции
20 синтеза ДНК, исследование гена и прогнозирование риска развития преэклампсии с учетом уровня систолического артериального давления (САД) до беременности, отличающийся тем, что риск развития преэклампсии прогнозируют по результатам анализа полиморфизма MMR-1 (rs1799750) по уравнениям линейной дискриминантной функции:

$$25 \quad y_1 = -61,329 + 0,434x_1 + 2,534x_2 + 3,433x_3 + 2,841x_4 + 0,874x_5 - 0,033x_6 + 2,062x_7;$$

$$y_2 = -55,473 + 0,339x_1 + 1,528x_2 - 1,679x_3 + 7,717x_4 + 0,769x_5 + 0,066x_6 + 1,666x_7,$$

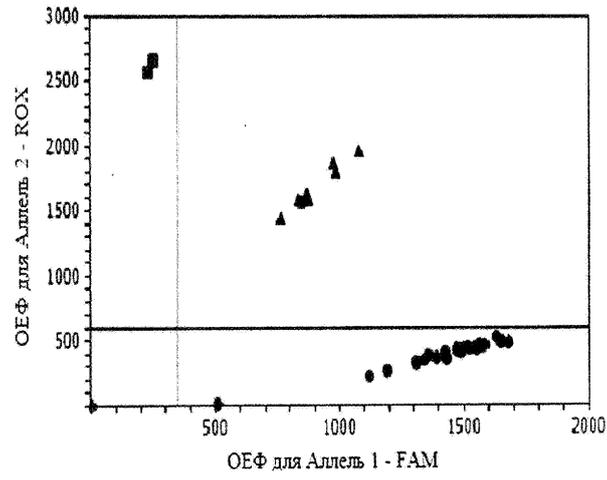
где x_1 - индекс массы тела до беременности, кг/м², x_2 - наличие преэклампсии у
родственников: 1 - да, 0 - нет; x_3 - наличие гинекологической патологии в анамнезе: 1
30 - да, 0 - нет; x_4 - наличие заболеваний, передающихся половым путем: 1 - да, 0 - нет; x_5 - САД до беременности (мм рт.ст.); x_6 - ДАД до беременности (мм рт.ст.); x_7 - генетический вариант по локусу MMR-1 (rs1799750): 1 - 1G/1G или 1G/2G; 0 - 2G/2G, при этом, если показатель y_1 больше y_2 , то прогнозируют риск развития данной патологии.

35

40

45

Способ прогнозирования риска
развития преэклампсии



Фиг. 1.

**Способ прогнозирования риска
развития преэклампсии**

Показатели линейной дискриминантной функции (ЛДФ) для женщин с преэклампсией и без преэклампсии						
Признаки	Женщины с ПЭ	Женщины без ПЭ	Критерий Уилкса	F-критерий	P	Толерантность (т)
Индекс массы тела до беременности, кг/м ²	0,434	0,339	0,324	12,72	0,0003	0,855
Наличие преэклампсии у родственников, (да-0;нет-1)	2,534	1,528	0,326	17,89	0,0000	0,685
Наличие гинекологической патологии в анамнезе, (да-0;нет-1)	3,433	-1,679	0,592	694,54	0,0000	0,502
Наличие ЗППП, (да-0;нет-1)	2,841	7,717	0,485	421,28	0,0000	0,579
САД до беременности, мм.рт. ст.	0,874	0,769	0,328	20,56	0,0000	0,206
ДАД до беременности, мм.рт. ст.	-0,033	0,066	0,323	9,83	0,001	0,213
Генетический вариант по локусу <i>MMP-1</i> (rs1799750) ((1G/1G+1G/2G) -1; 2G/2G - 0)	2,062	1,666	0,323	7,96	0,005	0,979
Константа	-61,329	-55,473				

Фиг.2