



(51) МПК  
*G01N 33/50* (2006.01)  
*C12Q 1/6806* (2018.01)  
*C12Q 1/6827* (2018.01)  
*C12Q 1/686* (2018.01)  
*C12Q 1/6876* (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); *C12Q 1/6876* (2022.08)

(21)(22) Заявка: 2022102772, 04.02.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
04.02.2022

Дата регистрации:  
26.09.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 04.02.2022

(45) Опубликовано: 26.09.2022 Бюл. № 27

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Чурносов Михаил Иванович (RU),  
Миняйло Оксана Николаевна (RU),  
Елыкова Анна Владимировна (RU),  
Пономаренко Ирина Васильевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего  
образования "Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет" (НИУ "БелГУ") (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете

о поиске: RU 2563828 C1, 20.09.2015. RU  
2281037 C2, 10.08.2006. МИНЯЙЛО О.Н.  
Распределение аллелей и гаплоблочная  
структура полиморфизма генов матриксных  
металлопротеиназ у больных Н. pylori-  
негативной язвенной болезнью желудка и  
двенадцатиперстной кишки. Научные  
результаты биомедицинских исследований.  
2020; 6(4): 488-502. МИНЯЙЛО О.Н. и др.  
Гендерные (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования риска развития язвенной болезни желудка на основе генетического анализа

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к медицинской диагностике, и может быть использовано для прогнозирования риска развития язвенной болезни желудка (ЯБЖ) у неродственных русских индивидуумов, уроженцев Центрально-Черноземного региона РФ. Осуществляют забор венозной крови, выделение ДНК из периферической венозной крови и анализ полиморфных маркеров гена ММР-9. Высокий риск развития ЯБЖ прогнозируют при выявлении

гаплотипа CCGA полиморфных локусов rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 гена ММР-9. Способ обеспечивает получение новых критериев оценки риска развития ЯБЖ у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрально-Черноземного региона РФ, на основе данных о полиморфных локусах rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 гена ММР-9. 4 ил., 4 пр.

(56) (продолжение):

особенности ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием язвенной болезни у населения Центрального Черноземья России. Генетика. 2021; 57(10): 1185-1193. Принята к публикации

R U 2 7 8 0 5 0 5 C 1

R U 2 7 8 0 5 0 5 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)  
*C12Q 1/6876* (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); *C12Q 1/6876* (2022.08)

(21)(22) Application: **2022102772, 04.02.2022**(24) Effective date for property rights:  
**04.02.2022**Registration date:  
**26.09.2022**

Priority:

(22) Date of filing: **04.02.2022**(45) Date of publication: **26.09.2022** Bull. № 27

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Churnosov Mikhail Ivanovich (RU),  
Minyajlo Oksana Nikolaevna (RU),  
Elykova Anna Vladimirovna (RU),  
Ponomarenko Irina Vasilevna (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 GASTRIC ULCER DEVELOPMENT BASED ON GENETIC ANALYSIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to medical diagnostics, and can be used to predict the risk of developing gastric ulcer (GU) in unrelated Russian individuals, natives of the Central Black Earth region of the Russian Federation. Venous blood is taken, DNA is isolated from peripheral venous blood, and polymorphic markers of the MMP-9 gene are analyzed. A high risk of developing GU is predicted by detecting the CCGA haplotype of polymorphic loci

rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 of the MMP-9 gene.

EFFECT: method provides for obtaining new criteria for assessing the risk of developing GU in individuals of Russian nationality, natives of the Central Black Earth region of the Russian Federation, based on data on polymorphic loci rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 of the MMP-9 gene.

1 cl, 4 dwg, 4 ex

Изобретение относится к области медицинской диагностики и предназначено для прогнозирования риска развития язвенной болезни желудка на основе генетического анализа.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ и ДПК) - это хроническое полиэтиологическое рецидивирующее заболевание, в развитие которого вовлечены системные гипоталамо-гипофизарные, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковые и местные гастродуоденальные процессы, приводящие к трофическим нарушениям в слизистой оболочке желудка и 12-ти перстной кишки, в результате которых образуется язвенный дефект (Клинико-генетические особенности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Л. В. Волевач, А. С. Сарсенбаева, Л. В. Габбасова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2019. - № 9. - С. 45-49).

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки является одним из наиболее распространенных многофакторных заболеваний человека, им страдает до 10% жителей стран Европы и США (Schubert, M. L. Stomach and duodenum / M. L. Schubert // Curr. Opin. Gastroenterol. - 2016. - Vol. 32, № 6. - P. 450-451).

ЯБЖ и ДПК служит одной из причин потери трудоспособности у пациентов гастроэнтерологического профиля (на долю ЯБЖ и ДПК приходится около 40% всех случаев потери трудоспособности у больных этой группы, что обуславливает значительные экономические потери (Язвенная болезнь: этиология, патогенез, клиника / С. Н. Стяжкина, А. С. Андреева, М. А. Воложанина, С. Р. Раимова // Modern Science. - 2020. - № 10-2. - С. 310-313).

В структуре причин инвалидизации среди мужчин с гастроэнтерологическими заболеваниями удельный вес ЯБЖ и ДПК максимален и составляет 68,4% (Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019 / P. Pimentel-Nunes, D. Libânio, R. Marcos-Pinto [et al.] // Endoscopy. - 2019. - Vol. 51, № 4. - P. 365-388). При этом финансовые потери от ЯБЖ и ДПК сопоставим с экономическим ущербом от болезней сосудистой системы.

В развитие и прогрессирование ЯБЖ и ДПК вовлечены разнообразные патогенетические механизмы, как системные, так и местные (Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические рекомендации / А. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов, В. Т. Ивашкин [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2018. - Т. 56, № 1, прил. 1. - С. 1-29).

В основе патофизиологии ЯБЖ и ДПК лежит дисбаланс между факторами повреждения слизистой оболочки (нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка, воздействие соляной кислоты и пепсина, дуоденогастральный рефлюкс) и мукопротекторными защитными факторами (слизисто-бикарбонатный барьер, адекватный кровоток, регенерация эпителия, простагландины) (Fischbach, W. Helicobacter Pylori infection: when to eradicate, how to diagnose and treat / W. Fischbach, P. Malfertheiner // Dtsch. Arztebl. Int. - 2018. - Vol. 115, № 25. - P. 429-436).

ЯБЖ и ДПК является многофакторным заболеванием, в развитие которого вовлечены экзогенные (особенности питания, стрессы, вредные привычки и образ жизни, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), инфицирование *H. pylori* и др.) и эндогенные (пол, возраст, этническая принадлежность и др.) факторы риска (Lanas-Gimeno, A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment / A. Lanas-Gimeno, A. Lanas // Expert Opin. Drug Saf. - 2017. - Vol. 16, № 6. - P. 673-685).

Значимую роль в формировании заболевания имеют генетические факторы:

наследственная отягощенность у больных ЯБЖ и ДПК выявляется у 5,5 - 50% (Колотилова, М. Л. Нейрогенно-генетические факторы этиологии и патогенеза язвенной болезни / М. Л. Колотилова, Л. Н. Иванов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2017. - № 12. - С. 89-97).

5 Согласно данным литературы, важное значение в этиопатогенезе ЯБЖ и ДПК имеют матриксные металлопротеиназы (ММП). Данное семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз играет ключевую роль в расщеплении компонентов экстрацеллюлярного матрикса, базальных мембран и ряда клеточных поверхностных белков (Молекулярно-генетические аспекты язвенной болезни / Э. Х. Шаймарданова,  
10 А. Х. Нургалиева, Д. Д. Надыршина, Э. К. Хуснутдинова // Медицинская генетика. - 2014. - Т. 13, № 11. - С. 3-14). Эти медико-биологические эффекты матриксных металлопротеиназ, как свидетельствуют литературные материалы, имеют важное значение в патогенезе ЯБЖ и ДПК (Fields, G. B. The Rebirth of Matrix Metalloproteinase Inhibitors: Moving Beyond the Dogma / G. B. Fields. - DOI: 10.3390/cells8090984 // Cells. -  
15 2019. - Vol. 8, № 9. - 984. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769477/pdf/cells-08-00984.pdf> (date of the application 02.05.2021)).

Зарубежными и отечественными учеными проводятся исследования по поиску ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов с формированием ЯБЖ и ДПК, в результате которых выявлена связь с развитием заболевания полиморфных локусов  
20 генов цитокинов и их рецепторов, ферментов пищеварения, белков теплового шока, факторов роста эндотелия сосудов, миелопероксидаз, циклооксигеназы-1, фактора торможения миграции макрофагов и др. (Circulating concentration of interleukin-37 in Helicobacter pylori-infected patients with peptic ulcer: Its association with IL-37 related gene polymorphisms and bacterial virulence factor CagA / E. Davarpanah, A. Jafarzadeh, M. Nemati  
25 [et al.]. - DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154928. // Cytokine. - 2020. - Vol. 126. - Art. 154928. - URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043466619303576?via%3Dihub> (date of the application 12.05.2021)).

В отдельных исследованиях показаны ассоциации с развитием ЯБЖ и ДПК полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ. Однако, следует отметить, что  
30 подавляющее большинство этих исследований выполнено зарубежными учеными, тогда как в Российской Федерации подобные исследования единичны. Также, следует отметить, что полученные в разных популяциях результаты нередко отличаются между собой, что может быть обусловлено как этиопатогенетическими особенностями возникновения и течения ЯБЖ и ДПК у индивидуумов из различных этнотерриториальных групп  
35 народонаселения, так и разным дизайном исследований.

Одной из важных задач современной гастроэнтерологии является изучение причин и механизмов развития язвенной болезни желудка, среди которых значимую роль играют генетические факторы.

В Российской Федерации исследования вовлеченности гена ММП-9 в формирование  
40 предрасположенности к ЯБЖ единичны и фрагментарны, а данные о роли генетических вариантов rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 гена в развитии ЯБЖ 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 язвенной болезни желудка на  
45 основе молекулярно-генетических данных в зависимости от полиморфных маркеров гена ММП-9. 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 ЯБЖ на основе данных о полиморфных локусах rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 гена ММП-9.

Известен способ прогнозирования риска развития язвенной болезни (патент RU №2231794, опубликован 27.06.2004), включающий исследования желудочных проб, основанный на измерении скорости диффузии ионов водорода через слой слизи, покрывающей слизистую оболочку желудка, путем введения в желудок тестового 0,1 Н раствора соляной кислоты и исследования динамики проникновения ионов водорода в слизистую оболочку путем эвакуации содержимого желудка, тем самым определяют риск развития язвенной болезни.

Недостатком этого способа является трудоемкость выполнения, которая заключается в многократной эвакуации содержимого желудка и введении в желудок большого количества соляной кислоты, сложность подсчетов, и кроме того не учитывается роль генетических полиморфизмов.

Известен способ и устройство для прогнозирования риска развития язвенной болезни (патент RU №2318217, опубликован 27.02.2008). Сущность способа заключается в том, что электрохимическим методом измеряют диффузионный (жидкостной) или мембранный потенциал между желудочным соком и тестовой жидкостью, и при величине потенциала более порогового уровня, установленного для тестовой жидкости, прогнозируют риск развития язвенной болезни. в качестве тестовой жидкости можно использовать воду. В этом случае пороговый уровень составляет 10 мв. одновременно с измерением диффузионного или мембранного потенциала может быть измерен рН желудочного сока, при этом риск развития язвенной болезни прогнозируют при величине диффузионного или мембранного потенциала более порогового уровня, установленного для тестовой жидкости, и рН менее 1,5. Устройство для осуществления способа при исследовании желудочного сока *in vitro* состоит из двух емкостей, разделенных диафрагмой: с желудочным соком и с тестовой жидкостью. В них опущены электроды сравнения, напряжение между которыми равно диффузионному потенциалу. устройство для исследования желудочного сока *in vivo* содержит камеру с тестовой жидкостью, через диафрагму, контактирующую с желудочным соком, и два электрода сравнения, один из которых контактирует с желудочным соком, а другой - с тестовой жидкостью. Напряжение между электродами равно диффузионному потенциалу. использование способа позволяет своевременно начать профилактическое лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Недостатком этого способа является его трудоемкость, он не учитывает роль генетических полиморфизмов.

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

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

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

где  $e$  - экспонента, число оснований натурального логарифма, равное - 2,71,  $D1$  -

сумма показателей, умноженных на коэффициент В дискриминантных функций для больных, D2 - сумма показателей, умноженных на коэффициент А дискриминантных функций для здоровых, при этом значения коэффициентов А и В выбирают из таблицы «Коэффициенты дискриминантных функций» и при  $P1 > P2$  прогнозируют риск развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Недостатком этого способа является то, что он не учитывает роль генетических полиморфизмов.

За прототип выбран способ оценки риска развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у хакасов на основе генетического анализа (патент RU №2563828, опубликован 20.09.2015). Патент характеризуется тем, что устанавливают факторы риска - определяют полиморфизм интерлейкина IL-8 методом рестрикционного анализа при выделении ДНК из лимфоцитов венозной крови, а также определяют генотип *Helicobacter pylori* методом ПЦР при выделении ДНК из биоптатов слизистой оболочки желудка у пациентов, относящихся к коренным жителям Республики Хакасия. Факторам риска присваивают числовые значения и затем определяют прогностические коэффициенты P1, P2. При  $P1 > P2$  прогнозируют низкий риск, а при  $P1 < P2$  прогнозируют высокий риск развития язвенной болезни.

Недостатком данного метода является трудоемкость подсчета и применим только для коренных жителей Республики Хакасия.

Задачей настоящего исследования является расширение арсенала способов диагностики, а именно создание способа прогнозирования риска развития ЯБЖ на основе данных о полиморфных локусах rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 гена MMP-9.

Технический результат использования изобретения - получение критериев оценки риска развития ЯБЖ у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрально-Черноземного региона РФ, на основе данных о полиморфных локусах rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 гена MMP-9, включающий:

- забор венозной крови;
- выделение ДНК из периферической венозной крови;
- анализ полиморфизмов rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 гена MMP-9;
- прогнозирование высокого риска развития ЯБЖ у индивидуумов при выявлении гаплотипа CCGA полиморфных локусов rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 гена MMP-9.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогноза развития ЯБЖ у пациентов на основе данных о гаплотипе CCGA полиморфных локусов rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 гена MMP-9.

Способ осуществляют следующим образом:

Производят забор венозной крови у пациента. 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.

Анализ полиморфных маркеров rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 гена MMR-9 осуществлялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклере CFX-96 Real-Time System (Bio-Rad) с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров и зондов (синтезированы в ООО «Тест - Ген» (Ульяновск)).

Аmplification геномной ДНК производилась в реакционной смеси, суммарным объемом 10 мкл, включающей смесь для ПЦР MMR-9 - 4 мкл, Taq-полимеразу - 2 мкл, исследуемый образец (~30 нг ДНК/мкл) - 1 мкл, деионизованная вода - 3 мкл.

Генотипирование исследуемых образцов осуществлялось с использованием программного обеспечения «CFX-Manager™» методом дискриминации аллелей по величинам относительных единиц флуоресценции (ОЕФ) (фиг. 1, фиг. 2, фиг. 3, фиг. 4)

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 rs3918242 MMR-9 (● - ТТ, ■ - СС, ▲ - СТ, ■ - отриц. контр.)

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 rs3918249 MMR-9 (● - ТТ, ■ - СС, ▲ - ТС, ■ - отриц. контр.)

Фиг. 3. Дискриминации аллелей методом детекции TaqMan зондов по данным величин ОЕФ (относительные единицы флуоресценции) каждого зонда на амплификаторе CFX96 с детектирующей системой в режиме реального времени полиморфизма rs17576 MMR-9 (● - АА, ■ - GG, ▲ - AG, ■ - отриц. контр.)

Фиг. 4. 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 rs3787268 MMR-9 (● - АА, ■ - GG, ▲ - GA, ■ - отриц. контр.)

Определение частот гаплотипов и анализ ассоциаций гаплотипов с развитием ЯБЖ проводилось с помощью логистического регрессионного анализа в программе PLINK v. 2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>). При необходимости в исследование включали ковариаты (возраст, пол, индекс массы тела). После проведения пермутационного теста (выполнялось 1000 пермутаций) за статистически значимый уровень принимали  $p_{perm} < 0,05$ .

Возможность использования предложенного способа для оценки прогнозирования риска развития ЯБЖ у индивидуумов подтверждает анализ результатов наблюдений 564 пациентов, из них 217 больных с язвенной болезнью желудка и 347 индивидуумов контрольной группы. Среди больных средний возраст -  $48,86 \pm 13,13$ , в контрольной группе средний возраст -  $48,47 \pm 13,69$  лет. В выборки для исследования включались (критерии включения): 1) индивидуумы русской национальности, родившиеся в Центральном Черноземье России и проживающие в Белгородской области (Чурносков М.И., Сорокина И.Н., Балановская Е.В. Генотип населения Белгородской области.



Динамика индекса эндогамии в районных популяциях // Генетика. 2008. Т. 44. № 8. С. 1117-1125), не имеющие родства между собой, добровольно согласившиеся на проведение исследования; 2) в группу больных включались пациенты с язвенной болезнью желудка, после установления диагноза заболевания, подтвержденного с помощью клинических, клинико-инструментальных и клинико-лабораторных методов исследования. Диагноз язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки устанавливался на основании: анамнестических данных (характерные жалобы, собирался анамнез заболевания), физикального обследования (обнаружение болезненности и резистентности мышц брюшной стенки при пальпации), инструментального обследования (обнаружение язвенного дефекта при эндоскопическом исследовании желудка и двенадцатиперстной кишки). (Клинические рекомендации, 2019).

Обследование больных ЯБЖ проводилось на базе гастроэнтерологического отделения Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа; 3) в контрольную группу входили пациенты, не имеющие клинических и эндоскопических признаков ЯБЖ. Контрольная группа формировалась при профилактических осмотрах (обследовании) населения, проводимого в Белгородской областной клинической больнице Святителя Иоасафа.

Все исследования проводились под контролем этического комитета ОГБУЗ БОКБ Святителя Иоасафа (протокол № 15 от 21.12.2016) с информированного согласия пациентов на использование материалов лечебно-диагностических мероприятий, связанных с заболеванием, для научно-исследовательских целей и протоколировались по стандартам этического комитета Российской Федерации.

Типирование молекулярно-генетических маркеров осуществлялось на кафедре медико-биологических дисциплин медицинского института НИУ «БелГУ».

При расчете частот гаплотипов и анализе их ассоциаций у индивидуумов установлена связь с формированием ЯБЖ гаплотипа CCGA полиморфных локусов rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 гена MMR-9. Гаплотип CCGA полиморфных локусов rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 гена MMR-9 является фактором риска развития ЯБЖ у индивидуумов (OR=1,62).

В качестве примеров конкретного применения разработанного способа приведено обследование русских пациентов, уроженцев Центрально-Черноземного региона РФ и не являющихся родственниками между собой: проведено генетическое исследование по локусам rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 гена MMR-9.

У пациента Г. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип CCGA полиморфных локусов rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 гена MMR-9, что позволило отнести пациента в группу больных с высоким риском развития ЯБЖ. Дальнейшее наблюдение подтвердило диагноз язвенной болезни желудка у пациента.

У пациента Д. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип TTAG полиморфных локусов rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 гена MMR-9, что позволило отнести пациента в группу индивидуумов с низким риском развития ЯБЖ. Дальнейшее наблюдение не подтвердило диагноз язвенной болезни желудка у пациента Д.

У пациента Л. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип CTGA полиморфных локусов rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 гена MMR-9, что позволило отнести пациента в группу больных с низким риском развития ЯБЖ. Дальнейшее наблюдение не подтвердило диагноз язвенной болезни желудка у пациента.

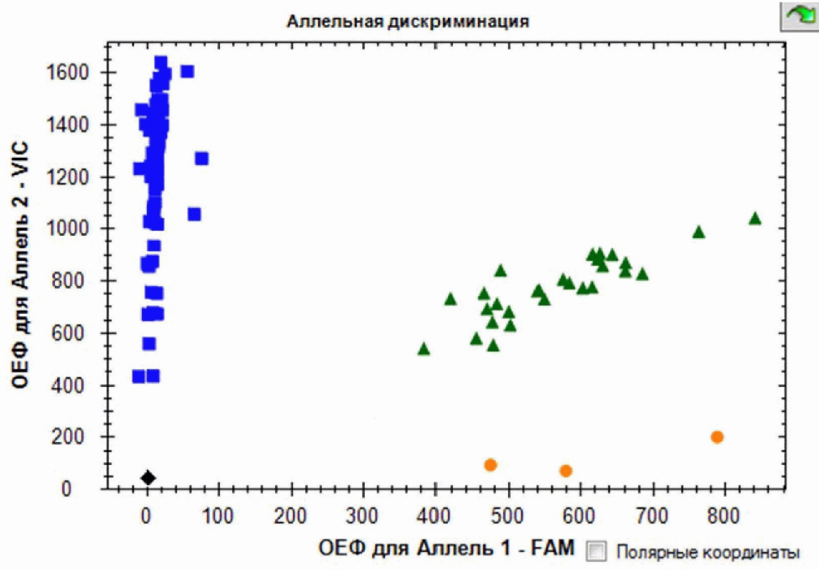
У пациентки Е. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип СТGG полиморфных локусов rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 гена ММР-9, что позволило отнести пациентку в группу индивидуумов с низким риском развития ЯБЖ. При дальнейшем наблюдении диагноз язвенной болезни желудка у пациентки Е. не подтвердился.

Применение данного способа позволит на доклиническом этапе формировать среди пациентов группы риска и своевременно реализовывать в этих группах необходимые лечебно-профилактические мероприятия по предупреждению развития ЯБЖ.

(57) Формула изобретения

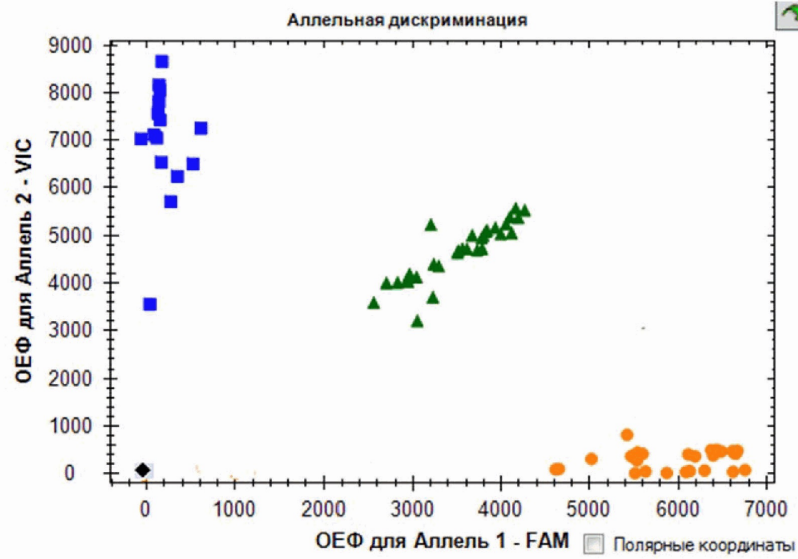
Способ прогнозирования риска развития язвенной болезни желудка у неродственных русских индивидуумов, уроженцев Центрально-Черноземного региона РФ, включающий забор венозной крови, выделение ДНК из периферической венозной крови, анализ полиморфных маркеров гена ММР-9, отличающийся тем, что высокий риск развития язвенной болезни желудка прогнозируют при выявлении гаплотипа ССGA полиморфных локусов rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 гена ММР-9.

1

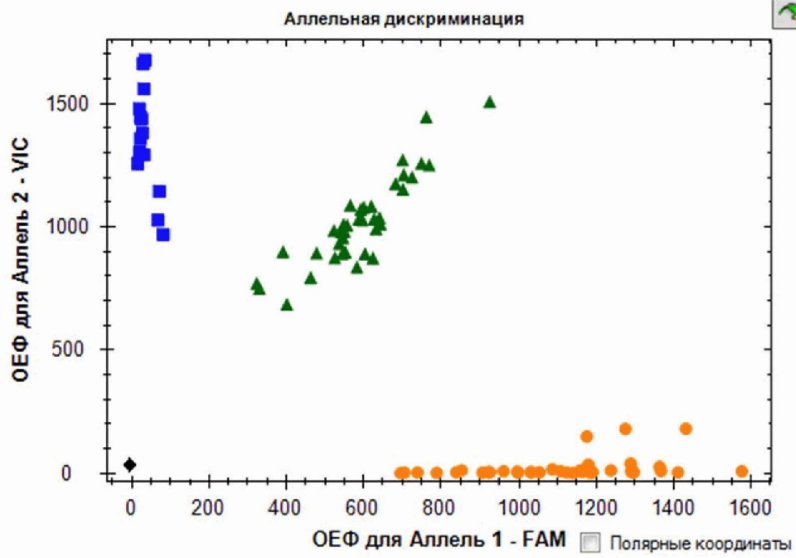


Фигура 1

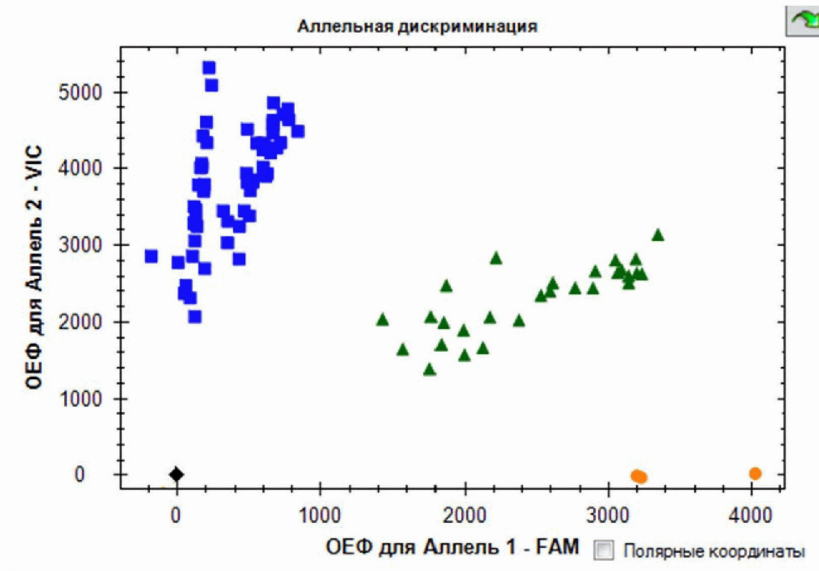
2



Фигура 2



Фигура 3



Фигура 4