



(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: 2023118586, 13.07.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.07.2023Дата регистрации:
18.12.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 13.07.2023

(45) Опубликовано: 18.12.2023 Бюл. № 35

Адрес для переписки:

308015, г.Белгород, ул. Победы, 85, ФГАОУ ВО
НИУ "БелГУ", Шевцова Ирина Владимировна

(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 2664428 C1, 17.08.2018. RU
2458144 C1, 10.08.2012. CN 105002286 B,
10.04.2018. 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 (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования риска развития артериальной гипертензии у женщин с использованием молекулярно-генетических данных

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к кардиологии, биотехнологии и медицинской генетике, и может быть использовано для прогнозирования риска развития артериальной гипертензии у женщин. Из периферической венозной крови выделяют ДНК. Проводят анализ полиморфных локусов CERS5, HFE, TBX2 и RGL3. При выявлении комбинации генотипов rs7302981 AA CERS5 × rs1799945 CC HFE × rs8068318 CC

TBX2 × rs167479 TG RGL3 прогнозируют высокий риск развития артериальной гипертензии у женщин. Способ обеспечивает получение новых критериев оценки риска развития артериальной гипертензии у женщин русской национальности, являющихся уроженками Центрально-Черноземного региона РФ и не имеющих родства между собой, на основе данных о полиморфных локусах CERS5, HFE, TBX2 и RGL3. 1 табл., 4 пр.

(56) (продолжение):

susceptibility 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 7 9 8 C 1

R U 2 8 0 9 7 9 8 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: **2023118586, 13.07.2023**

(24) Effective date for property rights:
13.07.2023

Registration date:
18.12.2023

Priority:

(22) Date of filing: **13.07.2023**

(45) Date of publication: **18.12.2023** Bull. № 35

Mail address:

**308015, g.Belgorod, ul. Pobedy, 85, FGAOU VO
NIU"BelGU", Shevtsova Irina Vladimirovna**

(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 BREAST CANCER IN WOMEN USING MOLECULAR GENETIC DATA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; cardiology; biotechnology medical genetics.

SUBSTANCE: invention can be used to predict the risk of developing arterial hypertension in women. DNA from the peripheral venous blood is isolated. The polymorphic loci CERS5, HFE, TBX2 and RGL3 are analyzed. When identifying a combination of genotypes rs7302981 AA CERS5 × rs1799945 CC HFE × rs8068318 CC TBX2 × rs167479 TG RGL3 a high risk

of developing arterial hypertension in women is predicted.

EFFECT: method provides new criteria for assessing the risk of developing arterial hypertension in women 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 polymorphic loci CERS5, HFE, TBX2 and RGL3.

1 cl, 1 tbl, 4 ex

C 1
2 8 0 9 7 9 8
R U

R U
2 8 0 9 7 9 8
C 1

Изобретение относится к области медицины, а именно кардиологии, к биотехнологии, медицинской генетике и может быть использовано для прогнозирования риска развития артериальной гипертензии у женщин.

Артериальная гипертензия (АГ) - хроническое заболевание, при котором артериальное давление повышено и представляет собой основной фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [Wermelt JA, Schunkert H. Management der arteriellen Hypertonie [Management of arterial hypertension]. Herz. 2017;42(5):515-526. doi:10.1007/s00059-017-4574-1].

АГ определяется как артериальное давление, равное или превышающее 140/90 мм.рт.ст. и относится к наиболее распространенным заболеваниям, являющимся причиной около 7,5 миллионов смертей в год (около 13% всех смертей) во всем мире [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. - 2020. - Т. 25(3). - С. 149-218.]. По данным ВОЗ, гипертония является основным фактором риска развития различных заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), почечную недостаточность, когнитивные нарушения и т. д. По оценкам, около 22% (около 1 миллиарда человек) взрослого населения старше 25 лет во всем мире страдают от артериальной гипертонии [Bryan, W. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension/ W. Bryan [et al.] // European Heart Journal. - 2018. - Vol. 39. - P. 3021-3104.].

Этиология и патогенез артериальной гипертензии активно изучаются как российскими, так и зарубежными исследователями. Известными факторами риска развития АГ 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].

Изучению молекулярно-генетических основ АГ 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 отметить, что полученные данные неоднозначны, нередко противоречивы и имеют низкую воспроизводимость. Это определяет необходимость продолжения исследований молекулярно-генетических основ артериальной гипертензии, с использованием новых подходов активно развивающихся в настоящее время системной генетики и сетевой медицины.

Нами были специально отобраны полиморфные локусы генов-кандидатов, связанные с развитием артериальной гипертензии по данным полно-геномных 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 АГ (или; встречаемость редкого аллеля 0,05 и более; наличие функциональных эффектов (связь с эпигенетическими характеристиками, транскрипцией генов согласно базы данных HaploReg, версия программы 4.1).

В Российской Федерации исследования вовлеченности данных о полиморфизме генов CERS5, HFE, TBX2 и RGL3 в формирование предрасположенности к артериальной гипертензии у женщин единичны и фрагментарны, а данные о роли комбинации генотипов генов rs7302981 гена CERS5, rs1799945 гена HFE, rs8068318 гена TBX2, rs167479

гена RGL3 в развитие артериальной гипертензии у женщин 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 артериальной гипертензии у женщин в зависимости от данных о полиморфных локусах CERS5, HFE, TBX2 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 артериальной гипертензии у женщин на основе данных о SNP x SNP взаимодействиях и на основе данных о полиморфных локусах CERS5, HFE, TBX2 и RGL3.

Из области техники известен патент RU №2456608 (опубл. 20.07.2012) Способ прогнозирования риска возникновения гипертонической болезни у мужчин. Изобретение относится к медицине, конкретно к диагностике в кардиологии, и касается способа прогнозирования риска возникновения гипертонической болезни у мужчин. Выделяют геномную ДНК из периферической венозной крови пациентов и выявляют генотипы полиморфизмов rs2266782 гена флавиновой монооксигеназы 3 типа, rs1056836 гена цитохрома P-450 1B1 и rs1799930 гена N-ацетилтрансферазы 2 типа. Оценивают характер употребления алкоголя, факт курения и наличие контакта с вредными химическими веществами. Затем каждому из указанных факторов присваивают соответствующие цифровые значения, после чего по уравнению логистической регрессии с рассчитанными для каждого фактора коэффициентами регрессии рассчитывают натуральный логарифм отношения шансов возникновения гипертонической болезни у пациента. Затем рассчитывают вероятность отнесения пациента к группе с низким - от 1 до 10%, средним - от 11 до 19% или высоким - более 20% риском возникновения гипертонической болезни. Способ обеспечивает существенное повышение точности прогнозирования риска возникновения гипертонической болезни у мужчин посредством совместной оценки комплекса генетических и средовых факторов риска заболевания и использования метода логистического регрессионного анализа. Недостаток метода заключается в том, что он рассматривает риск развития гипертонической болезни только у мужчин, а согласно литературным данным гипертоническая болезнь развивается чаще у женщин [Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. /Р.Г. Оганов [и др.] //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - №1. - С. 9-13], Кроме того, не рассматриваются гены-кандидаты, связанные с воспалительным механизмом развития гипертонической болезни и ее течения и не определяются риски развития ассоциированных клинических состояний, т.е. III стадии. Недостаток указанного способа также в том, что не рассматриваются сочетания полиморфных маркеров генов-кандидатов с риском развития артериальной гипертензии у женщин.

Из области техники известен патент RU №2505814 (опубл. 27.01.2014) Способ прогнозирования риска развития артериальной гипертензии у тубаларов- коренных жителей республики Алтай. Изобретение относится к медицине, в частности к способу прогнозирования риска развития артериальной гипертензии (АГ) у тубаларов коренных жителей Республики Алтай. Способ включает учет возраста, образовательного статуса, наличия или отсутствия курения, ожирения (ОЖ), гиперхолестеринемии (ГХС), злоупотребление солью, массы тела по индексу Кетле: нормальная (НМТ), избыточная (ИМТ), окружности талии (ОТ), отношения окружности талии к окружности бедер (ИТБ), уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и индекс

атерогенности (ИА), наличия гипертриглицеридемии (ГТГ), гиперурикемии, социальные факторы: семейное положение, доход и генетические маркеры: группы крови систем резус и MN. Затем для каждого фактора устанавливают прогностический коэффициент (ПК) в баллах. При значении суммы ПК (+6) баллов и выше прогнозируют
 5 предрасположенность к развитию АГ у тубаларов - коренных жителей Республики Алтай. Использование заявленного способа позволяет выявить риск развития АГ в более ранние сроки - до поражения органов-мишеней и формирования стойкой гипертонической болезни. Однако данный способ не является достаточно информативным, так как не включает генетические маркеры и применим только для
 10 коренных жителей Республики Алтай (тубаларов).

Известен патент RU № 2624480 (опубл. 04.07.2017) на изобретение Способ прогнозирования риска развития эссенциальной гипертензии на основе комбинаций генов матриксных металлопротеиназ. Изобретение относится к области медицинской диагностики. Предложен способ прогнозирования риска развития эссенциальной
 15 гипертензии у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрального Черноземья, включающий выделение ДНК из периферической венозной крови и анализ полиморфизмов генов. При выявлении сочетания генетических вариантов матриксных металлопротеиназ: генотипа AA rs1320632 MMP-8 и аллеля С rs11225395 MMP-8 прогнозируют высокий риск развития эссенциальной гипертензии. Изобретение
 20 позволяет на доклиническом этапе формировать среди индивидуумов группы риска и своевременно реализовывать в этих группах необходимые лечебно-профилактические мероприятия по предупреждению развития заболевания.

Известен патент RU №2664428 (опубл. 17.08.2018) Способ прогнозирования риска развития эссенциальной гипертензии у женщин на основе генетических факторов.
 25 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
 30 по локусу rs3025058 MMP-3. Изобретение обеспечивает получение новых критериев оценки риска развития эссенциальной гипертензии у женщин русской национальности, уроженок Центрального Черноземья. Недостатком является ограниченность его применения, т.к. используется только анализ полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ.

35 Задачей настоящего исследования является расширение арсенала методов диагностики, а именно создание способа прогнозирования риска развития артериальной гипертензии у женщин на основе данных о полиморфных локусах CERS5, HFE, TBX2 и RGL3.

Технический результат использования изобретения - получение критериев оценки
 40 риска развития артериальной гипертензии у женщин русской национальности, являющихся уроженками Центрально-Черноземного региона РФ и не имеющих родства между собой, на основе данных о полиморфных локусах CERS5, HFE, TBX2 и RGL3, включающий:

- выделение ДНК из периферической венозной крови;
- 45 - анализ полиморфных локусов rs7302981 гена CERS5, rs1799945 гена HFE, rs8068318 гена TBX2, rs167479 гена RGL3;
- прогнозирование высокого риска развития артериальной гипертензии у женщин при выявлении комбинации генотипов rs7302981 AA CERS5 × rs1799945 CC HFE ×

rs8068318 CC TBX2 × rs167479 TG RGL3.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогнозирования развития артериальной гипертензии у женщин на основе данных о комбинации генотипов rs7302981 AA CERS5 × rs1799945 CC HFE ×
5 rs8068318 CC TBX2 × 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.
10 - 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
15 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
20 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 rs7302981 гена CERS5, rs1799945 гена HFE, rs8068318 гена TBX2, rs167479 гена RGL3 осуществлялся методом полимеразной цепной реакции
25 (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
30 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 артериальной гипертензией. Рассматривались двух-, трех-, четырех-, пяти- и шестилокусные модели. Расчеты
35 проводили с ковариатами в программе MB-MDR (версия 2.6) в программной среде R. Наиболее значимые модели интерлокусных взаимодействий, связанных с артериальной гипертензией, отбирались на основе поправки Бонферрони (при этом рассматривалось число возможных комбинаций изучаемых SNPs генов CERS5, HFE, TBX2 и RGL3 при 2-, 3-, 4-, 5- и 6-локусных моделях). В дальнейший анализ (валидация моделей с помощью
40 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 артериальной гипертензией у женщин, выполнялся пермутационный тест (проводилось 1000 пермутаций). Статистически значимым считали $p_{\text{perm}} \leq 0,001$. Отдельные комбинации

генотипов, связанные с риском развития артериальной гипертензии у женщин определялись методом MB-MDR при $p < 0,05$.

Возможность использования предложенного способа для оценки прогнозирования риска развития артериальной гипертензии у женщин подтверждает анализ результатов наблюдений 584 пациенток (таблица 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ больных артериальной гипертензией и контрольной группы по возрасту и полу

Исследуемые группы	Пол		Средний возраст		
	Больные АГ n (%)	Контр. группа n (%)	Больные АГ ($X \pm SD$)	Контр. группа ($X \pm SD$)	p
Женщины	375 (64,21%)	209 (35,79%)	58,80 $\pm 8,90$	58,17 $\pm 9,30$	0,43

Исследуемые группы включали индивидуумов русской национальности, являющихся уроженками 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 артериальной гипертензии; 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 артериальной гипертензии 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 гипертензии, Всерос. науч. о-во кардиологов; Е.И. Чазова, Л.Г. Ратова, С.А. Бойцов [и др.]. - Москва, 2010. - 34 с.]. Общеклиническое, лабораторное, клиничко-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 пациентки включались в исследование после подписания информированного согласия на использование полученных данных для научно-исследовательских целей. Протокол исследования одобрен этическим комитетом медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета.

В группу больных включались индивидуумы с уровнем систолического артериального давления ≥ 140 мм.рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 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 артериальной гипертензии, 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 пациенток на использование материалов лечебно-диагностических мероприятий, связанных с заболеванием, для научно-исследовательских целей и протоколировались по стандартам этического комитета Российской Федерации.

При изучении SNP x SNP взаимодействий наиболее значимой четырехлокусной моделью, вовлеченную в формирование артериальной гипертензии у женщин, является rs7302981 гена CERS5, rs1799945 гена HFE, rs8068318 гена TBX2, rs167479 гена RGL3 ($p_{perm} \leq 0,001$). С развитием заболевания наиболее значимая ассоциация выявлена для комбинации генотипов rs7302981 AA CERS5 x rs1799945 CC HFE x rs8068318 CC TBX2 x rs167479 TG RGL3 ($\beta = 1,13$, $p = 0,025$), имеющей рисковую направленность.

В качестве примеров конкретного применения разработанного способа проведено генетическое обследование женщин русской национальности, являющихся уроженками Центрального Черноземья РФ и не имеющих родства между собой: проведено генетическое исследование по локусам rs7302981 гена CERS5, rs1799945 гена HFE, rs8068318 гена TBX2, rs167479 гена RGL3.

У пациентки С. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных локусов rs7302981 гена CERS5, rs1799945 гена HFE, rs8068318 гена TBX2, rs167479 гена RGL3, была выявлена комбинация генотипов rs7302981 AA CERS5 x rs1799945 CC HFE x rs8068318 CC TBX2 x rs167479 TG RGL3, что позволило отнести пациентку в группу больных с повышенным риском развития артериальной гипертензии. Дальнейшее наблюдение подтвердило диагноз артериальной гипертензии у пациентки.

У пациентки Ф. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных локусов rs7302981 гена CERS5, rs1799945 гена HFE, rs8068318 гена TBX2, rs167479 гена RGL3, была выявлена комбинация генотипов rs7302981 GA CERS5 x rs1799945 CG HFE x rs8068318 TT TBX2 x rs167479 TG RGL3, что позволило отнести пациентку в группу пациенток с низким риском развития артериальной гипертензии. Дальнейшее наблюдение не подтвердило диагноз у пациентки.

У пациентки И. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных локусов rs7302981 гена CERS5, rs1799945 гена HFE, rs8068318 гена TBX2, rs167479 гена RGL3 была выявлена комбинация генотипов rs7302981 AA CERS5 x rs1799945 GG HFE x rs8068318 CC TBX2 x rs167479 TT RGL3, что позволило отнести пациентку в группу больных с низким риском развития артериальной гипертензии. Дальнейшее наблюдение не подтвердило диагноз артериальной гипертензии у пациентки.

У пациентки Я. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных локусов rs7302981 гена CERS5, rs1799945 гена HFE, rs8068318 гена TBX2, rs167479 гена RGL3 была выявлена комбинация генотипов rs7302981 GG CERS5 × rs1799945 CC HFE × rs8068318 TT TBX2 × rs167479 TG RGL3, что позволило отнести пациентку в группу индивидуумов с низким риском развития артериальной гипертензии. При дальнейшем наблюдении диагноз артериальной гипертензии у пациентки Я. не 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 артериальной гипертензии.

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования риска развития артериальной гипертензии у женщин с использованием молекулярно-генетических данных, включающий выделение ДНК из периферической венозной крови, анализ полиморфных локусов CERS5, HFE, TBX2 и RGL3, прогнозирование высокого риска развития артериальной гипертензии у женщин при выявлении комбинации генотипов rs7302981 AA CERS5 × rs1799945 CC HFE × rs8068318 CC TBX2 × rs167479 TG RGL3.

20

25

30

35

40

45