



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(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 (2023.08); C12Q 1/6806 (2023.08); C12Q 1/6827 (2023.08); C12Q 1/686 (2023.08); C12Q 1/6876 (2023.08); C12Q 1/6883 (2023.08)

(21)(22) Заявка: 2023116971, 28.06.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
28.06.2023Дата регистрации:  
19.12.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 28.06.2023

(45) Опубликовано: 19.12.2023 Бюл. № 35

Адрес для переписки:

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, НИУ  
"БелГУ", Крылова Анна Сергеевна

(72) Автор(ы):

Иванова Татьяна Анатольевна (RU),  
Чурносов Михаил Иванович (RU),  
Елыкова Анна Владимировна (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 2679401 C1, 08.02.2019. RU

2580310 C1, 10.04.2016. RU 2703559 C1,

21.10.2019. АБРАМОВА М.Ю.

Эпигенетические эффекты полиморфизма  
генов-кандидатов, ассоциированных с  
развитием артериальной гипертензии, по  
данным полногеномных исследований.

Медицинская генетика. 2020; 19(5): 62-63.

CHURNOSOV M. et al. Polymorphisms of  
hypertension susceptibility (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования риска развития гипертонической болезни на основе данных о межгенных взаимодействиях

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к кардиологии, биотехнологии и медицинской генетике, и может быть использовано для прогнозирования риска развития гипертонической болезни у индивидуумов русской национальности, являющихся уроженцами Центрального Черноземья РФ и не имеющих родства между собой. Осуществляют забор периферической венозной крови, выделение ДНК и анализ полиморфных локусов PLCE1, CERS5, BAG6 и RGL3. При выявлении комбинации

генотипов rs932764 GG PLCE1 × rs7302981 GA CERS5 × rs805303 GG BAG6 × rs167479 TG RGL3 прогнозируют высокий риск развития гипертонической болезни. Способ обеспечивает получение новых критериев оценки риска развития гипертонической болезни у индивидуумов русской национальности, являющихся уроженцами Центрального Черноземья РФ и не имеющих родства между собой, на основе данных о комбинации генотипов генов PLCE1, CERS5, BAG6 и RGL3. 4 пр.

(56) (продолжение):

genes as a risk factors of preeclampsia in the Caucasian population of central Russia. *Placenta*. 2022 Nov; 129: 51-61. Epub 2022 Sep 20.

R U 2 8 0 9 9 1 1 C 1

R U 2 8 0 9 9 1 1 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(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* (2023.08); *C12Q 1/6806* (2023.08); *C12Q 1/6827* (2023.08); *C12Q 1/686* (2023.08); *C12Q 1/6876* (2023.08); *C12Q 1/6883* (2023.08)

(21)(22) Application: **2023116971, 28.06.2023**

(24) Effective date for property rights:  
**28.06.2023**

Registration date:  
**19.12.2023**

Priority:

(22) Date of filing: **28.06.2023**

(45) Date of publication: **19.12.2023** Bull. № 35

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

(72) Inventor(s):

**Ivanova Tatiana Anatolevna (RU),  
Churnosov Mikhail Ivanovich (RU),  
Elykova Anna Vladimirovna (RU),  
Abramova Mariia Iurevna (RU),  
Ponomarenko Irina Vasilevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

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

(54) **METHOD OF PREDICTING RISK OF DEVELOPING HYPERTENSION BASED ON DATA ON INTERGENIC INTERACTIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; cardiology; biotechnology; medical genetics.

SUBSTANCE: invention can be used to predict the risk of developing hypertension in individuals of Russian nationality who are natives of the Central Black Earth Region of the Russian Federation and are not relatives to each other. Peripheral venous blood is collected, DNA is isolated, and polymorphic loci PLCE1, CERS5, BAG6, and RGL3 are analyzed. When identifying a combination of genotypes rs932764 GG PLCE1 × rs7302981 GA CERS5 × rs805303 GG BAG6

× rs167479 TG RGL3 a high risk of developing hypertension is predicted.

EFFECT: method provides new criteria for assessing the risk of developing hypertension in individuals of Russian nationality who are natives of the Central Black Earth Region of the Russian Federation and are not relatives to each other, based on data on the combination of genotypes of the PLCE1, CERS5, BAG6 and RGL3 genes.

1 cl, 4 ex

**RU 2 809 911 C1**

**RU 2 809 911 C1**

Изобретение относится к области медицины, а именно кардиологии, к биотехнологии, медицинской генетике, и может быть использовано для прогнозирования риска развития гипертонической болезни.

5 Гипертоническая болезнь (ГБ, эссенциальная гипертензия) – это хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является артериальная гипертензия, не ассоциированная с патологическими процессами, при которых  
повышение артериального давления (АД) обусловлено известными причинами [Диагностика и лечение артериальной гипертензии [Текст]: рос. рекомендации (четвертый  
пересмотр) / Рос. мед. о-во по артериальной гипертензии, Всерос. науч. о-во кардиологов;  
10 Е.И. Чазова, Л.Г. Ратова, С.А. Бойцов [и др.]. – Москва, 2010. – 34 с.]. Диагноз ГБ устанавливается при среднем значении двух и более последовательных измерений систолического АД  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолического АД  $\geq 90$  мм рт.ст. [Чазова, И.Е. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова // Кардиологический вестник. – 2015. – № 1. – С. 3-30].  
15 В отличие от вторичных (симптоматических) гипертензий гипертоническая болезнь характеризуется длительным течением, непостоянством величины АД, стадийностью развития, хорошим эффектом гипотензивной терапии [Маколкин, В. И. Внутренние болезни [Текст]: учебник для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по спец. 060101.65 «Лечебное дело» / В. И. Маколкин, С. И. Овчаренко, В. А. Сулимов. – 6-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 764 с.].  
20

По некоторым оценкам, к 2025 г. число больных ГБ достигнет 1,56 млрд [Taljaard, M. et al. Cardiovascular disease population risk tool (CVDPoRT): predictive algorithm for assessing CVD risk in the community setting. *BMJ Open*. 4, 213–219 (2014).]. Ежегодно во всем мире регистрируется более 9,4 млн случаев смерти в результате осложнений ГБ, таких как  
25 инсульт, инфаркт миокарда, почечная недостаточность и др. [Tocci, G. et al. Therapeutic approach to hypertension urgencies and emergencies during acute coronary syndrome. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 25, 253–259].

Этиология и патогенез гипертонической болезни активно изучаются как российскими, так и зарубежными исследователями. Известными факторами риска развития ГБ  
30 являются возраст, половая принадлежность, высокий уровень потребления соли, дислипидемия, абдоминальное ожирение, вредные привычки, частые стрессовые ситуации, низкая физическая активность, а также генетические факторы [Lee HA, Park H. Diet-Related Risk Factors for Incident Hypertension During an 11-Year Follow-Up: The Korean Genome Epidemiology Study. *Nutrients*. 2018;10(8):1077. Published 2018 Aug 13. doi:10.3390/nu10081077].  
35

Изучению молекулярно-генетических основ гипертонической болезни на основе анализа ассоциаций однонуклеотидного полиморфизма отдельных генов-кандидатов (или групп генов-кандидатов) с развитием заболевания посвящено значительное количество работ как зарубежных, так и отечественных ученых. При этом следует  
40 отметить, что полученные данные неоднозначны, нередко противоречивы и имеют низкую воспроизводимость. Это определяет необходимость продолжения исследований молекулярно-генетических основ гипертонической болезни с использованием новых подходов, активно развивающихся в настоящее время системой генетики и сетевой медицины.

45 В ходе исследований были специально отобраны полиморфные локусы генов-кандидатов, связанные с развитием гипертонической болезни по данным полногеномных исследований (Churnosov M, Abramova M, Reshetnikov E, et al. Polymorphisms of hypertension susceptibility genes as a risk factors of preeclampsia in the Caucasian population of central Russia.

Placenta. 2022;129:51-61. doi:10.1016/j.placenta.2022.09.010). В основу отбора полиморфных локусов для данной работы были положены следующие критерии: статистически значимые при уровне  $p \leq 5 \times 10^{-8}$  связи с ГБ (или; встречаемость редкого аллеля 0,05 и более; наличие функциональных эффектов (связь с эпигенетическими характеристиками, транскрипцией генов согласно базе данных HaploReg, версия программы 4.1).

В Российской Федерации исследования вовлеченности данных о полиморфных локусах генов PLCE1, CERS5, BAG6 и RGL3 в формировании предрасположенности к гипертонической болезни единичны и фрагментарны, а данные о роли комбинации генотипов генов rs932764 гена PLCE1, rs7302981 гена CERS5, rs805303 гена BAG6, rs167479 гена RGL3 в развитии гипертонической болезни отсутствуют.

Для оценки сложившейся патентной ситуации был выполнен поиск по охраняемым документам за период с 1990 по 2023 гг. Анализ документов производился по направлению: способ прогнозирования риска развития гипертонической болезни в зависимости от данных о полиморфных локусах PLCE1, CERS5, BAG6 и RGL3. Источник информации: сайт Федерального института промышленной собственности <http://fips.ru>.

В изученной научно-медицинской и доступной патентной литературе авторами не было обнаружено способа прогнозирования риска развития гипертонической болезни на основе данных о SNP × SNP взаимодействиях и на основе данных о комбинации генотипов генов PLCE1, CERS5, BAG6 и RGL3.

Из области техники известен «Способ прогнозирования возникновения гипертонической болезни» по патенту РФ № 2257139 от 27.07.2005 г. Данный способ позволяет прогнозировать гипертоническую болезнь, основываясь на оценке показателей гемодинамики в ответ на нагрузочную пробу, в качестве которой используется задержка пациентом дыхания после глубокого вдоха. Недостаток указанного способа заключается в том, что не рассматриваются сочетания полиморфных локусов генов-кандидатов с риском развития гипертонической болезни.

Известен «Способ прогнозирования риска развития артериальной гипертензии» по патенту РФ №2505814 от 14.08.2012. Способ включает учет возраста, группы крови систем резус и MN, наличия или отсутствия курения, ожирения, гиперхолестеринемии, злоупотребление солью, массы тела по индексу Кетле, отношения окружности талии к окружности бедер, лабораторные показатели, социальные факторы и вычисление прогностических коэффициентов в баллах, по которым судят о риске развития заболевания. Однако данный способ не является достаточно информативным, так как не включает генетические маркеры и применим только для коренных жителей Республики Алтай (тубаларов).

За прототип выбран патент № 2624480 (Опубликовано: 04.07.2017) на изобретение «Способ прогнозирования риска развития эссенциальной гипертензии на основе комбинаций генов матриксных металлопротеиназ». Данный способ включает забор периферической венозной крови, выделение ДНК из периферической венозной крови индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрального Черноземья, анализ полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ и прогнозирование высокого риска развития эссенциальной гипертензии при выявлении сочетания генотипа AA rs1320632 MMP-8 и аллеля С rs11225395 MMP-8.

Недостатком прототипа является ограниченность его применения, т.к. используется только анализ полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ.

Задачей настоящего исследования является расширение арсенала методов диагностики, а именно создание способа прогнозирования риска развития гипертонической болезни на основе данных о комбинации генотипов генов PLCE1,

CERS5, BAG6 и RGL3.

Технический результат изобретения – получение критериев оценки риска развития гипертонической болезни у женщин русской национальности, являющихся уроженками Центрального Черноземья РФ и не имеющих родства между собой, на основе данных

о комбинации генотипов генов PLCE1, CERS5, BAG6 и RGL3, включающий:

- забор периферической венозной крови;
- выделение ДНК из периферической венозной крови;
- анализ полиморфных локусов rs932764 гена PLCE1, rs7302981 гена CERS5, rs805303 гена BAG6, rs167479 гена RGL3;

- прогнозирование высокого риска развития гипертонической болезни при выявлении комбинации генотипов rs932764 GG PLCE1 × rs7302981 GA CERS5 × rs805303 GG BAG6 × rs167479 TG RGL3.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогноза развития гипертонической болезни на основе данных

о комбинации генотипов rs932764 GG PLCE1 × rs7302981 GA CERS5 × rs805303 GG BAG6 × rs167479 TG RGL3.

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 320 мМ сахарозы, 1% тритон X-100, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10 мМ трис-НСl (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 мл 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 локусов rs932764 гена PLCE1, rs7302981 гена CERS5, rs805303 гена BAG6, rs167479 гена RGL3 осуществлялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклере CFX-96 Real-Time System (Bio-Rad) с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров и зондов.

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

Метод MDR в его модификации 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] применялся для изучения интерлокусных взаимодействий, ассоциированных с гипертонической болезнью.

Рассматривались двух-, трех-, четырех-, пяти- и шестилокусные модели. Расчеты проводили с ковариатами в программе MB-MDR (версия 2.6) в программной среде R. Наиболее значимые модели интерлокусных взаимодействий, связанных с гипертонической болезнью, отбирались на основе поправки Бонферрони (при этом

рассматривалось число возможных комбинаций изучаемых SNPs генов PLCE1, CERS5, BAG6 и RGL3 при 2-, 3-, 4-, 5- и 6-локусных моделях). В дальнейший анализ (валидация моделей с помощью пермутационного теста) включались модели межлокусных взаимодействий, соответствующие следующим критериям: 2-х локусные модели –  $p < 1,78 \cdot 10^{-3}$  ( $< 0,05/28$ ), 3-х локусные модели –  $p < 8,92 \cdot 10^{-4}$  ( $< 0,05/56$ ), 4-х локусные модели –  $p < 7,14 \cdot 10^{-4}$  ( $< 0,05/70$ ), 5-ти локусные модели –  $p < 8,92 \cdot 10^{-4}$  ( $< 0,05/56$ ), 6-ти локусные модели –  $p < 1,78 \cdot 10^{-3}$  ( $< 0,05/28$ ). Для отобранных в соответствии с вышеуказанными критериями наиболее значимых моделей SNP×SNP взаимодействий, ассоциированных с гипертонической болезнью, выполнялся пермутационный тест (проводилось 1000 пермутаций). Статистически значимым считали  $p_{\text{perm}} \leq 0,001$ . Отдельные комбинации генотипов, связанные с риском развития гипертонической болезни определялись методом MB-MDR при  $p < 0,05$ .

Возможность использования предложенного способа для оценки прогнозирования риска развития гипертонической болезни подтверждает анализ результатов наблюдений 1405 пациентов, из которых 939 больные гипертонической болезнью (средний возраст – 58,08 лет, SD=8,91) и 466 контрольной группы (гипертоническая болезнь отсутствовала). Средний возраст контрольной группы составил 57,82 лет (SD=9,52) и был сопоставим с возрастными характеристиками исследуемых групп больных. Изучаемые группы включали индивидуумов русской национальности, являющихся уроженцами Центрального Черноземья РФ и не имеющих родства между собой. Выборки формировались в соответствии с критериями включения и исключения. Критерии включения в группу больных ГБ: 1. Наличие гипертонической болезни; 2. Русская национальность; 3. Уроженцы Центрально-Черноземного региона РФ. Критерии исключения: 1. Наличие симптоматических или вторичных гипертензий, печеночная недостаточность, почечная недостаточность; 2. Родство с лицами, включенными в исследование; 3. Отказ от участия в исследовании. Критерии включения в контрольную группу: 1. Русская национальность; 2. Уроженцы Центрально-Черноземного региона РФ; 3. Уровень систолического артериального давления  $< 140$  мм рт.ст. и диастолического АД  $< 90$  мм рт.ст. Критерии исключения: 1. Наличие у индивидуума метаболического синдрома, сердечно-сосудистых, аутоиммунных, онкологических заболеваний; 2. Родство с лицами, включенными в исследование; 3. Отказ от участия в исследовании.

Диагноз ГБ устанавливался в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов на основании результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования [Диагностика и лечение артериальной гипертензии [Текст]: рос. рекомендации (четвертый пересмотр) / Рос. мед. о-во по артериальной гипертонии, Всерос. науч. о-во кардиологов; Е.И. Чазова, Л.Г. Ратова, С.А. Бойцов [и др.]. – Москва, 2010. – 34 с.]. Общеклиническое, лабораторное, клинико-инструментальное обследование пациентов проводилось в неврологическом и кардиологическом отделениях областной клинической больницы Святителя Иоасафа г. Белгорода. В контрольную группу включались лица, проходившие профилактический осмотр в поликлинике областной клинической больницы Святителя Иоасафа г. Белгорода. Все пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия на использование полученных данных для научно-исследовательских целей. Протокол исследования одобрен этическим комитетом медицинского факультета Белгородского государственного национального исследовательского университета.

В группу больных включались индивидуумы с уровнем систолического артериального давления  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолического АД  $\geq 90$  мм рт.ст. Измерение показателей АД проводилось аускультативным методом по Короткову, результатом считали среднее значение трех последовательных измерений. При нахождении на стационарном лечении измерение уровня артериального давления осуществлялось ежедневно.

Для всех пациентов, включенных в исследование, заполнялась специальная анкета-опросник, разработанная профессором Полониковым А.В. (Курский государственный медицинский университет). Анкета включала анамнестические, лабораторные и инструментальные данные, сведения об образе жизни пациента, наличии у него профессиональных вредностей. Кроме того, в анкетах регистрировались данные о наличии у пациентов таких средовых факторов риска гипертонической болезни, как ожирение, высокий уровень употребления алкоголя, курение, особенности питания (в том числе, употребление жирной пищи, «солевой аппетит», регулярность употребления овощей и фруктов), подверженность стрессам и уровень физических нагрузок.

Все исследования проводились под контролем этического комитета медицинского факультета Белгородского государственного университета 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.

При изучении SNP  $\times$  SNP взаимодействий наиболее значимой четырехлокусной моделью, вовлеченную в формирование гипертонической болезни, является rs932764 гена PLCE1, rs7302981 гена CERS5, rs805303 гена BAG6, rs167479 гена RGL3 ( $p_{perm} \leq 0,001$ ).

С развитием заболевания наиболее значимая ассоциация выявлена для комбинации генотипов rs932764 GG PLCE1  $\times$  rs7302981 GA CERS5  $\times$  rs805303 GG BAG6  $\times$  rs167479 TG RGL3 ( $\beta = 1,31$ ,  $p = 0,046$ ), имеющей рисковую направленность.

В качестве примеров конкретного применения разработанного способа проведено генетическое обследование пациентов русской национальности, являющихся уроженцами Центрального Черноземья РФ и не имеющих родства между собой, проведено генетическое исследование по полиморфным локусам rs932764 гена PLCE1, rs7302981 гена CERS5, rs805303 гена BAG6, rs167479 гена RGL3.

У пациентки С. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных локусов rs932764 гена PLCE1, rs7302981 гена CERS5, rs805303 гена BAG6, rs167479 гена RGL3, была выявлена комбинация генотипов rs932764 GG PLCE1  $\times$  rs7302981 GA CERS5  $\times$  rs805303 GG BAG6  $\times$  rs167479 TG RGL3, что позволило отнести пациента в группу больных с повышенным риском развития гипертонической болезни. Дальнейшее наблюдение подтвердило диагноз гипертонической болезни у пациентки.

У пациента С. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных локусов rs932764 гена PLCE1, rs7302981 гена CERS5, rs805303 гена BAG6, rs167479 гена RGL3, была выявлена комбинация генотипов rs932764 AA PLCE1  $\times$  rs7302981 GG CERS5  $\times$  rs805303 GG BAG6  $\times$  rs167479 GG RGL3, что позволило отнести пациента в группу пациентов с низким риском развития гипертонической болезни. Дальнейшее наблюдение не подтвердило диагноз у пациента.

У пациента Ч. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных локусов rs932764 гена PLCE1, rs7302981 гена CERS5, rs805303 гена BAG6, rs167479 гена RGL3 была выявлена комбинация генотипов rs932764 GG PLCE1  $\times$  rs7302981 AA CERS5  $\times$  rs805303 GG BAG6



× rs167479 TT RGL3, что позволило отнести пациента в группу больных с низким риском развития гипертонической болезни. Дальнейшее наблюдение не подтвердило диагноз гипертонической болезни у пациента.

У пациентки П. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных локусов rs932764 гена PLCE1, rs7302981 гена CERS5, rs805303 гена BAG6, rs167479 гена RGL3 была выявлена комбинация генотипов rs932764 GG PLCE1 × rs7302981 GA CERS5 × rs805303 AA BAG6 × rs167479 GG RGL3, что позволило отнести пациентку в группу индивидуумов с низким риском развития гипертонической болезни. При дальнейшем наблюдении диагноз гипертонической болезни у пациентки П. не подтвердился.

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

#### (57) Формула изобретения

Способ прогнозирования риска развития гипертонической болезни у индивидуумов русской национальности, являющихся уроженцами Центрального Черноземья РФ и не имеющих родства между собой, включающий забор периферической венозной крови, выделение ДНК из периферической венозной крови, отличающийся тем, что производится анализ полиморфных локусов PLCE1, CERS5, BAG6 и RGL3, и выявление комбинации генотипов rs932764 GG PLCE1 × rs7302981 GA CERS5 × rs805303 GG BAG6 × rs167479 TG RGL3 прогнозирует высокий риск развития гипертонической болезни.