РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 872 243**(13) **C1**

(51) МПК
*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) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
***G01N 33/582*** *(2026.08);* ***C12Q 1/6806*** *(2026.08);* ***C12Q 1/6827*** *(2026.08);* ***C12Q 1/686*** *(2026.08);* ***C12Q 1/6876*** *(2026.08);* ***C12Q 1/6883*** *(2026.08);* ***G01N 2800/368*** *(2026.08);* ***G01N 2800/50*** *(2026.08)*

(21)(22) Заявка: **2026112154, 21.04.2026**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
**21.04.2026**

Дата регистрации:
**19.10.2026**

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **21.04.2026**

(45) Опубликовано: **19.10.2026** Бюл. № **29**

Адрес для переписки:
**308015, г. Белгород, ул. Победы д. 85, НИУ "БелГУ", Крылова Анна Сергеевна**

(72) Автор(ы):
**Чурносова Мария Михайловна (RU),**
**Елыкова Анна Владимировна (RU),**
**Пономаренко Ирина Васильевна (RU),**
**Чурносов Михаил Иванович (RU),**
**Цой Кирилл Владимирович (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 2642939 C1, 29.01.2018. CA 2956646 A1, 04.02.2016. ABRAMOVA M. et al. Effects of Pre-Pregnancy Overweight/Obesity on the Pattern of Association of Hypertension Susceptibility Genes with Preeclampsia. Life (Basel). 2022 Dec 3; 12(12): 2018. KENCANA F. et al. Higher Risk of Preeclampsia Among Overweight and Obese Pregnant Women Compared to** (см. прод.)

## (54) Способ прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к клинической гинекологии, медицинской генетике, молекулярной диагностике, и может быть использовано для прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением. Из периферической венозной крови выделяют ДНК. При выявлении комбинации полиморфных локусов rs8023580 TT x rs440837 AA x rs117145500 AA x rs1641549 CC прогнозируют высокий риск развития преэклампсии. Способ обеспечивает получение новых критериев оценки повышенного риска развития преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением русской национальности, уроженок Центрально-Черноземного региона РФ, за счет анализа полиморфных локусов rs8023580, rs440837, rs117145500, rs1641549. 5 пр.

(56) (продолжение):
**Normal BMI Women. Jurnal Kesehatan. 2025 Nov; 16(3): 356-362.**



RU 2872243 C1

RU 2872243 C1

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 872 243**(13) **C1**

(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*** *(2026.08);* ***C12Q 1/6806*** *(2026.08);* ***C12Q 1/6827*** *(2026.08);* ***C12Q 1/686*** *(2026.08);* ***C12Q 1/6876*** *(2026.08);* ***C12Q 1/6883*** *(2026.08);* ***G01N 2800/368*** *(2026.08);* ***G01N 2800/50*** *(2026.08)*

(21)(22) Application: **2026112154, 21.04.2026**

(24) Effective date for property rights:
**21.04.2026**

Registration date:
**19.10.2026**

Priority:
(22) Date of filing: **21.04.2026**

(45) Date of publication: **19.10.2026** Bull. № **29**

Mail address:
**308015, g. Belgorod, ul. Pobedy d. 85, NIU "BelGU", Krylova Anna Sergeevna**

(72) Inventor(s):
**Churnosova Mariia Mikhailovna (RU),**
**Elykova Anna Vladimirovna (RU),**
**Ponomarenko Irina Vasilevna (RU),**
**Churnosov Mikhail Ivanovich (RU),**
**Tsoi Kirill Vladimirovich (RU)**

(73) Proprietor(s):
**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego obrazovaniia «Belgorodskii gosudarstvennyi natsionalnyi issledovatelskii universitet» (NIU «BelGU») (RU)**

## (54) METHOD FOR PREDICTING RISK OF DEVELOPING PREECLAMPSIA IN OVERWEIGHT OR OBESE WOMEN

(57) Abstract:

FIELD: clinical gynecology; medical genetics; molecular diagnostics.

SUBSTANCE: used to predict the risk of developing preeclampsia in overweight or obese women. DNA from the peripheral venous blood is isolated. When a combination of polymorphic loci rs8023580 TT x rs440837 AA x rs117145500 AA x rs1641549 CC is detected, a high risk of developing preeclampsia is predicted.

EFFECT: method provides for obtaining new criteria for assessing the increased risk of developing preeclampsia in overweight or obese women of Russian nationality, natives of the Central Black Earth Region of the Russian Federation, through the analysis of polymorphic loci rs8023580, rs440837, rs117145500, rs1641549.

1 cl, 5 ex

RU 2872243 C1

RU 2872243 C1

Изобретение относится к области медицины, в частности к клинической гинекологии, медицинской генетике, молекулярной диагностике, и может быть использовано для прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ≥25).

Избыточная масса тела (ИМТ ≥25 кг/м$^2$) является наиболее широко распространенным модифицируемым фактором риска развития преэклампсии (ПЭ) - более 10 % всех беременных страдают ожирением (EuroPeristatetel., 2018). По данным ВОЗ, избыточная масса тела отмечается у 25% женщин детородного возраста, а ожирением страдают до 32%, и распространенность этого заболевания на сегодня не имеет тенденции к снижению [World Health Organization. Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFRA, World Bank Group and the United Nations Population Division: executive summary. WHO; 2019. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/327596.].

Беременность и ожирение являются взаимозависимыми факторами, повышающими риск развития нарушений липидного и углеводного обмена, формируя акушерские, перинатальные и соматические осложнения. На сегодняшний день известно, что женщины, страдающие ожирением, имеют более высокий риск развития преэклампсии: он увеличивается в три раза [Schiavone, M.J. The Role of Obesity in the Development of Preeclampsia //Current Hypertension Reports. - 2024. - С. 1-12.].

Частота преэклампсии у женщин возрастает пропорционально диапазону индекса массы тела [Frederick, I.O. Adult weight change, weight cycling, and prepregnancy obesity in relation to risk of preeclampsia / I.O. Frederick // Epidemiology - 2006. -Vol.17, №4. - С. 428-434.]. В современной литературе появились новые данные о том, что избыточный вес или ожирение являются наиболее важным фактором риска развития, как умеренной преэклампсии 64,9%, так и тяжелой 64,4% соответственно [Yerlikaya G. et al. Prediction of stillbirth from maternal demographic and pregnancy characteristics // Ultrasound Obstet Gynecol. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. Vol. 48, № 5. P. 607-612.]. Беременные, у которых определяется ожирение, входят в группу риска по развитию гестационных осложнений, в том числе по развитию преэклампсии (ПЭ) и эклампсии. В связи с чем у данного контингента пациенток повышен риск материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Азаматов А.Р., Шмаков Р.Г. Общность клинических проявлений преэклампсии и метаболического синдрома: поиск обоснования. Акушерство и гинекология. 2021; 3: 81-9.].

В Российской Федерации исследования вовлеченности полиморфных локусов rs8023580 x rs440837 x rs117145500 x rs1641549 в развитие преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ≥25) единичны и фрагментарны.

Для оценки сложившейся патентной ситуации был выполнен поиск по охранным документам за период с 1990 по 2025 гг. Анализ документов производился по направлению: способ прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ≥25). Источники информации: сайт Федерального института промышленной собственности http://fips.ru.

В изученной научно-медицинской и доступной патентной литературе авторами не было обнаружено способа прогнозирования повышенного риска развития преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ≥25) на основе данных о полиморфных локусах rs8023580 x rs440837 x rs117145500 x rs1641549.

Известен «Способ прогнозирования осложнений течения беременности и родов у женщин с ожирением при различных вариантах распределения жировой ткани» (Гармонова Н.А. Прогнозирование осложнений течения беременности и родов у женщин

с ожирением при различных вариантах распределения жировой ткани: Автореферат дисс … кандидата мед. наук. - Москва, 2007. - 19 с. ). Способ основан на изучении антропометрических данных, полученных до 12 недель беременности, и определении толщины кожно-жировой складки (КЖС) трехкратно, в сроки беременности: до 12 недель, в 26-28 и после 36 недель в десяти топографических зонах (ТЗ). Данный способ выявил высокую частоту развития осложнений как первой, так и второй половины беременности. В изученной группе пациенток высок процент развития гестозов, плацентарной недостаточности, синдрома задержки развития плода, что позволило говорить о роли жирового компонента тела в формировании этих осложнений гестации. Недостатком этого способа является сложность и материальная затратность проведения исследований в массовом порядке, он не учитывает роль генетических полиморфизмов.

Известен патент RU2673085C1 (опубл. 22.11.2018), в котором описан способ прогнозирования развития перинатальных осложнений у беременных женщин и рожениц, имеющих избыточную массу тела или ожирение, заключающийся в том, что у беременных женщин и рожениц, имеющих избыточную массу тела или ожирение, ассоциированных с T/A полиморфизмом rs9939609 гена FTO в буккальном эпителии, проводят аллель-специфичную амплификацию с детекцией участков ДНК и выделяют в указанных генотипах аллель (A) на любом сроке беременности или в родах, затем выявляют наличие факторов, оказывающих влияние на течение, исход беременности и родов, и определяют в баллах их прогностические коэффициенты, обозначаемые знаком "+" в случае агрессивного характера фактора и знаком "-" в случае протективного их характера, а именно угроза преждевременных родов, прием гестагенов во время беременности +4,3, прибавка веса за беременность ниже 12,5 кг +1,2, хроническая артериальная гипертензия +8,8, диффузная струма +0,6, гастрит +4,4, варикозная болезнь +8,4, анемия -1,03, миопия -1,6, вирус простого герпеса -1,6, цитомегаловирус +1,4, миома матки +3,2, кольпит +0,6, артериальная гипертензия, вызванная беременностью, +1,4, гестационный сахарный диабет +7,4, отеки, вызванные беременностью, -1,6, ангиопатия сетчатки +8,4, многоводие -4,6, плацентарная недостаточность +8,8, хроническая внутриутробная гипоксия плода +9,8, гипоксия плода +4,4, крупный плод +0,14, обвитие пуповиной +4,4, роды через естественные родовые пути -1,03, родоразрешение путем операции кесарева сечения +0,15, эндотрахеальный наркоз +2,4, спинномозговая анестезия +0,8, и при сумме прогностических коэффициентов, равной "+13 или больше" баллов, прогнозируют развитие перинатальных осложнений, а при сумме прогностических коэффициентов, равной "-13 или меньше" баллов, прогнозируют отсутствие развития перинатальных осложнений, связанных с дисфункцией эндотелия сосудов. Недостатком этого способа является сложность проведения исследований в массовом порядке, он не учитывает роль генетических полиморфизмов.

За прототип выбрана заявка на изобретение № 2013117668 от 16.04.2013 «Способ прогнозирования преэклампсии у женщин европейской популяции России». Данный способ включает проведение ПЦР-исследования крови, отличающийся тем, что в сыворотке крови женщины из группы риска выделяют ДНК и методом ПЦР определяют наличие делеции в 27 паре нуклеотидов в 4 интроне некодирующей области (c.582+ 353_379 del) в гене эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), при наличии делении: гомозиготный или гетерозиготный тип изменений полиморфизма в гене эндотелиальной синтазы оксида азота прогнозируют развитие преэклампсии в сроки 22-32 недели беременности. Существенным недостатком данного способа прогнозирования риска развития преэклампсии является включение в расчет оценки риска развития преэклампсии только одного генетического маркера, что значительно снижает его

диагностическую ценность.

Задачей настоящего исследования является расширение арсенала способов диагностики, а именно создание способа прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ≥25) на основе данных о полиморфных локусах rs8023580 x rs440837 x rs117145500 x rs1641549.

Технический результат использования изобретения - получение критериев оценки повышенного риска развития преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ≥25) русской национальности, уроженок Центрально - Черноземного региона РФ, на основе данных о полиморфных локусах rs8023580, rs440837, rs117145500, rs1641549, включающий:

- забор периферической венозной крови:
- выделение ДНК из периферической венозной крови;
- анализ полиморфных локусов rs8023580, rs440837, rs117145500, rs1641549;
- прогнозирование риска развития преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ≥25) при выявлении комбинации полиморфных локусов rs8023580 TT x rs440837 AA x rs117145500 AA x rs1641549 CC.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ≥25) на основе данных о комбинации полиморфных локусов rs8023580 TT x rs440837 AA x rs117145500 AA x rs1641549 CC.

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 $MgCl_2$, 10мМ трис-HCl (pH=7,6). Полученную смесь перемешивают и центрифугируют при 4°, 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°С 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°С.

Анализ полиморфных локусов rs8023580, rs440837, rs117145500, rs1641549 осуществляют 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)).

Амплификацию геномной ДНК производят в реакционной смеси, суммарным объемом 10 мкл, включающей смесь для локусов rs8023580 или rs440837 или rs117145500 или rs1641549- 4 мкл, Taq-полимеразу - 2 мкл, исследуемый образец (~30 нг ДНК/мкл) - 1 мкл, деионизированная вода - 3мкл.

Генотипирование исследуемых образцов осуществляют с использованием программного обеспечения «CFX-Manager™» методом дискриминации аллелей по величинам относительных единиц флуоресценции.

На следующем этапе работы моделируют в программном комплексе MB-MDR (доступ-https://github.com/imbs-hl/mbmdR) межлокусные взаимодействия, имеющие рисковое значения для преэклампсии (проводят учет ковариат и выполняют пермутационные процедуры). Оценивают модели с участием 2-,3-,4-локусов. При этом, с целью снижения вероятности ложноположительных результатов для выделения наиболее значимых моделей, детерминирующих риск развития заболевания на каждом уровне отбирают 2-3 наиболее значимые модели, на этапе отбора моделей для пермутационного тестирования, дополнительно была введена поправка Бонферрони с учетом возможных комбинаций 4 рассматриваемых локусов: для 2-х локусных моделей в качестве порогового уровня был установлен показатель p=0,05/36 = 1,39*10-3, для 3-х локусных - p=0,05/84 = 5,95*10-4, для 4-х локусных - p=0,05/126 = 3,97*10-4. Визуализация межлокусных взаимодействий, связанных с преэклампсией, была проведена с применением программы MDR (доступ-http://www. multifactordimensionalityreduction.org/ ).

Возможность использования предложенного способа для оценки прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ≥25) подтверждает анализ результатов наблюдений 941 беременной, из них 452 беременные с преэклампсией и 489 пациентки контрольной группы. Возрастные характеристики больных и контроля были сопоставимы. В выборки для исследования включались: 1) пациентки русской национальности, являющиеся уроженками Центрального Черноземья РФ, не имеющие родства между собой и проживающие в Белгородской области (Чурносов М.И., Сорокина И.Н., Балановская Е.В. Генофонд населения Белгородской области. Динамика индекса эндогамии в районных популяциях // Генетика. 2008. Т. 44. № 8. С. 1117-1125), добровольно согласившиеся на проведение исследования; 2) в группу больных включались пациентки только после установления диагноза заболевания преэклампсия, подтвержденного с помощью клинических и лабораторно-инструментальных, в т.ч. морфологических методов обследования.

Обследование беременных проводилось на базе перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа с 2008 по 2013 гг.

Все беременные с преэклампсией и женщины контрольной группы подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было согласовано с этическим комитетом медицинского института НИУ «БелГУ».

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

При изучении SNP x SNP взаимодействий установлена генетическая модель, включающая наличие значимой четырехлокусной модели, вовлеченную в развитие преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ≥25), является rs8023580 x rs440837 x rs117145500 x rs1641549 ($p_{perm}$≤0,001). С развитием заболевания наиболее значимая ассоциация выявлена для комбинации полиморфных локусов rs8023580 TT x rs440837 AA x rs117145500 AA x rs1641549 CC (beta = 16,07 p=0,033)., имеющая рисковую направленность.

В качестве примеров конкретного применения разработанного способа проведено генетическое обследование женщин русской национальности, являющихся уроженками Центрального Черноземья РФ и не имеющих родства между собой: проведено генетическое исследование по полиморфным локусам rs8023580 x rs440837 x rs117145500 x rs1641549.

У пациентки Р. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных локусов rs8023580 x rs440837 x

rs117145500 x rs1641549 была выявлена комбинация полиморфных локусов rs8023580 TT x rs440837 AA x rs117145500 AA x rs1641549 CC, что позволило отнести пациентку в группу больных с повышенным риском развития преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ≥25). Дальнейшее наблюдение подтвердило диагноз преэклампсия у пациентки.

У пациентки К. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных локусов rs8023580 x rs440837 x rs117145500 x rs1641549 была выявлена комбинация полиморфных локусов rs8023580 TC x rs440837 AA x rs117145500 AA x rs1641549 TT, что позволило отнести пациентку в группу пациентов с низким риском развития преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ≥25). Дальнейшее наблюдение не подтвердило диагноз у пациентки.

У пациентки Т. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных локусов rs8023580 x rs440837 x rs117145500 x rs1641549 была выявлена комбинации полиморфных локусов rs8023580 TC x rs440837 AA x rs117145500 CC x rs1641549 CC, что позволило отнести пациентку в группу больных с низким риском развития преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ≥25). Дальнейшее наблюдение не подтвердило диагноз преэклампсия у пациентки.

У пациентки М. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных локусов rs8023580 x rs440837 x rs117145500 x rs1641549 была выявлена комбинации полиморфных локусов rs8023580 TT x rs440837 AA x rs117145500 AA x rs1641549 CC, что позволило отнести пациентку в группу больных с повышенным риском развития преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ≥25). Дальнейшее наблюдение подтвердило диагноз преэклампсия у пациентки М.

У пациентки Б. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных локусов rs8023580 x rs440837 x rs117145500 x rs1641549 была выявлена комбинации полиморфных локусов rs8023580 TT x rs440837 GG x rs117145500 AA x rs1641549 TT, что позволило отнести пациентку в группу индивидуумов с низким риском развития преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ≥25). При дальнейшем наблюдении диагноз преэклампсия у пациентки Б. не подтвердился.

Применение данного способа позволит на доклиническом этапе формировать среди женщин группы риска и своевременно реализовывать в этих группах необходимые лечебно-профилактические мероприятия по предупреждению риска развития преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ≥25).

## (57) Формула изобретения

Способ прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением, включающий выделение ДНК из периферической венозной крови, анализ полиморфных локусов rs8023580, rs440837, rs117145500, rs1641549, где при выявлении комбинации полиморфных локусов rs8023580 TT x rs440837 AA x rs117145500 AA x rs1641549 CC прогнозируют высокий риск развития преэклампсии у женщин с избыточной массой тела или ожирением.