



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 33/582 (2020.08); C12Q 1/6876 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2020127088, 13.08.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.08.2020

Дата регистрации:
29.01.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 13.08.2020

(45) Опубликовано: 29.01.2021 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),
Головченко Олег Васильевич (RU),
Абрамова Мария Юрьевна (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 2557952 C1, 27.07.2015. CN
105167742 B, 02.11.2018. RYCKMAN K.K. et al.
Replication of genetic associations in the
inflammation, complement and coagulation
pathways with intraventricular hemorrhage in
low birth weight preterm neonates. *Pediatr Res.*
2011 Jul; 70(1): 90-95.

(54) Способ прогнозирования веса новорожденного у беременных с преэклампсией в сочетании с синдромом задержки роста плода

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицинской диагностики. Предложен способ прогнозирования веса новорожденного у беременных русской национальности, являющихся уроженками Центрального Черноземья России с преэклампсией, не имеющих отягощенного семейного анамнеза по преэклампсии, и в сочетании с синдромом задержки роста плода. Осуществляют выделение ДНК из периферической венозной крови, анализ полиморфизма rs5985 гена F13A1,

прогнозирование нормального веса новорожденного при выявлении аллеля T полиморфного локуса rs5985 гена F13A1, прогнозирование низкого веса новорожденного при выявлении аллеля G полиморфизма гена F13A1. Изобретение обеспечивает получение критериев оценки прогноза веса новорожденного у беременных с преэклампсией в сочетании с синдромом задержки роста плода на основе данных о полиморфизме rs5985 гена F13A1. 1 ил., 1 табл., 4 пр.

RU 2 741 861 C1

RU 2 741 861 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G01N 33/50 (2006.01)
C12Q 1/68 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
G01N 33/582 (2020.08); C12Q 1/6876 (2020.08)

(21)(22) Application: **2020127088, 13.08.2020**

(24) Effective date for property rights:
13.08.2020

Registration date:
29.01.2021

Priority:

(22) Date of filing: **13.08.2020**

(45) Date of publication: **29.01.2021** 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),
Golovchenko Oleg Vasilevich (RU),
Abramova Mariya Yurevna (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 NEWBORN WEIGHT IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA IN COMBINATION WITH FETAL GROWTH RETARDATION SYNDROME**

(57) Abstract:

FIELD: medical diagnostics.

SUBSTANCE: method is proposed for predicting the weight of a newborn in pregnant women of Russian ethnicity who are natives of the Central Black Earth Region of Russia with preeclampsia, who do not have a family history of preeclampsia, and in combination with fetal growth retardation syndrome. DNA is isolated from peripheral venous blood, analysis of rs5985 polymorphism of F13A1 gene, prediction of the normal weight of a newborn when detecting the T allele of the

polymorphic locus rs5985 of F13A1 gene, predicting low weight of a newborn when detecting G allele of F13A1 gene polymorphism.

EFFECT: invention provides for obtaining criteria for assessing prognosis of the weight of a newborn in pregnant women with preeclampsia in combination with fetal growth retardation syndrome based on data on rs5985 polymorphism of F13A1 gene.

1 cl, 1 dwg, 1 tbl, 4 ex

RU 2 741 861 C1

RU 2 741 861 C1

Изобретение относится к области медицинской диагностики и может быть использовано для прогнозирования веса новорожденного у беременных русской национальности, являющихся уроженками Центрального Черноземья России, с преэклампсией (далее ПЭ) без отягощенного семейного анамнеза по ПЭ, и в сочетании с синдромом задержки роста плода, на основе полиморфизма гена-кандидата наследственных тромбофилий.

Внутриутробная задержка роста плода (ЗРП) является одним из наиболее часто встречающихся осложнений беременности, ей частота может достигать 10% [Fetal growth restriction: current knowledge [Text]/ Nardoza, L. M. M., Caetano, A. C. R., Zamarian, A. C. P., Mazzola, J. B., Silva, C. P., Marçal, V. M. G., et al.// Arch. Gynecol. Obstet. 2017. 295, 1061–1077]. Рост плода напрямую зависит от нормальной плацентации, так как плацента обеспечивает транспортную, трофическую, эндокринную и метаболическую функции [Intrauterine Growth Restriction – A Review Article [Text]/ Heshmat SH. Anatomy Physiol. Biochem. Int. J. 2017;1 (5):555-572]. Необходимый уровень маточно-плацентарного кровообращения вместе с быстрым ангиогенезом ворсинок хориона являются ключевыми факторами, необходимыми для адекватного развития и функционирования плаценты и последующего роста плода [Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects [Text]/ Sharma D, Shastri S, Sharma P.// Clinical Medicine Insights: Pediatrics. 2016; 10:67-83.]. Нарушения развития плаценты могут приводит к неполному ремоделированию спиральных артерий и уменьшению маточно-плацентарного кровотока что в конечном итоге связано с развитием преэклампсии (ПЭ) и задержки роста плода [Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. [Text]/ Burton G.J., Jauniaux E. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 218 (2S):745-761]. В пренатальном периоде в зависимости от степени несоответствия фетометрических показателей и массы плода предполагаемому сроку гестации выделяют 3 степени ЗРП: I степень – отставание размеров плода от нормативных для его срока значений на 1–2 недели, II степень – на 2–3 недели, III степень – более чем на 3 недели. Низкая масса тела при рождении и задержка развития плода являются разными показателями [Будюхина О.А. Синдром задержки роста пода – современный взгляд на проблему (обзор литературы). Проблемы здоровья и экологии. 2009; 1(19):83-89]. Согласно данным ВОЗ среднее значение массы новорожденного составляет 3200 г. для девочек и 3300 г. для мальчиков, дети с массой менее 2500 г. считаются плодами с низкой массой при рождении [<https://www.who.int/ru/>]. Следует отметить, что ЗРП является известным фактором риска перинатальной заболеваемости и смертности. [Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact [Text]/ Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL.// Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10:55].

Среди причин развития ЗРП выделяют три группы факторов: материнские (аутоиммунные заболевания, гипергомоцистинемиия, тромбофилические состояния, нарушения питания, лекарственные препараты и др.), плацентарные (нарушения плацентации, изменение метилирования генов и профиля экспрессии микро-РНК в плаценте и др.) фетальные (наследственные синдромы и хромосомные перестройки) [Молекулярно-генетические и эпигенетические аспекты нарушения рецептивности эндометрия у женщин с низкой массой тела при рождении [Текст]/ Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б., Щедрина И.Д.// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(4): 35–43]. Значимая роль в развитии ЗРП отводится генетическим факторам материнского организма [Продукция и секреция IL-10 в крови в зависимости от полиморфизма гена IL-10 A-1082G у беременных женщин с задержкой роста плода. [Текст]/ Малышкина А.И., Бойко Е.Л., Сотникова Н.Ю., Панова И.А.,

Фетисова И.Н., Воронин Д.Н., Милеева П.Л.// Акушерство и гинекология. 2019; 6:40-46], и в том числе определяющим возникновение тромбофилических состояний (наследственные тромбофилии).

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

За прототип выбран патент РФ № 2557952 по заявке № 2014124787/15 от 18.06. 2014 «Способ прогнозирования веса новорожденного с учетом полиморфных вариантов локуса 10976 G/A FVII». Способ включает выделение ДНК из периферической венозной крови и проведение анализа полиморфизма генов VII фактора коагуляции 10976G/A FVII. Вес тела новорожденного определяют при рождении на сроке 37 и более недель беременности. У женщин, рожаящих не в первый раз, вес тела новорожденного определяют по уравнению: $y=6123,431-25,579x1+0,267x2+205,739x3$, где y - прогнозируемый вес новорожденного, x1- рост женщины в сантиметрах; x2- вес ребенка в предыдущих родах в граммах, x3- генетический вариант локуса 10976G/A FVII, при этом x3=1 для генотипа 10976 GG FVII, x3=2 для генотипов 10976 GA и 10976 AA FVII. У первородящих женщин вес тела новорожденного определяют по уравнению: $y=6278,037-21,739x1+232,170x2$, где x1- рост женщины в сантиметрах; x2- генетический вариант локуса 10976 G/A FVII, при этом x2=1 для генотипа 10976 GG FVII, x2=2 для

генотипов 10976 GA и 10976 AA FVII. Недостатком способа является невозможность прогнозирования веса новорожденного на ранних сроках беременности у женщин с ПЭ и ЗРП, которые относятся к группе высокого риска по рождению детей с низкой массой тела.

5 Ген F13A1 расположен на коротком плече 6 хромосомы и кодирует A1 субъединицу фактора коагуляции XIII. Фактор коагуляции XIII (F13) (состоит из двух A-субъединиц и двух B-субъединиц) является гликопротеином, который циркулирует в плазме крови в комплексе с фибриногеном. При активации фактор коагуляции XIII образует ковалентные связи между нитями растворимого фибрина, что приводит к формированию
10 фибрина-полимера. При повышенной активности фактора коагуляции XIII повышаются риски тромбообразования и соответственно при снижении активности фактора XIII сгустки крови достаточно быстро распадаются, даже при нормальной фибринолитической активности крови [Фибриноген и фактор XIII при беременности [Текст]/ Павловская Ю.М., Воробьева Н.А.// Вестник Северного (Арктического)
15 федерального университета. Медико-биологические науки. 2015; 1:68-75]. Изменения в свертывающей системе при физиологически протекающей беременности связаны с повышенным синтезом фибриногена и других факторов свертывания в сочетании со снижением уровня естественных ингибиторов свертывания крови, а также с подавлением фибринолиза [Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности [Текст]/ Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В., Казакова Л.А.// Практическая медицина. 2012; 9: 24-31]. Повышенное
20 тромбообразование, и в том числе связанное с наследственными тромбофилиями, может являться причиной развития таких осложнений беременности, как синдром потери плода, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, внутриутробная гибель
25 плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия и др. [Роль наследственной тромбофилии в генезе осложненного течения беременности [Текст]/ Зарудская О.М., Чурносков М.И.// Акушерство и гинекология. 2013. 7. 4-7].

В изученной научно-медицинской и доступной патентной литературе не было обнаружено способа прогнозирования веса новорожденного у женщин с преэклампсией
30 в сочетании с синдромом задержки роста плода, не имеющих отягощенного семейного анамнеза, на основе данных о полиморфном локусе гена наследственных тромбофилий (rs5985 F13A1) отсутствуют.

В Российской Федерации исследования вовлеченности генов наследственных тромбофилий в формирование критериев прогнозирования веса новорожденного у
35 женщин с преэклампсией в сочетании с ЗРП без отягощенного семейного анамнеза по ПЭ фрагментарны, а данные о роли полиморфизма rs5985 гена наследственных тромбофилий F13A1 отсутствуют.

Задачей настоящего исследования является расширение арсенала способов прогнозирования веса новорожденного, а именно создание способа прогнозирования
40 веса новорожденного у беременных с преэклампсией в сочетании с синдромом задержки роста плода без отягощенного семейного анамнеза с учетом данных о полиморфном локусе rs5985 гена наследственных тромбофилий F13A1.

Технический результат использования изобретения – получение критериев оценки прогноза веса новорожденного у беременных с преэклампсией в сочетании с ЗРП
45 русской национальности, являющихся уроженками Центрального Черноземья России и не имеющих отягощенного семейного анамнеза по ПЭ на основе данных о полиморфизме rs5985 гена F13A1.

Поставленную задачу решает предложенный способ, включающий:

- выделение ДНК из периферической венозной крови;
- анализ полиморфизма rs5985 гена наследственных тромбофилий F13A1;
- прогнозирование веса новорожденного: при выявлении минорного аллеля Т полиморфизма rs5985 гена F13A1 прогнозируется нормальный вес новорожденного.

5 При определении аллеля G rs5985 F13A1 прогнозируется низкий вес плода.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогнозирования веса новорожденного у беременных с преэклампсией в сочетании с ЗРП без отягощенного семейного анамнеза по ПЭ с учетом данных о полиморфном локусе rs5985 гена наследственных тромбофилий F13A1.

10 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-НСl с рН=7,6. Полученную смесь
15 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 с 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.

20 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
25 растворяют в бидистиллированной, деионизованной воде и хранят при минус 20°C. Выделенную ДНК используют для проведения полимеразной цепной реакции синтеза ДНК.

Анализ полиморфизма rs5985 гена наследственных тромбофилий F13A1 проводят методом ПЦР-синтеза ДНК на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad) с использованием
30 стандартных олигонуклеотидных праймеров и зондов с последующим анализом полиморфизма методом дискриминации аллелей. Реакционная смесь объемом 25 мкл включает: 67 мМ трис-НСl с рН=8,8, 2,5мМ MgCl₂, 0,1 мкг геномной ДНК, по 10 пМ каждого праймера, по 5 пкмоль каждого зонда, по 200 мкМ dATP, dGTP, dCTP, dTTP и 1 единицу активной Taq-полимеразы. После денатурации в течение 5 мин при 95°C
35 выполняют 40 циклов амплификации по схеме: отжиг праймеров – 1 мин. при t=54°C; денатурация – 15 сек при t=95°C. При проведении ПЦР в амплификаторе CFX96 с флюоресцентной детекцией генотипирование осуществляют методом Tag Man зондов по данным величин ОЕФ (относительные единицы флуоресценции). Для rs5985 гена F13A1 зонд с флуоресцентным красителем ROX соответствует аллелю G, зонд с
40 красителем FAM – аллелю Т (фиг.1).

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 rs5985 гена
45 F13A1: ■ - GG, ● - TT, ▲ - GT, ◆ - отрицательный контроль.

Генотипирование полиморфизма rs5985 гена F13A1 осуществляют методом детекции TagMan зондов по данным величин ОЕФ (относительные единицы флуоресценции) каждого зонда на амплификаторе CFX96 с детектирующей системой в режиме реального

времени.

Изучение ассоциации полиморфного локуса rs5985 гена F13A1 с весом новорожденного производилось с использованием лог-линейного регрессионного анализа в программе PLINK v. 2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>). Рассчитывались коэффициенты регрессии (β) и их ошибки (SE), характеризующие направленность изменения изучаемого количественного показателя (веса новорожденного) на один полиморфный генетический вариант (минорный аллель). При проведении расчетов выполнялась коррекция на множественные сравнения с помощью адаптивного пермутационного теста (p_{perm}). Статистически значимым считали уровень $p_{perm} < 0,05$.

Возможность использования предложенного способа прогнозирования веса новорожденного у беременных с преэклампсией в сочетании с синдромом задержки роста плода, не имеющих безотягощенного семейного анамнеза по ПЭ, подтверждает анализ результатов наблюдений 70 женщин с ПЭ и задержкой роста плода (средний возраст $27,39 \pm 5,22$ лет). Диагноз ПЭ ставился на основании наличия генерализованных отеков, артериальной гипертензии и протеинурии. ЗРП устанавливали на основании расчетного веса плода ниже 10-го перцентиля для соответствующего гестационного возраста. В исследуемую группу включались не родственные русские женщины, родившиеся в Центрально-Черноземном регионе России. К критериям исключения были отнесены: заболеваниями матки (фибромиома матки, аномалии развития внутренних половых органов), другая патология беременности (аномалии прикрепления и расположения плаценты, резус-конфликт), патологией плода (ВПП), многоплодная беременность. Клиническое и клинико-лабораторное обследование беременных проводилось на базе перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа на сроке родоразрешения. Соматометрия новорожденных проводилась стандартными методами. Типирование молекулярно-генетических маркеров осуществлялось в лаборатории «Молекулярной генетики человека» медицинского факультета Белгородского государственного национального исследовательского университета. От каждой женщины, включенной в исследование, было получено информированное согласие. Исследование проводилось под контролем этического комитета медицинского факультета НИУ БелГУ.

При проведении лог-линейного регрессионного анализа установлена ассоциация полиморфного локуса rs5985 гена наследственных тромбофилий F13A1 с весом новорожденного у женщин с ПЭ и задержкой роста плода: минорный аллель T полиморфизма rs5985 гена F13A1 достоверно связан в более высоком весе новорожденных относительно среднего показателя (для аллельной модели $\beta = 156,60$, $p = 0,05$, $p_{perm} = 0,05$, для аддитивной модели $\beta = 155,20$, $p = 0,05$, $p_{perm} = 0,05$). Соответственно референсный аллель G этого полиморфизма гена F13A1 - ассоциирован с низким весом новорожденных ($p_{perm} = 0,05$) (Таблица).

Таблица. Ассоциация веса новорожденного с полиморфным локусом rs5985 гена F13A1 у беременных с преэклампсией в сочетании с синдромом задержки роста плода, не имеющих отягощенного семейного анамнеза.

45

5	полиморфизм	Генотипы (генетические модели)	n (абс.)	%	Вес новорожденных x $\bar{X} \pm SD$, граммы
	rs5985 F13A1	G/G	38	54,29	2401±495
		G/T	26	37,14	2560±257
10		T/T	6	8,57	2710±116
		Минорный аллель T (аллельная модель)	$\beta = 156,60 \pm 78,59, p=0,05$		
		G/G vs. G/T vs. T/T (аддитивная модель)	$\beta = 155,20 \pm 80,38, p=0,05$		
15		G/G vs. G/T + T/T (доминантная модель)	$\beta = 186,90 \pm 104,80, p=0,08$		
		G/G + G/T vs. T/T (рецессивная модель)	$\beta = 238,10 \pm 188,80, p=0,21$		

20 Примечание: $\beta \pm SE$ – коэффициент линейной регрессии и (изменение веса новорожденного на минорный аллель, граммы) и его ошибка, получены с помощью линейной регрессии с учетом коррекции на ковариаты (возраст беременной и ее индекс массы тела до беременности); p – уровень значимости, жирным выделены значимые различия.

25 В качестве примеров конкретного применения разработанного способа приведено добровольное генетическое обследование по локусу rs5985 F13A1 женщин с преэклампсией и задержкой роста плода, являющихся уроженками Центрального Черноземья, русской национальности, которые не имеют отягощенного семейного анамнеза по ПЭ и не являются родственниками между собой.

30 Пример 1. У беременной женщины З. без отягощенного семейного анамнеза по ПЭ, установлен диагноз: преэклампсия средней тяжести, задержка роста плода I степени. Произведен забор венозной крови и при генотипировании ДНК-маркеров выявлен генотип GT, что позволило отнести ее в группу с повышенным риском рождения плода с низкой массой тела. Наблюдение за данной пациенткой показало, что вес новорожденного, родившегося на сроке 38-39 недель, составил 2350 грамм.

35 Пример 2. У беременной женщины Л. без отягощенного семейного анамнеза по ПЭ, установлен диагноз: преэклампсия средней тяжести, задержка роста плода I степени. После забора венозной крови и генотипирования ДНК-маркеров был определен генотип TT, что позволило отнести ее в группу с низким риском рождения плода с низкой массой тела. Наблюдение за данной пациенткой показало, что вес новорожденного, родившегося на сроке 38-39 недель, составил 2800 грамм.

40 Пример 3. У беременной женщины К без отягощенного семейного анамнеза по ПЭ, установлен диагноз: тяжелая преэклампсия, задержка роста плода II степени. По данным молекулярно-генетического обследования выявлен генотип GG, что позволило отнести ее в группу с высоким риском рождения плода с низкой массой тела. Наблюдение за данной пациенткой показало, что вес новорожденного, родившегося на сроке 36-37 недель, составил 1950 грамм.

45 Пример 4. У беременной женщины Т. без отягощенного семейного анамнеза по ПЭ,

установлен диагноз: преэклампсия средней тяжести, задержка роста плода I степени, произведен забор венозной крови, при генотипировании ДНК-маркеров выявлен генотип GT, что позволило отнести ее в группу с повышенным риском рождения плода с низкой массой тела. Наблюдение за данной пациенткой показало, что вес

5 новорожденного, родившегося на сроке 37-38 недель, составил 2400 грамм.

Таким образом, предложенный способ дает возможность прогнозирования веса новорожденного у женщин русской национальности, являющихся уроженками Центрального Черноземья России, с преэклампсией, без отягощенного семейного анамнеза по ПЭ, и задержкой роста плода, с учетом полиморфизма rs5985 гена

10 наследственных тромбофилий F13A1.

Прогнозирование рождения детей с низкой массой поможет улучшить комплекс мероприятий, направленных на профилактику и лечение данного осложнения беременности, что позволит улучшить перинатальные исходы.

15 (57) Формула изобретения

Способ прогнозирования веса новорожденного у беременных русской национальности, являющихся уроженками Центрального Черноземья России с преэклампсией, не имеющих отягощенного семейного анамнеза по преэклампсии, и в сочетании с синдромом задержки роста плода, включающий выделение ДНК из

20 периферической венозной крови, анализ полиморфизма rs5985 гена F13A1,

прогнозирование нормального веса новорожденного при выявлении аллеля Т полиморфного локуса rs5985 гена F13A1, прогнозирование низкого веса новорожденного при выявлении аллеля G полиморфизма гена F13A1.

25

30

35

40

45

