



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 33/582 (2018.08); G01N 2800/50 (2018.08); G01N 2800/52 (2018.08); C12Q 1/6804 (2018.08); C12Q 1/6827 (2018.08); C12Q 1/6844 (2018.08); C12Q 1/6858 (2018.08); C12Q 1/686 (2018.08); C12Q 2531/113 (2018.08); C12Q 2561/101 (2018.08); C12Q 2561/113 (2018.08); C12Q 2600/118 (2018.08); C12Q 2600/156 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2018129535, 14.08.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.08.2018Дата регистрации:
08.02.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 14.08.2018

(45) Опубликовано: 08.02.2019 Бюл. № 4

Адрес для переписки:

308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.
Победа, 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 2580310 C1, 10.04.2016. RU
2565407 C1, 20.10.2015. RU 2598745 C2,
27.09.2016. RU 2624480 C1, 04.07.2017.
DURAN J. et al. Genetic association study of
coronary collateral circulation in patients with
coronary artery disease using 22 single
nucleotide polymorphisms corresponding to 10
genes involved in postischemic
neovascularization. BMC (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования риска развития гипертонической болезни на основании молекулярно-генетических данных

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицинской диагностики и предназначено для прогнозирования риска развития гипертонической болезни. У индивидуумов русской национальности, являющихся жителями Центрального Черноземья, выделяют ДНК из периферической венозной крови и проводят анализ полиморфизмов генов цитокинов rs1800469 TGFβ-1 и rs833061 VEGFA. Высокий риск развития

гипертонической болезни прогнозируют при выявлении сочетания генотипа CC rs1800469 TGFβ-1 с генотипом TT rs833061 VEGFA. Изобретение обеспечивает получение новых критериев оценки риска развития гипертонической болезни на основе данных о сочетаниях генетических вариантов локусов rs1800469 TGFβ-1 и rs833061 VEGFA. 3 ил., 3 пр.

RU
2 6 7 9 4 0 1
C 1

RU
2 6 7 9 4 0 1
C 1

R U 2 6 7 9 4 0 1 C 1

R U 2 6 7 9 4 0 1 C 1



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 (2018.08); G01N 2800/50 (2018.08); G01N 2800/52 (2018.08); C12Q 1/6804 (2018.08); C12Q 1/6827 (2018.08); C12Q 1/6844 (2018.08); C12Q 1/6858 (2018.08); C12Q 1/686 (2018.08); C12Q 2531/113 (2018.08); C12Q 2561/101 (2018.08); C12Q 2561/113 (2018.08); C12Q 2600/118 (2018.08); C12Q 2600/156 (2018.08)

(21)(22) Application: **2018129535, 14.08.2018**

(24) Effective date for property rights:
14.08.2018

Registration date:
08.02.2019

Priority:

(22) Date of filing: **14.08.2018**

(45) Date of publication: **08.02.2019** Bull. № 4

Mail address:

308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul. Pobeda, 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 THE RISK OF DEVELOPING HYPERTENSIVE DISORDER BASED ON MOLECULAR AND GENETIC DATA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medical diagnostics and is intended to predict the risk of developing hypertensive disorder. DNA is extracted from peripheral venous blood in Russian individuals who are natives of Central Chernozem Region, and polymorphisms of cytokine genes of rs1800469 TGFβ-1 and rs833061 VEGFA are analyzed. High risk of developing hypertensive disorder is predicted when a

combination of the CC genotype of rs1800469 TGFβ-1 with the TT genotype of rs833061 VEGFA is detected.

EFFECT: invention ensures obtaining new criteria for assessing the risk of developing hypertensive disorder based on data on combinations of genetic variants of loci of rs1800469 TGFβ-1 and rs833061 VEGFA.

1 cl, 3 dwg, 3 ex

RU 2 679 401 C1

C1 1 0 4 0 1 2 6 7 9 4 0 1 RU

Изобретение относится к области медицинской диагностики, может быть использовано для прогнозирования риска развития гипертонической болезни (далее ГБ).

5 Гипертоническая болезнь (ГБ) представляет собой сложное гетерогенное заболевание, которое является результатом сложных взаимодействий между генетическими факторами, факторами окружающей среды и образом жизни [Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии [Текст] / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова // Кардиологический вестник. – 2015. – № 1. – С. 3-30]. Гипертоническая болезнь регистрируется более чем у 50% людей старшей возрастной группы и является
10 основным фактором риска развития ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболеваний, фибрилляции предсердий, хронических заболеваний почек [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].

15 Данные семейных и близнецовых исследований свидетельствуют о наследуемости показателей артериального давления и гипертонии (от 30 до 80%, в зависимости от популяции), однако большинство предрасполагающих генов остаются не установленными [Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека [Текст] / В. П. Пузырев // Медицинская генетика. – 2008. – Т. 7. – № 9. – С. 3-9]. Широкая
20 распространенность гипертонической болезни, высокий риск возникновения осложнений определяют актуальность разработки подходов и выявления критериев индивидуального прогнозирования риска развития гипертонической болезни на основании изучения полиморфных вариантов генов-кандидатов с целью выявления индивидуумов, предрасположенных к данному заболеванию.

25 Этиология и патогенез ГБ остаются не до конца понятными, при этом одним из перспективных направлений исследований является изучение вовлеченности в формирование данного заболевания неспецифического воспаления и его медиаторов – цитокинов [Анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов цитокинов у больных эссенциальной гипертензией [Текст] / Я.Р. Тимашева, Т.Р. Насибуллин, И.А. Туктарова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – №5. – С. 431-437]. Цитокины
30 представляют собой обширную группу пептидов, которые участвуют в регуляции воспаления, ангиогенезе, неспецифических защитных реакциях организма, а также модулируют процессы регенерации, роста и дифференцировки клеток и тканей [Маркеры внутрисосудистого воспаления и профиль цитокинов при артериальной гипертензии [Текст] / Г. П. Адаменко, Е.С. Головкин, Е.И. Скребло // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – №2. – С. 40-44]. С точки зрения вовлеченности в патогенез гипертонической
35 болезни, особая роль среди цитокинов отводится факторам роста.

Трансформирующий фактор роста бета (TGF β -1) – гетеродимерный белок с молекулярной массой 25-50 кДа [Association of 77 Polymorphisms in 52 Candidate Genes with Blood Pressure Progression and Incident Hypertension: The Women's Genome Health Study [Text] / D. Conen, S. Cheng, L.L. [et al.] // Steiner Journal of hypertension. – 2009. – Vol. 27, №3. – P. 476-483]. Трансформирующий фактор роста бета принадлежит семейству TGF, кодирующий его ген расположен на длинном плече 19 хромосомы (19q13.1-19q13.3) [TGF- β 1 functional polymorphisms: a review [Text] / C.G. Martellosi, T.K. Paiva, G.S. Badaró [et al.] // Eur Cytokine Netw. – 2016. – Vol. 27(4) – P. 81-89]. Наиболее изученным
45 полиморфизмом гена TGF β -1 является таговый SNP rs1800469 TGF β -1. Согласно данным литературы, данный молекулярно-генетический маркер способен регулировать транскрипционную активность генов и вовлечен в формирование ряда заболеваний, в

том числе, ишемической болезни сердца, аневризмы аорты [The TGF- β 1 and IL-10 gene polymorphisms are associated with risk of developing silent myocardial ischemia in the diabetic patients [Text] / M. Cruz, J.M. Frago, E. Alvarez-León [et al.] Immunol Lett. – 2013. – Vol. 156, №12. – P. 18-22].

5 Фактор роста эндотелия сосудов (VEGFA) – гепарин-связывающий гликопротеин с молекулярной массой 34-42 кДа [Contribution of VEGF polymorphisms to variation in VEGF serum levels in a healthy population [Text] / H.H. Al-Habboubi, M.S. Sater, A.W. Almawi [et al.] // Eur Cytokine Netw. – 2011. – Vol. 22, №3. – P. 154-158]. Ген, кодирующий VEGFA, расположен на шестой хромосоме (6p21.3) и состоит из восьми экзонов и семи интронов
10 [Genetic association study of coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease using 22 single nucleotide polymorphisms corresponding to 10 genes involved in postischemic neovascularization [Text] / J. Duran, P.S. Olavarría, M. Mola [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. – 2015. – Vol. 12, №15. – P. 37]. Наиболее интересен SNP rs833061 VEGFA, представляющий собой замену С на Т в позиции -958. Данный локус ассоциирован с
15 развитием гипертонической болезни и ее осложнений у населения Германии [Fibroblasten-basierter VEGF-Transfer unter Nutzung eines Hypoxie-induzierten Vektors zur Modulation der Neoangiogenese im Bereich ischämischer Regionen myo-cutaner Transplantate [Text] / C. Eggers // Jena, Diss. – 2015. – P. 211].

Отечественные исследования, посвященные изучению вовлеченности генов факторов
20 роста в формирование предрасположенности к гипертонической болезни и ее осложнений единичны и фрагментарны, а данные о роли генетических вариантов rs1800469 TGF β -1 и rs833061 VEGFA в развитии данного заболевания у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрального Черноземья отсутствуют.

В изученной научно-медицинской и доступной патентной литературе авторами не
25 было обнаружено способа прогнозирования риска развития гипертонической болезни у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрального Черноземья на основании молекулярно-генетических данных о полиморфизмах генов цитокинов rs1800469 TGF β -1 и rs833061 VEGFA.

Из области техники известен «Способ прогнозирования возникновения
30 гипертонической болезни» по патенту РФ № 2257139 от 27.07.2005 г. Заявляемый 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
35 сочетания полиморфных маркеров генов-кандидатов с риском развития гипертонической болезни.

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
40 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 АА rs1320632 MMP-8 и аллеля С rs11225395 MMP-8.

45 Задачей предполагаемого изобретения является расширение арсенала способов прогнозирования развития гипертонической болезни.

Технический результат использования изобретения – получение критериев оценки риска развития гипертонической болезни у индивидуумов русской национальности,

уроженцев Центрального Черноземья на основе данных о сочетаниях генетических вариантов локусов rs1800469 TGFβ-1 и rs833061 VEGFA, включающий:

- выделение ДНК из периферической венозной крови;
- анализ полиморфизмов генов цитокинов rs1800469 TGFβ-1 и rs833061 VEGFA;
- прогнозирование высокого риска развития гипертонической болезни при выявлении сочетания генотипа СС rs1800469 TGFβ-1 с генотипом ТТ rs833061 VEGFA.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогноза риска развития гипертонической болезни у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрального Черноземья по наличию сочетания генетических вариантов полиморфных маркеров цитокинов rs1800469 TGFβ-1 и rs833061 VEGFA.

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 320мМ сахарозы, 1% тритон X-100, 5мМ MgCl₂, 10мМ трис-НСl (рН=7,6). Полученную смесь перемешивают и центрифугируют при 4°C, 4000 об./мин. в течение 20 минут. После центрифугирования надосадочную жидкость сливают, к осадку добавляют 4 мл раствора, содержащего 25 мМ ЭДТА (рН=8,0) и 75 мМ NaCl, ресуспензируют. Затем прибавляют 0,4 мл 10% SDS, 35 мкл протеиназы К (10мг/мл) и инкубируют образец при 37°C в течение 16 часов.

На втором этапе из полученного лизата последовательно проводят экстракцию ДНК равными объемами фенола, фенол-хлороформа (1:1) и хлороформа с центрифугированием при 4000 об/мин. в течение 10 минут. После каждого центрифугирования производят отбор водной фазы. ДНК осаждают из раствора двумя объемами охлажденного 96% этанола. После лиофилизации полученную ДНК растворяют в бидистиллированной, деионизованной воде и хранят при -200С. Выделенную ДНК используют для проведения полимеразной цепной реакции синтеза ДНК.

Анализ полиморфизма гена rs1800469 TGFβ-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-НСl (рН=8,8), 2,5мМ 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 rs1800469 TGFβ-1 зонд с флуоресцентным красителем ROX соответствует аллелю Т, зонд с красителем FAM – аллелю С (фиг.1).

Для исследования полиморфизма rs833061 VEGFA 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, ТрисНСl (рН 8,8), 6,25 мМ MgCl₂), SynTaq ДНК-полимеразу, дезоксинуклеозидтрифосфаты, глицерол, Tween 20) в объеме 10мкл, 25мМ 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 rs833061 VEGFA зонд с флуоресцентным красителем ROX соответствует аллелю Т, зонд с красителем FAM – аллелю С (фиг.2).

Выделенную ДНК подвергают полимеразной цепной реакции с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров [Ray D.W. et.al., 2004; McKnight A., 2007].

5 Изобретение характеризуется фигурами.

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 TGFβ-1 (rs1800469): - СС, - ТТ, - ТС, ■ - отрицательный контроль.

10 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 VEGF-A (rs833061): - СС, - ТТ, - СТ, ■ - отрицательный контроль.

15 Фиг. 3. Диаграмма взаимодействий локусов rs1800469 TGFβ-1 и rs833061 VEGFA в двухфакторной модели при формировании гипертонической болезни, полученная методом GMDR с коррекцией на коварианты, где столбики слева соответствуют группе больных, столбики справа соответствуют контрольной группе.

Генотипирование полиморфизмов rs1800469 TGFβ-1 и rs833061 VEGFA осуществляют методом детекции TagMan зондов по данным величин ОЕФ (относительные единицы флуоресценции) каждого зонда на амплификаторе CFX96 с детектирующей системой в режиме реального времени.

25 Анализ ассоциаций сочетаний генетических вариантов и статуса курения с гипертонической болезнью 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.

30 Возможность использования предложенного способа для оценки риска возникновения и развития гипертонической болезни подтверждает анализ результатов наблюдений 939 пациентов с ГБ и 466 индивидуумов контрольной группы. Общий объем исследуемой выборки составил 1405 человек. В группе больных насчитывается 564 мужчины (средний возраст составил 57,60 лет) и 375 женщин (средний возраст составил 58,80 лет). В 35 контрольной группе 257 мужчин (средний возраст составил 57,54 лет) и 209 женщин (средний возраст составил 58,17 лет). В исследуемые выборки включались индивидуумы русской национальности, являющиеся уроженцами Центрального Черноземья России и не имеющие родства между собой. Таким образом, группа больных с ГБ и контрольная группа сопоставимы по полу, возрасту, месту рождения и национальности.

40 Все клинические и клинико-лабораторные исследования проводили на базе неврологического и кардиологического отделений Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа, с информированного согласия пациентов на использование материалов лечебно-диагностических мероприятий, проводимых за период госпитализации и после нее для научно-исследовательских целей. В работе 45 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 [Промоторный полиморфизм -1293G>C гена CYP2E1 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 цитокинов с гипертонической болезнью 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, редкое употребление овощей и фруктов. Для валидации полученных результатов проводили пермутационный тест – выполнено 1000 пермутаций при 10 кросс-валидациях, что обеспечивает $p_{perm} < 0,001$

Установлены особенности «конституции» больных с гипертонической болезнью на основе комбинаций генов цитокинов. Выявлена модель ген-генных взаимодействий полиморфизмов rs1800469 TGF β -1 и rs833061 VEGFA, ассоциированная с высоким риском развития гипертонической болезни с поправкой на такие ковариаты как индекс массы тела, уровни холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, курение, низкую физическую активность, предпочтение к жирной пище, редкое употребление овощей и фруктов, для исключения их влияния. Воспроизводимость модели (CVC) составила 100%, точность предсказания модели (Test.Val.Асс.) равна 51,89%, OR=1,47, 95% CI 0,93-2,32, $p=0,01$ ($p_{perm} < 0,001$).

Таким образом, в рамках данной модели выявлена комбинация, являющаяся фактором риска развития гипертонической болезни: сочетание генотипа CC rs1800469 TGF β -1 с генотипом TT rs833061 VEGFA наблюдается у 10,12% больных с ГБ и у 6,22% индивидуумов контрольной группы ($X^2=4,36$, $p=0,03$). Следовательно, наличие данного сочетания является фактором риска развития гипертонической болезни (OR=1,23, 95% CI 0,82-1,86) независимо от влияния средовых факторов риска.

В качестве примеров конкретного применения разработанного способа приведено генетическое обследование по локусам rs1800469 TGF β -1 и rs833061 VEGFA добровольцев русской национальности, являющихся жителями Центрального Черноземья и не являющихся родственниками между собой.

Пример 1.

У пациента И. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров было выявлено, что генотип индивидуума по локусу rs1800469 TGF β -1 – CC, генотип по локусу rs833061 VEGFA – TT. Сочетание генотипа CC (rs1800469 TGF β -1) с генотипом TT (rs833061 VEGFA) позволило отнести пациента И. в группу больных с высоким риском развития гипертонической болезни. Дальнейшее наблюдение подтвердило диагноз гипертонической болезни у пациента.

Пример 2.

У пациентки Д. произведен забор венозной крови, при генотипировании ДНК-маркеров выявлено, что ее генотип по локусу rs1800469 TGF β -1 – TT, генотип по локусу rs833061 VEGFA – CC. По данным генотипирования пациентка Д. не включается в группу больных с высоким риском развития гипертонической болезни. В дальнейшем было установлено, что артериальное давление пациентки соответствует норме.

Пример 3.

У пациента В. после забора венозной крови из локтевой вены и последующего генотипирования выявлен генотип СС по локусу rs1800469 TGF β -1 и генотип СС по локусу rs833061 VEGFA. По данным генотипирования пациент В. не включается в группу больных с высоким риском развития гипертонической болезни. В дальнейшем
5 было установлено, что артериальное давление пациента В. соответствует нормальным значениям.

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

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования риска развития гипертонической болезни на основании молекулярно-генетических данных у индивидуумов русской национальности,
15 являющихся жителями Центрального Черноземья, включающий выделение ДНК из периферической венозной крови, анализ генетических полиморфизмов, отличающийся тем, что проводят анализ полиморфизмов генов цитокинов rs1800469 TGF β -1 и rs833061 VEGFA, высокий риск развития гипертонической болезни прогнозируют при выявлении сочетания генотипа СС rs1800469 TGF β -1 с генотипом ТТ rs833061 VEGFA.

20

25

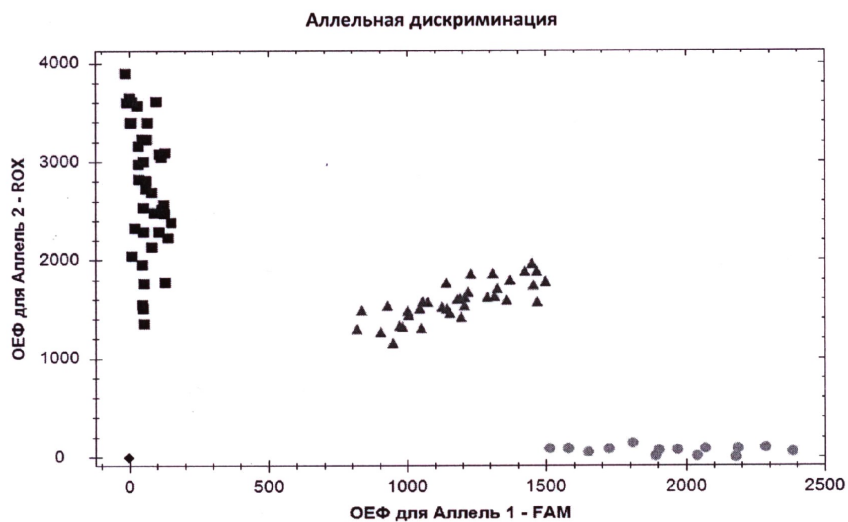
30

35

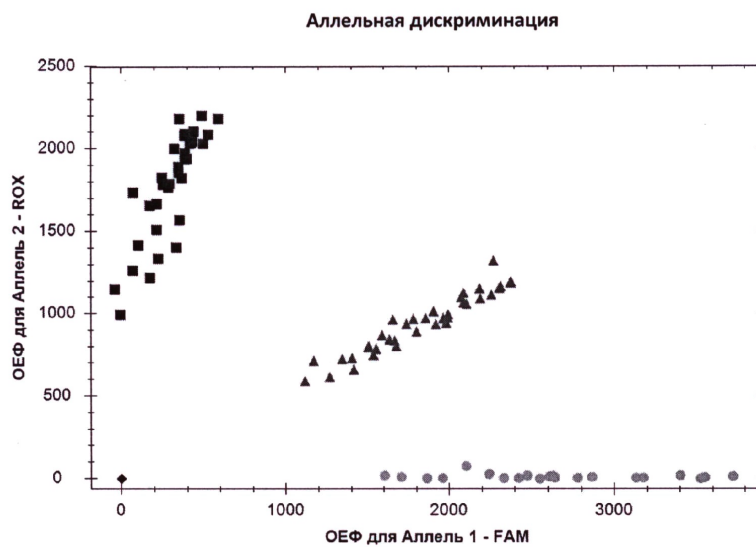
40

45

Способ прогнозирования риска развития гипертонической болезни на основании молекулярно-генетических данных

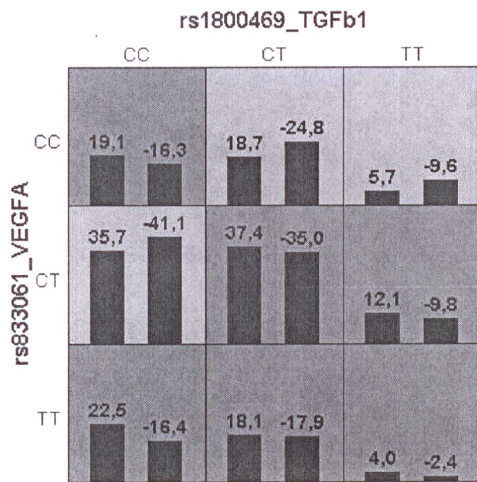


Фиг. 1



Фиг. 2

Способ прогнозирования риска развития гипертонической болезни на основании молекулярно-генетических данных



Фиг. 3