



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 33/582 (2018.05); G01N 2800/50 (2018.05); G01N 2800/52 (2018.05); C12Q 1/6804 (2018.05); C12Q 1/6827 (2018.05); C12Q 1/6844 (2018.05); C12Q 1/6858 (2018.05); C12Q 1/686 (2018.05); C12Q 2531/113 (2018.05); C12Q 2561/101 (2018.05); C12Q 2561/113 (2018.05); C12Q 2600/118 (2018.05); C12Q 2600/156 (2018.05)

(21)(22) Заявка: 2017143350, 12.12.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.12.2017Дата регистрации:
17.08.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 12.12.2017

(45) Опубликовано: 17.08.2018 Бюл. № 23

Адрес для переписки:

308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.
Победы, 85, НИУ "БелГУ, Токтаревой Т.М.

(72) Автор(ы):

Чурносов Михаил Иванович (RU),
Москаленко Мария Ивановна (RU),
Миланова Снежана Николовна (RU),
Пономаренко Ирина Васильевна (RU),
Полоников Алексей Валерьевич (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 2458144 C1, 10.08.2012. RU
2287158 C1, 10.11.2006. PAWLIK A. et al.
MMP1 and MMP3 gene polymorphisms in
patients with acute coronary syndromes.
IUBMB Life. 2017 Nov; 69(11): 850-855.

(54) Способ прогнозирования риска развития эссенциальной гипертензии у женщин на основе генетических факторов

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицинской диагностики и предназначено для прогнозирования риска развития эссенциальной гипертензии у женщин. Проводят анализ полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ MMP-1 и MMP-3 и прогнозируют высокий риск развития эссенциальной гипертензии у женщин при

выявлении сочетания генотипа 1G/1G по локусу rs1799750 MMP-1 и генотипа 6A/6A по локусу rs3025058 MMP-3. Изобретение обеспечивает получение новых критериев оценки риска развития эссенциальной гипертензии у женщин русской национальности, уроженок Центрального Черноземья. 3 ил., 3 пр.



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 (2018.05); G01N 2800/50 (2018.05); G01N 2800/52 (2018.05); C12Q 1/6804 (2018.05); C12Q 1/6827 (2018.05); C12Q 1/6844 (2018.05); C12Q 1/6858 (2018.05); C12Q 1/686 (2018.05); C12Q 2531/113 (2018.05); C12Q 2561/101 (2018.05); C12Q 2561/113 (2018.05); C12Q 2600/118 (2018.05); C12Q 2600/156 (2018.05)

(21)(22) Application: **2017143350, 12.12.2017**

(24) Effective date for property rights:
12.12.2017

Registration date:
17.08.2018

Priority:

(22) Date of filing: **12.12.2017**

(45) Date of publication: **17.08.2018 Bull. № 23**

Mail address:
**308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul. Pobedy,
85, NIU "BelGU, Toktarevoj T.M.**

(72) Inventor(s):

**Churnosov Mikhail Ivanovich (RU),
Moskalenko Mariya Ivanovna (RU),
Milanova Snezhana Nikolovna (RU),
Ponomarenko Irina Vasilevna (RU),
Polonikov Aleksej Valerevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Belgorodskij gosudarstvennyj
natsionalnyj issledovatel'skij universitet" (NIU
"BelGU") (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTING RISK OF DEVELOPING ESSENTIAL HYPERTENSION IN WOMEN BASED ON GENETIC FACTORS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medical diagnostics and is intended to predict the risk of developing essential hypertension in women. Analysis of polymorphisms of MMP-1 and MMP-3 matrix metalloproteinase genes is carried out and a high risk of development of essential hypertension at women at revealing a combination of a genotype 1G/1G on a locus

rs1799750 MMP-1 and a genotype 6A/6A on a locus rs3025058 MMP-3.

EFFECT: invention provides new criteria for assessing the risk of developing essential hypertension in women of Russian nationality, a native of the Central Chernozem region.

1 cl, 3 dwg, 3 ex

C 1
2 6 6 4 4 2 8
R U

R U
2 6 6 4 4 2 8
C 1

Изобретение относится к области медицинской диагностики, может быть использовано для прогнозирования риска развития гипертонической болезни, иными словами, эссенциальной гипертензии (далее ЭГ) у женщин.

Эссенциальная гипертензия (ЭГ) является независимым предрасполагающим фактором для многих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца, инсульта, сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. Среди взрослого населения России распространенность ЭГ составляет более 40 процентов, при этом распространенность гипертензии среди женщин выше, чем среди мужчин [Артериальная гипертензия и гипертоническая болезнь [текст] / Е. Е. Гогин // 5
Терапевтический архив – 2010. – №82 (4). – С. 5–10; 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension [Text] / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31. – № 7. – P. 1281-1357]. Установленными факторами риска развития ЭГ являются избыточная масса тела, дислипидемия, вредные привычки, низкая физическая активность, предпочтение к жирной и соленой пище [Рекомендации по 10
диагностике и лечению артериальной гипертензии [Текст] / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова // Кардиологический вестник. – 2015. – № 1. – С. 3-30].

Эссенциальная артериальная гипертензия считается комплексным заболеванием, наряду со средовыми факторами риска в ее формирование вносят вклад и генетические факторы – вовлеченность последних варьирует в различных популяциях в диапазоне 15
от 30 до 50% [Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека [Текст] / В. П. Пузырев // Медицинская генетика. – 2008. – Т. 7. – № 9. – С. 3-9; ECM remodeling in hypertensive heart disease [Text] / B. C. Berk, K. Fujiwara, S. Lehoux J. // Clin. Invest. – 2011. – №117 (3). – P. 568-575; Association between ins4436A in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene and essential hypertension in Polish population / P. Hejduk, A. 25
Sakowicz, T. Pietrucha // Postepy Hig. Med. Dosw. – 2015. – №69. – P. 1245-1250].

Значительная распространенность эссенциальной гипертензии, а также высокая смертность в результате развития осложнений данного заболевания определяют необходимость выделения критериев индивидуального прогнозирования риска развития ЭГ на основании изучения полиморфных вариантов генов-кандидатов.

Недавние исследования показали, что значительный вклад в формирование эссенциальной гипертензии вносит нарушение сосудистого ремоделирования [Invited 30
Commentary: Hypertension and Arterial Stiffness-Origins Remain a Dilemma [Text] / D.A. Duprez, D. Shimbo // Am J Epidemiol. – 2016. – №214 (2). – P. 618-624]. Важнейшую роль в процессах деградаци и реорганизации внеклеточного матрикса кровеносных сосудов играют матриксные металлопротеиназы (ММП) [Матриксные металлопротеиназы и 35
сердечно-сосудистые заболевания [Текст] / А.А. Турна, Р.Т. Тогузов // Артериальная гипертензия. – 2009. – №5. – С. 532-538]. Матриксные металлопротеиназы являются эндопептидазами, способными к протеолитическому расщеплению всех компонентов внеклеточного матрикса [Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of 40
metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia [Text] / E. Candelario-Jalil, Y. Yang, G. A. Rosenberg // Neuroscience – 2012. – №158 (3). – P. 983-994].

Матриксная металлопротеиназа 1 (ММП-1) является ключевым ферментом, способным гидролизовать волокна интерстициального фибриллярного коллагена. Цитогенетические координаты гена, кодирующего ММП-1 – 11q22.2. Установлены 45
ассоциации полиморфизма rs1799750 гена ММП-1, представляющего собой включение в кодирующую последовательность дополнительного гуанина в позиции -1607, с сердечно-сосудистой патологией в китайской популяции [Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase-1 and coronary artery disease susceptibility: a case-control study in a Han

Chinese population [Text] / C. Qintao, L. Yan, D. Changhong [et al.] // Genet. Test. Mol. Biomarkers. – 2014. – Vol. 18, № 12. – P. 826-831; Association of Matrix Metalloproteinase-1 and Matrix Metalloproteinase-3 Gene Variants with Ischemic Stroke and Its Subtype [Text] / X.Y. Huang, L.Y. Han, X.D. Huang [et al.] // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2017. – Vol. 26, № 2. – P. 368-375].

Матриксная металлопротеиназа 3 (ММР-3) является представителем подсемейства стромелизинов и отвечает за гидролитическое расщепление фибронектина [Matrix Metalloproteinases in Lung: Multiple, Multifarious, and Multifaceted [Text] / K.J. Greenlee, Z. Werb, F. Kheradmand // Physiological Reviews. – 2011. – №87 (1). – P. 69-98].

Цитогенетическое расположение гена, кодирующего ММР-3 – 11q22.2. Египетскими учеными установлено, что полиморфизм rs3025058 гена ММР-3, представляющий собой вставку дополнительного аденозина в положении -1612, ассоциирован с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [El-Aziz, T. A. Matrix Metalloproteinase 3 Gene Polymorphism and Its Level Predict Morbidity After Acute Myocardial Infarction [Text] / T. A. El-Aziz, R. H. Mohamed // Am. J. Clin. Pathol. – 2016. – Vol. 145, № 1. – P. 134-139].

Исследования вовлеченности генов матриксных металлопротеиназ в формирование предрасположенности к ЭГ и ее осложнений в России единичны и фрагментарны, а данных о роли генетических вариантов rs1799750 ММР-1 и rs3025058 ММР-3 в развитии эссенциальной гипертензии нет совсем.

В изученной научно-медицинской и доступной патентной литературе авторами не было обнаружено способа прогнозирования риска развития эссенциальной гипертензии у женщин с учетом генетических данных о сочетаниях генетических полиморфизмов rs1799750 ММР-1 и rs3025058 ММР-3.

Из области техники 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 выделение ДНК из периферической венозной крови индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрального Черноземья, анализ полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ и прогнозирование высокого риска развития эссенциальной гипертензии при выявлении сочетания генотипа AA rs1320632 ММР-8 и аллеля С rs11225395 ММР-8.

Задачей настоящего исследования является расширение арсенала способов диагностики, а именно создание способа прогнозирования развития эссенциальной гипертензии у женщин на основе комбинаций генов матриксных металлопротеиназ.

Технический результат использования изобретения – получение критериев оценки риска развития эссенциальной гипертензии у женщин русской национальности, уроженок Центрального Черноземья на основе данных о сочетаниях генетических вариантов локусов rs1799750 ММР-1 и rs3025058 ММР-3, включающий:

- выделение ДНК из периферической венозной крови;

- анализ полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ rs1799750 MMP-1 и rs3025058 MMP-3;

- прогнозирование высокого риска развития эссенциальной гипертензии у женщин при выявлении сочетания генотипа 1G/1G по локусу rs1799750 MMP-1 и генотипа 6A/6A по локусу rs3025058 MMP-3.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогноза риска развития эссенциальной гипертензии у женщин по наличию сочетания генетических вариантов полиморфных маркеров матриксных металлопротеиназ rs1799750 MMP-1 и rs3025058 MMP-3.

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 320 мМ сахарозы, 1% тритон X-100, 5 мМ MgCl₂, 10 мМ 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 (10 мг/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. Выделенную ДНК используют для проведения полимеразной цепной реакции синтеза ДНК.

Анализ полиморфизма rs1799750 гена MMP-1 проводят методом ПЦР синтеза ДНК на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad) с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров и зондов с последующим анализом полиморфизма методом дискриминации аллелей. Реакционная смесь объемом 25 мкл включает: 67 мМ трис-HCl (pH 8,8), 2,5 мМ 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 (5 мин при 95°C) 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 флуоресцентной детекцией генотипирование осуществляют методом Tag Man зондов по данным величин ОЕФ (относительные единицы флуоресценции). Для rs1799750 MMP-1 зонд с флуоресцентным красителем ROX соответствует аллелю 2G, зонд с красителем FAM – аллелю 1G (фиг.1).

Для исследования полиморфизма rs3025058 MMP-3 используют наборы 2,5х реакционной смеси для проведения ПЦР-РВ в объеме 25 мкл на 1 образец, включающие 2,5х реакционную смесь (2,5х ПЦР буфер: (KCl, ТрисHCl (pH 8,8), 6,25 мМ MgCl₂), SynTaq ДНК-полимеразу, дезоксинуклеозидтрифосфаты, глицерол, Tween 20) в объеме 10мкл, 25 мМ MgCl₂ в объеме 1,5 мкл, ddH₂O (деионизованная вода), по 10 пкмоль каждого праймера и по 5 пкмоль каждого зонда. При проведении ПЦР в амплификаторе с флуоресцентной детекцией (на амплификаторе CFX96) генотипирование осуществляют методом Tag Man зондов по данным величин ОЕФ (относительные единицы флуоресценции). Для rs3025058 MMP-3 зонд с флуоресцентным красителем ROX

соответствует аллелю 6А, зонд с красителем FAM – аллелю 5А (фиг. 2).

Выделенную ДНК подвергают полимеразной цепной реакции с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров [Elevated MMP-8 and decreased myeloperoxidase concentrations associate significantly with the risk for atherosclerosis disease and abdominal aortic aneurysm [Text] / P. Pradhan-Palikhe, P. Vikatmaa, T. Lajunen [et al.] // Scand. J. Immunol. – 2010. – Vol. 72, № 2. – P. 150-157.].

Изобретение характеризуется чертежами.

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 rs1799750 MMP-1, где - 1G, - 2G, - 1G/2G, ■ - отрицательный контроль.

Фиг. 2 - 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 rs3025058 MMP-3, где - 5А, - 6А, - 5А/6А, ■ - отрицательный контроль.

Фиг. 3 - диаграмма взаимодействий локусов матриксных металлопротеиназ в двухлоруксусной модели при формировании ЭГ, полученная методом GMDR с коррекцией на коварианты, где столбики слева соответствуют группе больных, столбики справа соответствуют контрольной группе.

Генотипирование полиморфизмов rs1799750 MMP-1 и rs3025058 MMP-3 осуществляют методом детекции TagMan зондов по данным величин ОЕФ (относительные единицы флуоресценции) каждого зонда на амплификаторе CFX96 с детектирующей системой в режиме реального времени.

Анализ ассоциаций сочетаний генетических вариантов MMP с эссенциальной гипертензией проводят с помощью методов MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) и его модификации GMDR (Generalized Multifactor Dimensionality Reduction) с использованием соответствующего программного обеспечения (MDR версии 3.0.2, <http://www.epistasis.org/mdr.html>, и GMDR версии 0.9, <http://www.ssg.uab.edu/gmdr/>) (фиг. 3).

В основе использованных методов лежит общий принцип выявления переменной, содержащей информацию о нескольких локусах, и формирование кластеров, содержащих комбинации генотипов высокого и низкого риска развития изучаемой патологии.

Возможность использования предложенного способа для оценки риска возникновения и развития эссенциальной гипертензии подтверждает анализ результатов наблюдений 375 пациенток с ЭГ и 209 женщин контрольной группы. Общий объем исследуемой выборки составил 584 человек. Средний возраст пациенток с ЭГ составил 58,80±9,64 лет, а средний возраст представительниц контрольной группы – 58,17±9,30 лет. В исследуемые выборки включались женщины русской национальности, являющиеся уроженками Центрального Черноземья России и не имеющие родства между собой. Группа женщин с ЭГ и контрольная группа полностью сопоставимы по возрасту, месту рождения и национальности.

Все клинические и клинико-лабораторные исследования проводили на базе неврологического и кардиологического отделений Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа, с информированного согласия пациенток на использование материалов лечебно-диагностических мероприятий, проводимых за период госпитализации и после нее для научно-исследовательских целей. В работе использовалась анкета-опросник, включающая антропометрические, социально-демографические показатели, а также сведения о наличии у респондентов средовых факторов риска эссенциальной гипертензии, таких как курение, злоупотребление

алкоголем, низкий уровень физической активности, особенности питания, стрессовые ситуации [Полоников, А.В. Промоторный полиморфизм -1293G>C гена СУР2Е1 увеличивает риск развития гипертонической болезни у мужчин, злоупотребляющих алкоголем [Текст] / А.В. Полоников, В.П. Иванов, М.А. Солодилова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 6. – С. 695-698]. Полученные материалы протоколировали по стандартам этического комитета Российской Федерации.

Анализ ассоциаций сочетаний генетических вариантов с эссенциальной гипертензией проводили с помощью методов MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) и его модификации GMDR (Generalized Multifactor Dimensionality Reduction) с использованием соответствующего программного обеспечения (MDR версии 3.0.2, <http://www.epistasis.org/mdr.html>, и GMDR версии 0.9, <http://www.ssg.uab.edu/gmdr/>), с коррекцией на индекс массы тела, уровни холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, курение, низкую физическую активность, предпочтение к жирной пище, предпочтение к соленой пище. Для валидации полученных результатов проводили пермутационный тест – выполнено 1000 пермутаций при 10 кросс-валидациях, что обеспечивает $p_{perm} < 0,001$.

Выявлены особенности «генетической конституции» больных с эссенциальной гипертензией на основе комбинаций генов матриксных металлопротеиназ. Установлена генетическая модель, ассоциированная с высоким риском развития эссенциальной гипертензии: сочетание генотипа 1G/1G rs1799750 MMP-1 с генотипом 6A/6A rs3025058 MMP-3 наблюдается у 5,33% пациенток с ЭГ и у 2,87% женщин контрольной группы ($X^2=5,25$, $p=0,02$). Установлено, что наличие данного сочетания является фактором риска развития эссенциальной артериальной гипертензии у женщин (OR=2,94, 95% CI 1,14-6,02) независимо от влияния средовых факторов.

В качестве примеров конкретного применения разработанного способа приведено обследование добровольцев русской национальности, являющихся жительницами Центрального Черноземья и не являющихся родственниками между собой: проведено генетическое обследование по локусам rs1799750 MMP-1 и rs3025058 MMP-3.

У пациентки И. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров было выявлено, что генотип женщины по локусу rs1799750 MMP-1 – 1G/1G, генотип по локусу rs3025058 MMP-3 – 6A/6A. Сочетание генотипа 1G/1G (rs1799750 MMP-1) и генотипа 6A/6A (rs3025058 MMP-3) позволило отнести пациентку в группу больных с высоким риском развития эссенциальной гипертензии. Дальнейшее наблюдение подтвердило диагноз эссенциальной гипертензии у респондента.

У пациентки В. произведен забор венозной крови, при генотипировании ДНК-маркеров выявлено, что ее генотип по локусу rs1799750 MMP-1 – 2G/2G, генотип по локусу rs3025058 MMP-3 – 6A/6A. По данным генотипирования пациентка В. не включается в группу больных с высоким риском развития эссенциальной гипертензии. В дальнейшем было установлено, что артериальное давление пациентки В. соответствует норме.

У пациентки Е. после забора венозной крови из локтевой вены и последующего генотипирования выявлен генотип 1G/1G по локусу rs1799750 MMP-1 и генотип 5A/5A по локусу rs3025058 MMP-3. По данным генотипирования пациентка Е. не включается в группу больных с высоким риском развития эссенциальной гипертензии. При дальнейшем наблюдении было установлено, что артериальное давление пациентки Е. соответствует нормальным значениям.

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 эссенциальной гипертензии.

(57) Формула изобретения

5 Способ прогнозирования риска развития эссенциальной гипертензии у женщин на
основе генетических факторов, включающий выделение ДНК из периферической
венозной крови, анализ генетических маркеров матриксных металлопротеиназ,
отличающийся тем, что проводят анализ полиморфизмов генов матриксных
10 металлопротеиназ rs1799750 MMP-1 и rs3025058 MMP-3 и прогнозируют высокий риск
развития эссенциальной гипертензии у женщин при выявлении сочетания генотипа 1G/
1G по локусу rs1799750 MMP-1 и генотипа 6A/6A по локусу rs3025058 MMP-3.

15

20

25

30

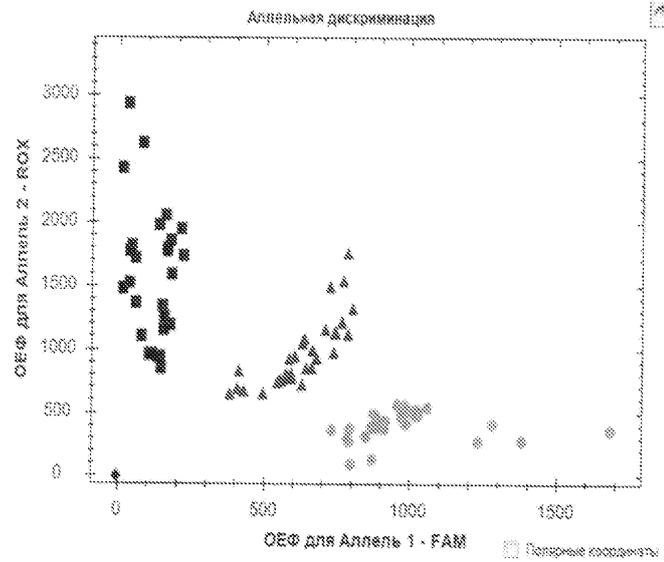
35

40

45

1

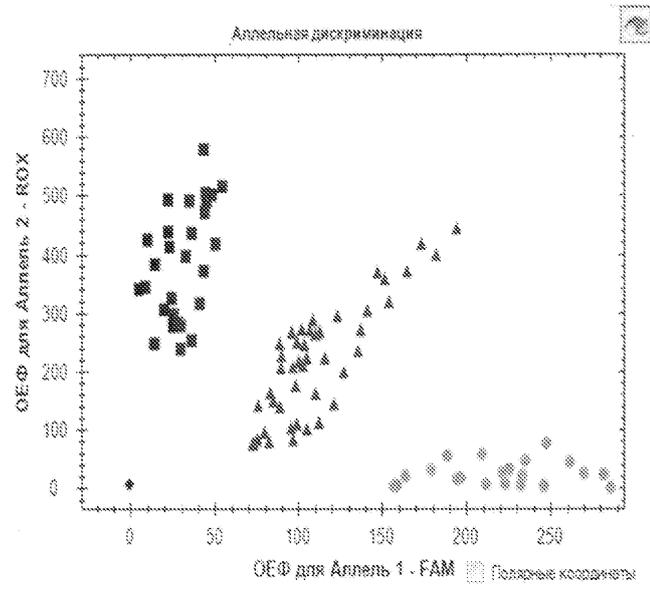
Способ прогнозирования риска развития эссенциальной гипертензии у женщин на основе генетических факторов



Фиг. 1

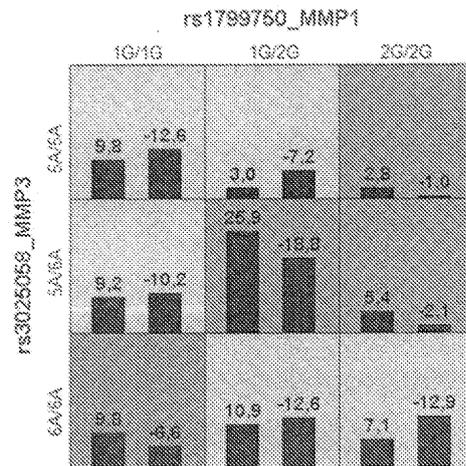
2

Способ прогнозирования риска развития эссенциальной гипертензии у женщин на основе генетических факторов



Фиг. 2

Способ прогнозирования риска развития эссенциальной гипертензии у женщин на основе генетических факторов



Фиг. 3