



(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: 2022104105, 17.02.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.02.2022

Дата регистрации:
20.12.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.02.2022

(45) Опубликовано: 20.12.2022 Бюл. № 35

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. и др.
Гендерные особенности ассоциаций
полиморфизма генов матриксных
металлопротеиназ с развитием язвенной
болезни у населения Центрального
Черноземья России. Генетика. 2021; 57(10):
1185-1193. Принята к публикации 11.02.2021.
МИНЯЙЛО О.Н. Распределение аллелей и
гапоблочная (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования риска развития язвенной болезни у женщин по генетическим данным

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к медицинской диагностике, и может быть использовано для прогнозирования риска развития язвенной болезни у неродственных русских женщин по генетическим данным, уроженок Центрально-Черноземного региона РФ. Осуществляют забор венозной крови, выделение ДНК, анализ полиморфных локусов rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577 гена MMP-9. При выявлении гаплотипа AAGG полиморфных

локусов rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577 гена MMP-9 прогнозируют низкий риск развития язвенной болезни у женщин. Способ обеспечивает получение новых критериев оценки риска развития язвенной болезни у женщин русской национальности, уроженок Центрально-Черноземного региона РФ, на основе данных о полиморфных локусах rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577 гена MMP-9. 4 ил., 4 пр.

(56) (продолжение):

структура полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ у больных *H.pylori*-негативной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;

R U 2 7 8 6 3 1 4 C 1

R U 2 7 8 6 3 1 4 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: **2022104105, 17.02.2022**

(24) Effective date for property rights:
17.02.2022

Registration date:
20.12.2022

Priority:

(22) Date of filing: **17.02.2022**

(45) Date of publication: **20.12.2022 Bull. № 35**

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) **A METHOD FOR PREDICTING THE RISK OF DEVELOPING PEPTIC ULCER DISEASE IN WOMEN BASED ON GENETIC DATA**

(57) Abstract:

FIELD: health care.

SUBSTANCE: invention relates to health care, namely to medical diagnostics, and can be used to predict the risk of peptic ulcer in unrelated Russian women according to genetic data, natives of the Central Black Earth region of the Russian Federation. Venous blood sampling, DNA isolation, analysis of polymorphic loci rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577 of the MMR-9 gene are carried out. When the AAGG haplotype of polymorphic loci rs17576-rs3787268-

rs2250889-rs17577 of the MMR-9 gene is detected, a low risk of developing peptic ulcer disease in women is predicted.

EFFECT: method disclosed in the present invention provides new criteria for assessing the risk of peptic ulcer disease in women of Russian nationality, natives of the Central Black Earth region of the Russian Federation, based on data on polymorphic loci rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577 of the gene MMR-9.

1 cl, 4 dwg, 4 ex

RU 2 786 314 C1

RU 2 786 314 C1

Изобретение относится к области медицинской диагностики и предназначено для прогнозирования риска развития язвенной болезни у женщин.

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. Ärztebl. 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, А. Х. Нургалиева, Д. Д. Надыршина, Э. К. Хуснутдинова // Медицинская генетика. - 10 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 генов цитокинов и их рецепторов, ферментов пищеварения, белков теплового шока, 20 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 [et al.]. - DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154928. // Cytokine. - 2020. - Vol. 126. - Art. 154928. - URL: 25 <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 подавляющее большинство этих исследований выполнено зарубежными учеными, тогда 30 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 народонаселения, так и разным дизайном исследований.

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

В Российской Федерации исследования вовлеченности гена ММП-9 в формирование предрасположенности к ЯБ у женщин единичны, а данные о роли генетических 40 вариантов rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577 гена в развитии ЯБ отсутствуют.

Для оценки сложившейся патентной ситуации был выполнен поиск по охраняемым документам за период с 1990 по 2021 гг. Анализ документов производился по 45 направлению: способ прогнозирования риска язвенной болезни у женщин на 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 ЯБ у женщин на основе

данных о полиморфных локусах rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577 гена MMP-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 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 B дискриминантных функций для больных, $D2$ - сумма показателей, умноженных на коэффициент A дискриминантных функций для здоровых, при этом значения коэффициентов A и B 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 и половую специфичность.

Известен способ оценки риска развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у хакасов на основе генетического анализа (патент RU №2563828, опубликован 20.09.2015), который 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.

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 и половую принадлежность.

Задачей настоящего исследования является расширение арсенала методов диагностики, а именно создание способа прогнозирования риска развития ЯБ у женщин на основе данных о полиморфных локусах rs17576- rs3787268-rs2250889-rs17577 гена MMP-9.

Технический результат использования изобретения - получение критериев оценки риска развития ЯБ у женщин русской национальности, уроженок Центрально - Черноземного региона РФ, на основе данных о полиморфных локусах rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577 гена MMP-9, включающий:

- забор венозной крови;
- выделение ДНК из периферической венозной крови;
- анализ полиморфизмов rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577 гена MMP-9;
- прогнозирование низкого риска развития ЯБ у женщин при выявлении гаплотипа AAGG полиморфных локусов rs17576-rs3787268- rs2250889-rs17577 гена MMP-9.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогноза развития ЯБ у женщин на основе данных о гаплотипе AAGG полиморфных локусов rs17576- rs3787268-rs2250889-rs17577 гена MMP-9.

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 MgCl₂, 10мМ трис-HCl (pH=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 (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°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 rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577 гена ММР-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)).

Амплификация геномной ДНК производилась в реакционной смеси, суммарным объемом 10 мкл, включающей смесь для ПЦР ММР-9 - 4 мкл, Таq-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:

Фигура 1 - Дискриминации аллелей методом детекции ТаqMan зондов по данным величин ОЕФ (относительные единицы флуоресценции) каждого зонда на амплификаторе CFX96 с детектирующей системой в режиме реального времени полиморфизма rs17576 ММР-9 (● - АА, ■ - GG, ▲ - AG, ■ - отриц. контр.)

Фигура 2 - Дискриминации аллелей методом детекции ТаqMan зондов по данным величин ОЕФ (относительные единицы флуоресценции) каждого зонда на амплификаторе CFX96 с детектирующей системой в режиме реального времени полиморфизма rs3787268 ММР-9 (● - АА, ■ - GG, ▲ - GA, ■ - отриц. контр.)

Фигура 3 - Дискриминации аллелей методом детекции ТаqMan зондов по данным величин ОЕФ (относительные единицы флуоресценции) каждого зонда на амплификаторе CFX96 с детектирующей системой в режиме реального времени полиморфизма rs2250889 ММР-9 (● - СС, ■ - GG, ▲ - CG, ■ - отриц. контр.)

Фигура 4 - Дискриминации аллелей методом детекции ТаqMan зондов по данным величин ОЕФ (относительные единицы флуоресценции) каждого зонда на амплификаторе CFX96 с детектирующей системой в режиме реального времени полиморфизма rs17577 ММР-9 (● - АА, ■ - GG, ▲ - GA, ■ - отриц. контр.)

Определение частот гаплотипов и анализ ассоциаций гаплотипов с развитием ЯБ у женщин проводились 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 $p_{\text{perm}} < 0,05$.

Возможность использования предложенного способа для оценки прогнозирования риска развития ЯБ у женщин подтверждает анализ результатов наблюдений 441 пациенток, из них 211 больных с язвенной болезнью и 230 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) женщины русской национальности, родившиеся в Центральном Черноземье России и проживающие в Белгородской области (Чурносоев 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), не имеющие родства между собой, добровольно согласившиеся на проведение исследования; 2) в группу больных включались пациентки с язвенной болезнью, после установления диагноза заболевания, подтвержденного с помощью клинических, клинико-инструментальных и клинико-лабораторных методов исследования. Диагноз язвенной болезни устанавливался на основании: анамнестических данных (характерные жалобы, собирався

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

10 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.

15 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 ЯБ у женщин гаплотипа AAGG полиморфных локусов rs17576- 20 rs3787268-rs2250889-rs17577 гена MMP-9. Гаплотип AAGG полиморфных локусов rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577 гена MMP-9 является протективным фактором риска развития ЯБ у пациенток ($OR=0,12$ $p_{perm}=0,031$).

В качестве примеров конкретного применения разработанного способа приведено обследование русских женщин, уроженок Центрально-Черноземного региона РФ и не являющихся родственницами между собой: проведено генетическое исследование по 25 локусам rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577 гена MMP-9.

У пациентки А. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип AAGG полиморфных локусов rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577 гена MMP-9, что позволило отнести пациентку в группу женщин с низким риском развития ЯБ. При дальнейшем наблюдении диагноз язвенной болезни у пациентки А. 30 не подтвердился.

У пациентки О. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип AACA полиморфных локусов rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577 гена MMP-9, что позволило отнести пациента в группу пациенток с повышенным 35 риском развития ЯБ. Дальнейшее наблюдение подтвердило диагноз язвенной болезни у пациентки О.

У пациентки С. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип AACG полиморфных локусов rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577 гена MMP-9, что позволило отнести пациентку в группу больных с повышенным риском развития ЯБ. Дальнейшее наблюдение подтвердило диагноз язвенной болезни у 40 пациентки.

У пациентки И. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров был выявлен гаплотип GGCG полиморфных локусов rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577 гена MMP-9, что позволило отнести пациентку в группу индивидуумов с повышенным 45 риском развития ЯБ. При дальнейшем наблюдении диагноз язвенной болезни у пациентки И. 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 развития ЯБ.

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования риска развития язвенной болезни у неродственных русских женщин по генетическим данным, уроженок Центрально-Черноземного региона РФ, включающий забор венозной крови, выделение ДНК из периферической венозной крови, анализ полиморфных локусов rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577 гена MMP-9 и прогнозирование низкого риска развития язвенной болезни у женщин при выявлении гаплотипа AAGG полиморфных локусов rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577 гена MMP-9.

10

15

20

25

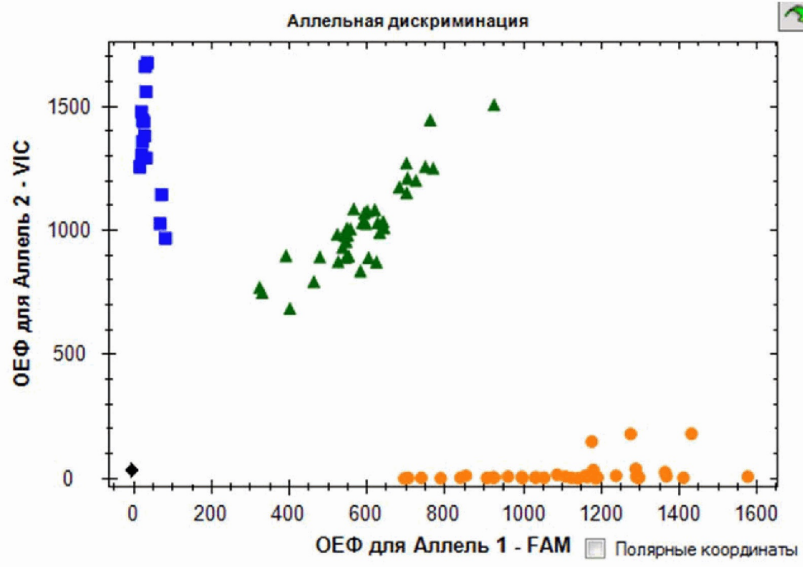
30

35

40

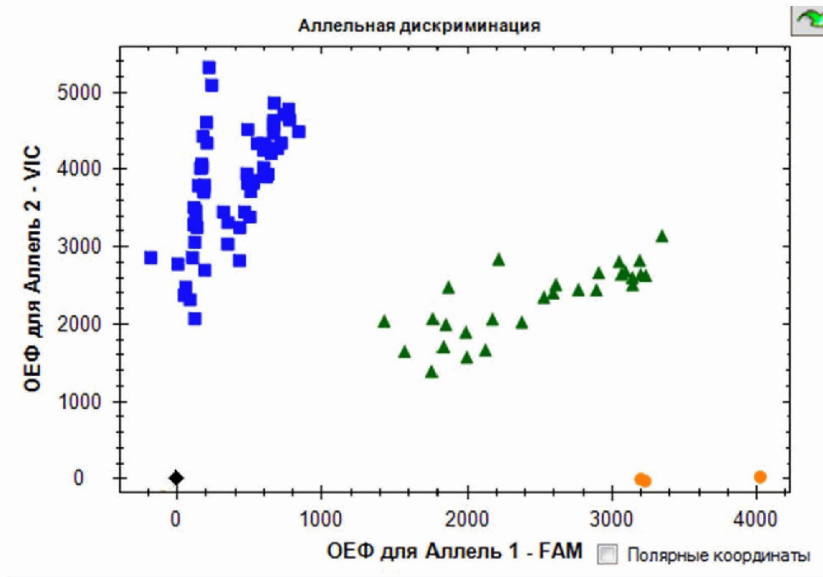
45

1

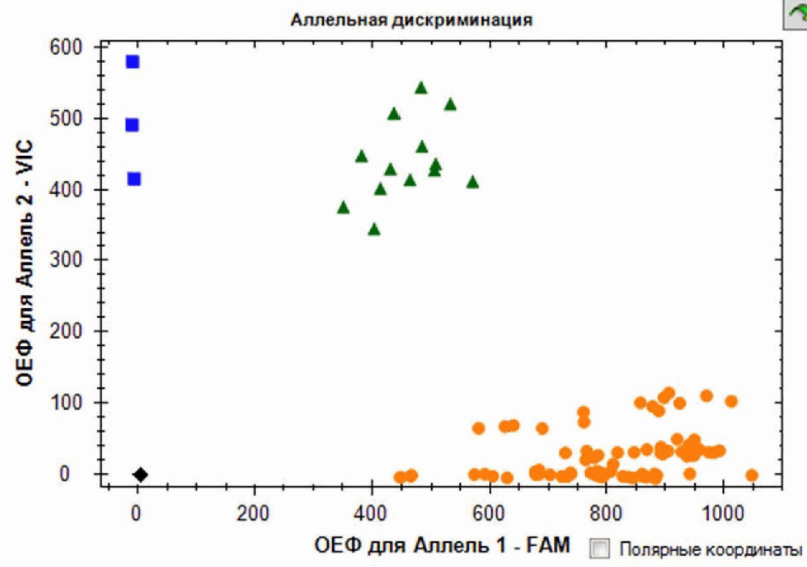


Фигура 1

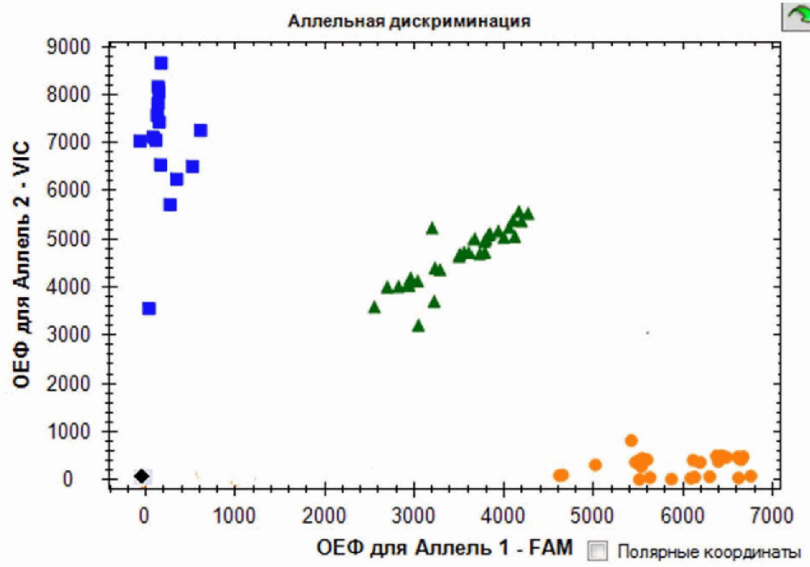
2



Фигура 2



Фигура 3



Фигура 4