



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 33/50 (2024.01)

(21)(22) Заявка: 2023129291, 13.11.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.11.2023

Дата регистрации:
04.06.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 13.11.2023

(45) Опубликовано: 04.06.2024 Бюл. № 16

Адрес для переписки:
308015, г.Белгород, ул. Победы, 85, НИУ
"БелГУ", Шевцовой Ирине Владимировне

(72) Автор(ы):

Чурносов Михаил Иванович (RU),
Решетников Евгений Александрович (RU),
Елыкова Анна Владимировна (RU),
Пономаренко Ирина Васильевна (RU),
Чурносова Мария Михайловна (RU),
Пономаренко Марина Сергеевна (RU),
Чурносков Владимир Иванович (RU),
Решетникова Юлия Николаевна (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: ЕФРЕМОВА О. А. Изучение роли
межлокусных взаимодействий генов
фолатного цикла и матриксных
металлопротеиназ в формировании задержки
роста плода, Научные результаты
биомедицинских исследований, 2022, vol. 8, no.
1, pp. 36-55. EFREMOVA O. Maternal
polymorphic loci of rs1979277 serine
hydroxymethyl transferase and rs1805087 (см.
прод.)

(54) Способ прогнозирования роста новорожденных с использованием данных о генетическом полиморфизме матерей

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биотехнологии, в частности к способу прогнозирования роста новорожденных. Указанный способ использует данные о генетическом полиморфизме матерей русской национальности, являющихся уроженками Центрально-Черноземного региона РФ, и включает выделение ДНК из периферической венозной крови, анализ полиморфных локусов

rs1801394 MTRR - rs1805087 MTR - rs699517 TIMS - rs17577 MMP 9, причем прогнозируют высокий риск рождения детей с низким ростом при выявлении комбинации генотипов у матери rs1801394 MTRR GG - rs1805087 MTR AA - rs699517 TIMS CC - rs17577 MMP 9 AA. Настоящее изобретение обеспечивает прогнозирование роста новорожденных с использованием данных о генетическом полиморфизме матерей. 4 ил., 4 пр.

(56) (продолжение):

5-methylenetetrahydrofolate are correlated with the development of fetal growth restriction: A case-control study, International Journal of Reproductive BioMedicine, 2022, v. 19, i.12, pp. 1067-1074. RU 2786313 C1, 20.12.2022. RU 2672066 C1, 09.11.2018. БАБУШКИНА Н.П. и др. Генетическая подразделенность бурятского населения, Генетика, 2014, т. 50, N3, стр. 330-340.

R U 2 8 2 0 4 9 8 C 1

R U 2 8 2 0 4 9 8 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
G01N 33/50 (2024.01)

(21)(22) Application: **2023129291, 13.11.2023**

(24) Effective date for property rights:
13.11.2023

Registration date:
04.06.2024

Priority:

(22) Date of filing: **13.11.2023**

(45) Date of publication: **04.06.2024** Bull. № 16

Mail address:
**308015, g.Belgorod, ul. Pobedy, 85, NIU "BelGU",
Shevtsovoj Irine Vladimirovne**

(72) Inventor(s):

**Churnosov Mikhail Ivanovich (RU),
Reshetnikov Evgenii Aleksandrovich (RU),
Elykova Anna Vladimirovna (RU),
Ponomarenko Irina Vasilevna (RU),
Churnosova Mariia Mikhailovna (RU),
Ponomarenko Marina Sergeevna (RU),
Churnosov Vladimir Ivanovich (RU),
Reshetnikova Iuliia Nikolaevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia "Belgorodskii gosudarstvennyi
natsionalnyi issledovatel'skii universitet" (NIU
"BelGU") (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTION OF GROWTH OF NEWBORNS USING DATA ON GENETIC
POLYMORPHISM OF MOTHERS**

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: invention relates to biotechnology, particularly to a method for prediction of growth in newborns. Said method uses data on genetic polymorphism of mothers of Russian nationality, which are natives of the Central Black Earth region of the Russian Federation, and includes DNA extraction from peripheral venous blood, analysis of polymorphic loci rs1801394 MTRR – rs1805087 MTR – rs699517 TIMS

– rs17577 MMP 9, wherein a high risk of having children with short stature is predicted if a combination of genotypes is detected in the mother rs1801394 MTRR GG – rs1805087 MTR AA-rs699517 TIMS CC – rs17577 MMP 9 AA.

EFFECT: present invention provides prediction of newborn growth using data on genetic polymorphism of mothers.

1 cl, 4 dwg, 4 ex

RU 2 820 498 C1

RU 2 820 498 C1

Изобретение относится к области медицины, а именно к акушерству и гинекологии, и может быть использовано для прогнозирования развития роста новорожденных с использованием данных о генетическом полиморфизме матери.

5 Задержка роста плода (ЗРП) является серьезным осложнением беременности и занимает второе место среди причин перинатальной заболеваемости и смертности. Этиология ЗРП многофакторна, и материнские факторы легко идентифицировать и модифицировать [Yang L, Feng L, Huang L, Li X, Qiu W, Yang K, Qiu J, Li H. Maternal Factors for Intrauterine Growth Retardation: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Reprod Sci.* 2023 Jan 20. doi: 10.1007/s43032-021-00756-3].

10 Рост плода напрямую зависит от нормальной плацентации, так как плацента обеспечивает транспортную, трофическую, эндокринную и метаболическую функции [Intrauterine Growth Restriction - A Review Article / Heshmat SH. *Anatomy Physiol. Biochem. Int. J.* 2017;1 (5):555-572]. Необходимый уровень маточно-плацентарного кровообращения вместе с быстрым ангиогенезом ворсинок хориона являются
15 ключевыми факторами, необходимыми для адекватного развития и функционирования плаценты и последующего роста плода [Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects / Sharma D, Shastri S, Sharma P// *Clinical Medicine Insights: Pediatrics.* 2016; 10:67-83].

В пренатальном периоде в зависимости от степени несоответствия фетометрических
20 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.

ЗРП характеризуется осложнением беременности в виде патологического снижения
25 роста плода, приводящее к значительной перинатальной смертности и заболеваемости [Ярыгина Т.А., Батаева Р.С. Задержка (замедление) роста плода: современные принципы диагностики, классификации и динамического наблюдения. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2019;2:33-44. doi: 10.24835/1607-0771-2019-2-33-44.]. На
30 сегодняшний день ЗРП - это актуальная проблема в различных отраслях медицины. О важности данной патологии свидетельствует ее значительный удельный вес в неонатальной заболеваемости и смертности. По данным многих авторов, частота этого патологического состояния от 12% до 36%, а количество новорожденных с ЗРП - 67,4 на 1000 родившихся живых детей в срок и 179,5 на 1000 родившихся преждевременно [Бурлуцкая А.В., Шадрин С.А., Статова А.В. Физическое развитие детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития // *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(43):
35 20-24. doi 10.33978/2307-3586-2019-15-43-20-24].

ЗРП может быть результатом материнской, плацентарной, эмбриональной и
генетической причины, а также различной комбинацией любого из вариантов. [Wang T, Xiang Y, Zhou X, Zheng X, Zhang H, Zhang X, Zhang J, He L, Zhao X. Epigenome-wide association data implicate fetal/maternal adaptations contributing to clinical outcomes in preeclampsia. *Epigenomics.* 2019 Jul;11(9):1003-1019. doi: 10.2217/epi-2019-0065.]. Значимая
40 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. / Малышкина А.И., Бойко Е.Л., Сотникова Н.Ю., Панова И.А., Фетисова И.Н., Воронин Д.Н., Милеева П.Л.//
45 Акушерство и гинекология. 2019; 6:40- 46], и в том числе определяющим возникновение тромбофилических состояний (наследственные тромбофилии).

Ограничение роста плода представляет собой неспособность плода достичь своего внутреннего потенциала роста, связанного с плацентарной недостаточностью как

общим механизмом многих возможных причин (например, патология плаценты, инфекции, генетическая конституция) [Yu M, Liu Y, Wang L. Analysis of Causes and Results of Fetal Growth in Utero Caused by Genetic Factors Detected by Ultrasound. Contrast Media Mol Imaging. 2022 Aug 31;2022:3703132. doi: 10.1155/2022/3703132].

5 Ограничение роста плода является фактором риска неблагоприятных перинатальных исходов, в том числе в 3-7 раз более высоким риском внутриутробной гибели плода.

Так как вес и рост плода является одним из показателей его развития, перспективным является полногеномный поиск ассоциаций (GWAS), ассоциированных с весом и ростом при рождении плода и поэтому влияющих на развитие плацентарной недостаточности.

10 На данный момент проведено пять GWAS-исследований, в которых оценивали влияние генов на вес и рост при рождении [Variants in ADCY5 and near CCNL1 are associated with fetal growth and birth weight / R. M. Freathy, D. O. Mook-Kanamori, U. Sovio [et al.] // Nat. Genet. - 2010. - Vol. 42, № 5. - P. 430-435; Genome-wide associations for birth weight and correlations with adult disease / M. Horikoshi, R. N. Beaumont, F. R. Day [et al.] // Nature. - 15 2016. - Vol. 538, № 7624. - P. 248-252.; Variants close to NTRK2 gene are associated with birth weight in female twins / S. J. Metrustry, M. H. Edwards, S. E. Medland [et al.] // Twin Res. Hum. Genet. - 2014. - Vol. 17, № 4. - P. 254-261.; New loci associated with birth weight identify genetic links between intrauterine growth and adult height and metabolism / M. Horikoshi, H. Yaghooskar, D. O. Mook-Kanamori [et al.] // Nat. Genet. - 2013. - Vol. 45, № 1. - P. 76-82.; Genome-wide 20 association study offspring birth weight in 86 577 women identifies five novel loci and highlights maternal genetic effects that are independent of fetal genetics / R. N. Beaumont, N. M. Warrington, A. Cavadino [et al.] // Hum. Mol. Genet. - 2018. - Vol. 27, № 4. - P. 742-756.]. В каждом из этих исследований были выявлены гены, ассоциированные с весом и ростом ребенка при рождении.

25 С практической точки зрения представляется крайне необходимым выделение критериев индивидуального прогнозирования роста новорожденных с использованием данных о генетическом полиморфизме матерей на основе исследованных полиморфных вариантов rs1801394 MTRR - rs1805087 MTR - rs699517 TIMS - rs17577 MMP 9, а также других возможных факторов риска с целью выявления низкого роста новорожденного. 30 В Российской Федерации исследования о вовлеченности генетических комбинаций генотипов, включающие следующие полиморфные варианты: rs1801394 MTRR - rs1805087 MTR - rs699517 TIMS - rs17577 MMP 9 в формирование предрасположенности к риску рождения детей с низким ростом отсутствуют.

Для оценки сложившейся патентной ситуации был выполнен поиск по охраняемым документам за период с 1990 по 2023 гг. Анализ документов производился по 35 направлению: способ прогнозирования роста новорожденных с использованием данных о генетическом полиморфизме матерей в зависимости от полиморфных вариантов rs1801394 MTRR - rs1805087 MTR - rs699517 TIMS - rs17577 MMP 9.

40 Источники информации: сайты Федерального института промышленной собственности <http://fips.ru>.

В изученной научно-медицинской и доступной патентной литературе авторами не было обнаружено способа прогнозирования роста новорожденных с использованием данных о генетическом полиморфизме матерей на основе данных о полиморфных вариантах rs1801394 MTRR - rs1805087 MTR - rs699517 TIMS - rs17577 MMP 9.

45 Из области техники известен патент RU №2626316 (опубл. 25.07.2017), в котором описан способ прогнозирования развития синдрома задержки развития плода на фоне табакокурения. В 11-14 недель беременности методом лазерной доплеровской флуометрии определяют один из показателей кожной микроциркуляции (параметр,

характеризующий временную изменчивость перфузии). Коэффициент прогноза развития СЗРП рассчитывают по формуле, полученной методом бинарной логистической регрессии. Недостатки метода: использование данного способа описано только для курящих женщин. Способ имеет высокую чувствительность (95%), но низкую
 5 специфичность - всего 20%. При использовании способа высока вероятность ложно-положительного результата.

Известен патент RU №2540928 (опубл. 10.02.2015), в котором описан способ прогнозирования риска развития хронической плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода 2-3-ей степени у беременных. Изобретение относится
 10 к области медицины и предназначено для прогнозирования риска развития плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода 2-3-ей степени у беременных. Осуществляют забор периферической венозной крови и выделение ДНК. Проводят анализ генов факторов коагуляции 20210G/A FII, 1691G/A FV и 10976G/A FVII. В случае выявления аллеля 10976G FVII и генотипа 10976GG FVII прогнозируют повышенный
 15 риск развития плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода 2-3-ей степени у беременных. При наличии комбинаций генотипа 20210GG FII и аллеля 10976A FVII; аллелей 20210G FII, 10976A FVII с генотипом 1691GG FV или аллелей 20210G FII и 10976A FVII прогнозируют низкий риск развития плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода 2-3-ей степени. Изобретение
 20 обеспечивает эффективный способ прогнозирования риска развития плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода 2-3-ей степени у женщин во время беременности или до ее наступления. Недостатком данного способа является то, что не учитываются другие генетические полиморфизмы.

Известен патент RU №2770869 (опубл. 22.04.2022), в котором описан способ
 25 прогнозирования риска развития синдрома задержки роста плода у женщин с отягощенным семейным анамнезом. Способ включает выделение ДНК из периферической венозной крови и анализ полиморфизма гена эпидермального фактора роста EGF, высокий риск развития синдрома задержки роста плода у беременных с отягощенным семейным анамнезом определяется при выявлении аллеля G полиморфного
 30 локуса rs4444903 гена EGF.

Задачей настоящего изобретения является расширение арсенала способов диагностики, а именно создание способа прогнозирования роста новорожденных с использованием данных о генетическом полиморфизме матерей на основе данных о полиморфных вариантах rs1801394 MTRR - rs1805087 MTR - rs699517 TIMS - rs17577
 35 MMP 9.

Технический результат использования изобретения - получение критериев оценки роста новорожденных с использованием данных о генетическом полиморфизме матерей, уроженок Центрально - Черноземного региона РФ, на основе данных о полиморфных локусах rs1801394 MTRR - rs1805087 MTR - rs699517 TIMS - rs17577 MMP 9, включающий:

- 40 - выделение ДНК из периферической венозной крови;
- анализ полиморфных локусов rs1801394 MTRR - rs1805087 MTR - rs699517 TIMS - rs17577 MMP 9;
- прогнозирование высокого риска рождения детей с низким ростом с использованием данных о генетическом полиморфизме матерей при выявлении комбинации генотипов
 45 у матери rs1801394 MTRR GG - rs1805087 MTR AA- rs699517 TIMS CC - rs17577 MMP 9 AA.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогнозирования высокого риска рождения детей с низким

ростом на основе данных о комбинации генотипов матери rs1801394 MTRR GG - rs1805087 MTR AA- rs699517 TMS CC - rs17577 MMP 9 AA.

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 25мл лизирующего буфера, содержащего 320мМсахарозы, 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. После лиофилизации полученную ДНК растворяют в бидистиллированной, деионизованной воде и хранят при -200С.

Анализ полиморфных локусов rs1801394 MTRR - rs1805087 MTR - rs699517 TMS - rs17577 MMP 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 «Синтол» (Москва)).

Амплификация геномной ДНК производилась в реакционной смеси, суммарным объемом 10 мкл, включающей смесь для ПЦР rs1801394 MTRR или rs1805087 MTR или rs699517 TMS или rs17577 MMP 9 - 4 мкл, Taq-полимеразу - 2 мкл, исследуемый образец (~30 нг ДНК/мкл) - 1 мкл, деионизованная вода - 3мкл.

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

Изобретение характеризуется фигурами:

Фигура 1 - Визуализация дискриминации генотипов rs1801394 MTRR+66>G (● - AA, ■ - GG, ▲ - AG, ■ - отриц. контр.);

Фигура 2 - Визуализация дискриминации генотипов rs1805087 MTR 2756 A>G (● -GG, ■ -AA, ▲ - AG, ■ - отриц. контр.);

Фигура 3 - Визуализация дискриминации генотипов rs699517 TYMS 1053 C>T (● - ТТ, ■ - СС, ▲ -СТ, ■ - отриц. контр.);

Фигура 4 - Визуализация дискриминации генотипов rs17577 MMP-9 (● -GG, ■ -AA, ▲ - GA, ■ - отриц. контр.).

Для изучения SNP×SNP взаимодействий, ассоциированных с весом и ростом новорожденного, использовалась модификация метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) - MB-MDR [Mbmdr: an R package for exploring gene-gene interactions associated with binary or quantitative traits / M. L. Calle, V. Urrea, N. Malats, K. van Steen // Bioinformatics. - 2010. - Vol. 26, № 17. - P. 2198-2199.]. Для кодирования генотипов SNPs применялась кодоминантная схема [Lower-order effects adjustment in quantitative traits model-based multifactor dimensionality reduction / J. J. Mahachie, T. Cattaert, F. Van Lishout [et al.]. - DOI: 10.1371/journal.pone.0029594 // PLoS One. - 2012. - Vol. 7, № 1. - Art. e29594. - URL: https://

journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0029594]. В работе рассматривались наиболее значимые (имеют максимальные статистики Вальда) модели SNP×SNP взаимодействий (в среднем по 2-3 модели 2-х, 3-х и 4-х локусных взаимодействий).
 5 Коррекция на множественные сравнения выполнялась пермутационными процедурами (проводилось не менее 1000 пермутаций). При $p_{perm} < 0,01$ результаты считались статистически значимыми. Выполнение MB-MDR и пермутационного теста проводилось в одноименной программе (версия 2.6) в среде R.

SNPs, показавшие значимые ассоциации в изучаемыми фенотипами (самостоятельные эффекты, в составе SNP×SNP взаимодействий), визуализировались методом MDR (виде графа и дендрограммы), имплементированном в одноименной программе (версия 3.0.2) (доступ-<http://www.multifactorialdimensionalityreduction.org/>).

Возможность использования предложенного способа для оценки прогнозирования роста новорожденных с использованием данных о генетическом полиморфизме матерей подтверждает анализ результатов наблюдений 694 матерей и их новорожденных
 15 (использовались трансформированные значения веса и роста новорожденного).

При формировании выборки были определены критерии исключения: наличие патологии матки (аномалии развития внутренних половых органов, фибромиома матки), некоторые осложнения беременности (аномалии расположения и прикрепления плаценты, изосенсибилизация по резус фактору), а также плодовые причины
 20 (генетические болезни, врожденные пороки развития), наличие многоплодной беременности. Диагностика задержки роста плода (ЗРП) проводилась врачами акушерами-гинекологами Перинатального Центра Белгородской областной клинической больницы согласно общепринятых стандартов. Степень ЗРП была подтверждена результатами измерений роста и веса новорожденного. Также учитывались результаты
 25 гистологического исследования последа после родоразрешения.

По каждой беременной, включенной в исследование, собирались медико-биологические, клиничко-anamnestические, клинические данные, материалы клиничко-лабораторного и клиничко-инструментального обследования. Все беременные дали информированное согласие на включение в исследование. Работа выполнялась под контролем этической комиссии медицинского института НИУ «БелГУ» (протокол №39 от 22 мая 2014 года).

При расчете частот аллелей и анализе их ассоциаций у индивидуумов установлена связь с формированием низкого роста новорожденного, включающий полиморфные варианты rs1801394 MTRR - rs1805087 MTR - rs699517 TIMS - rs17577 MMP 9. Комбинация
 35 генотипов у матери rs1801394 MTRR GG - rs1805087 MTR AA- rs699517 TIMS CC - rs17577 MMP 9 AA, ассоциирована с низким ростом новорожденного ($\beta = -0,924$, $p = 0,024$).

В качестве примеров конкретного применения разработанного способа приведено обследование русских пациенток, уроженок Центрально-Черноземного региона РФ и не являющихся родственницами между собой: проведено генетическое исследование
 40 по полиморфным локусам rs1801394 MTRR - rs1805087 MTR - rs699517 TIMS - rs17577 MMP 9.

1. У женщины В., русской национальности, уроженки Центрально-Черноземного региона РФ, на ранних сроках беременности была взята венозная кровь, при анализе вовлеченности полиморфных вариантов rs1801394 MTRR - rs1805087 MTR - rs699517
 45 TIMS - rs17577 MMP 9 была выявлена комбинация генотипов у матери rs1801394 MTRR GG - rs1805087 MTR AA- rs699517 TIMS CC - rs17577 MMP 9 AA, что позволило отнести ее в группу беременных с высоким риском рождения детей с низким ростом. Дальнейшее наблюдение за данной пациенткой показало, что рост новорожденного, родившегося

на сроке 38 недель, составил 45 см.

2. У женщины Ж., при прегравидарной подготовке, была взята венозная кровь, при анализе вовлеченности полиморфных вариантов rs1801394 MTRR - rs1805087 MTR - rs699517 TIMS - rs17577 MMP 9 была выявлена комбинации генотипов у матери rs1801394 MTRR AA - rs1805087 MTR GG- rs699517 TIMS TT - rs17577 MMP 9 AA, что позволило отнести ее в группу беременных с низким риском рождения детей с низким ростом. Дальнейшее наблюдение за данной пациенткой показало, что рост новорожденного, родившегося на сроке 39 недель, составил 52 см.

3. У беременной Б., русской национальности, уроженки Центрально-Черноземного региона РФ, на ранних сроках беременности была взята венозная кровь, при анализе вовлеченности полиморфных вариантов rs1801394 MTRR - rs1805087 MTR - rs699517 TIMS - rs17577 MMP 9 была выявлена комбинации генотипов у матери rs1801394 MTRR GG - rs1805087 MTR AA- rs699517 TIMS CC - rs17577 MMP 9 AA, что позволило отнести ее в группу беременных с высоким риском рождения детей с низким ростом. Дальнейшее наблюдение за данной пациенткой показало, что рост новорожденного, родившегося на сроке 38 недель, составил 45 см.

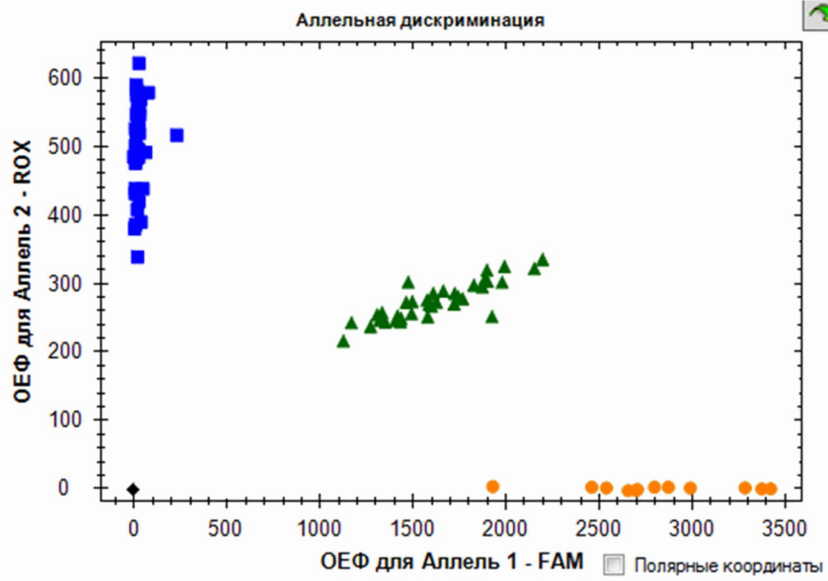
4. У женщины И., русской национальности, уроженки Центрально-Черноземного региона РФ, при прегравидарной подготовке была взята венозная кровь. При анализе вовлеченности полиморфных вариантов rs1801394 MTRR - rs1805087 MTR - rs699517 TIMS - rs17577 MMP 9 была выявлена комбинации генотипов у матери rs1801394 MTRR AG - rs1805087 MTR AA- rs699517 TIMS CT - rs17577 MMP 9 GA, что позволило отнести ее в группу беременных с низким риском рождения детей с низким ростом. Дальнейшее наблюдение за данной пациенткой показало, что рост новорожденного, родившегося на сроке 40-41 неделя, составил 51 см.

Применение данного способа позволит формировать среди женщин при прегравидарной подготовке и на ранних сроках беременности группы риска и своевременно реализовывать в этих группах необходимые лечебно-профилактические мероприятия по предупреждению развития задержки роста плода, что позволит улучшить перинатальные исходы.

(57) Формула изобретения

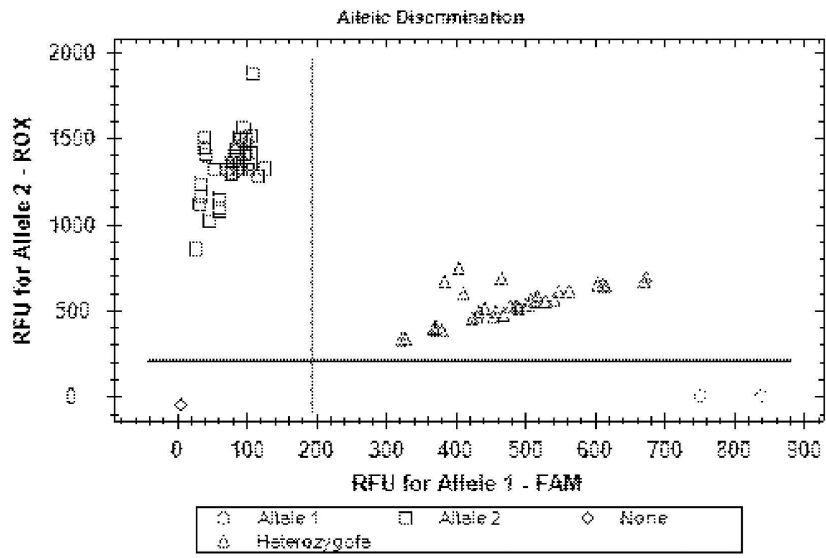
Способ прогнозирования роста новорожденных с использованием данных о генетическом полиморфизме матерей русской национальности, являющихся уроженками Центрально-Черноземного региона РФ, включающий выделение ДНК из периферической венозной крови, анализ полиморфных локусов rs1801394 MTRR - rs1805087 MTR - rs699517 TIMS - rs17577 MMP 9, прогнозируют высокий риск рождения детей с низким ростом при выявлении комбинации генотипов у матери rs1801394 MTRR GG - rs1805087 MTR AA-rs699517 TIMS CC - rs17577 MMP 9 AA.

1

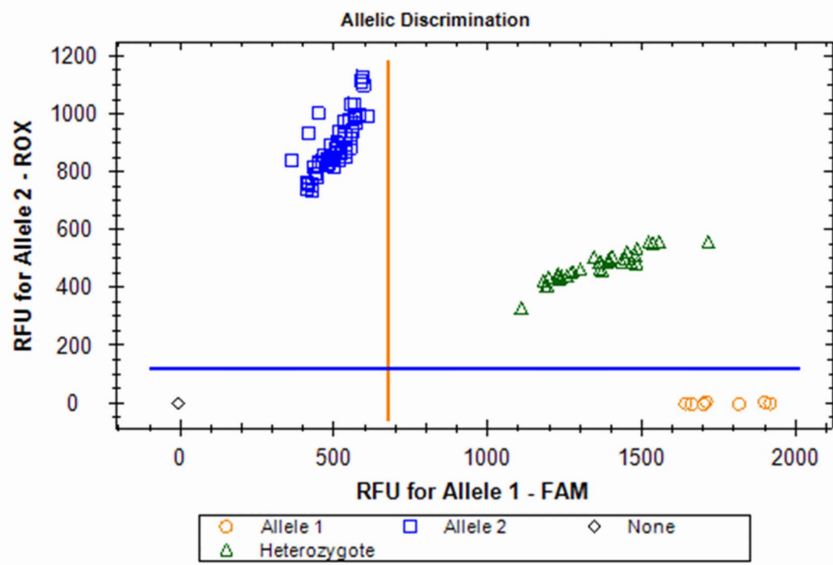


Фиг. 1

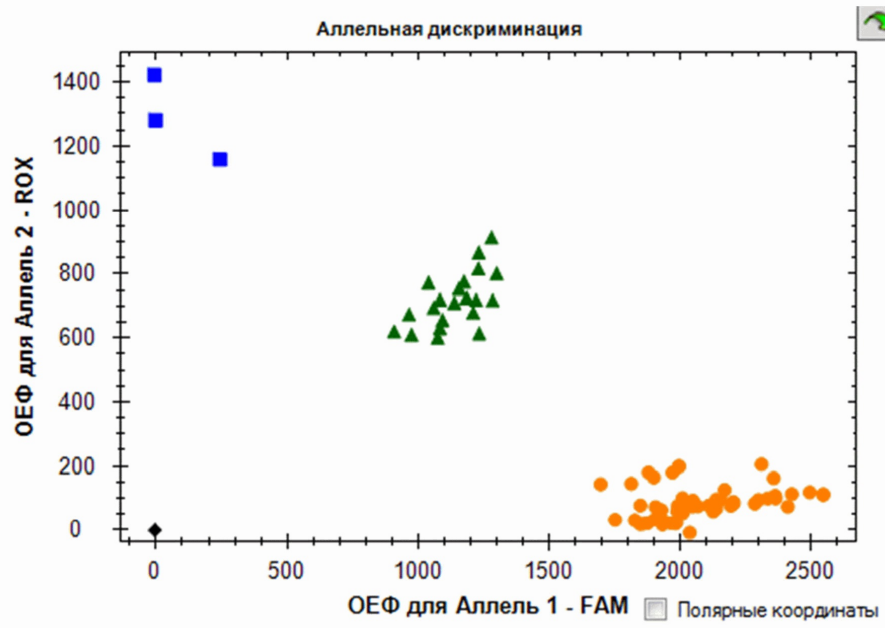
2



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4