



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 33/50 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2019118828, 17.06.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.06.2019

Дата регистрации:
21.10.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.06.2019

(45) Опубликовано: 21.10.2019 Бюл. № 30

Адрес для переписки:

672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Читинская
медицинская академия, патентный отдел

(72) Автор(ы):

Пушкарёв Борис Сергеевич (RU),
Пушкарёв Сергей Александрович (RU),
Сибирякова Татьяна Владимировна (RU),
Емельянов Артур Сергеевич (RU),
Романюк Светлана Владимировна (RU),
Большакова Ольга Валерьевна (RU),
Марковский Александр Викторович (RU),
Витковский Юрий Антонович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования Читинская государственная
медицинская академия Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2624480 C1, 04.07.2017. RU
2456608 C1, 20.07.2012. KR 20140059147 A,
15.05.2014. US 2012134981 A1, 31.05.2012.
ДОРОФЕЕВА Н.П. и др. "Полиморфизм
генов ренин-ангиотензиновой системы у
больных артериальной гипертензией у
больных артериальной гипертензией и
ишемической болезнью сердца, осложненной
хронической сердечной недостаточностью".
(см. прод.)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к кардиологии, и касается прогнозирования эссенциальной гипертензии. Для этого из периферической венозной крови пациентов выделяют ДНК с последующей амплификацией полиморфных вариантов SACNA1C G2236129A (rs1006737), SACNA1C G2585485A (rs112532048), SACNA1H G1134967A (rs11865472), SACNA1G G50615794A (rs11079919), SACNB2 C18539252T

(rs143326262), RYR2 G237115840T (rs2490389). В зависимости от выявленных комбинаций генотипов прогнозируют развитие эссенциальной гипертензии. Изобретение обеспечивает возможность прогнозирования развития гипертензии на доклинической стадии, что, соответственно, позволяет осуществлять своевременную профилактику заболевания. 2 табл., 4 пр.

(56) (продолжение):

Consilium Medicum 2005, т.11, no.4, найдено 26.08.2019 из Интернет: old.consilium-medicum.com/media/gyper/05_04/235.shtml. ELENIS E. et al. "HRG C633T polymorphism and risk of gestational hypertensive disorders: a pilot study". BMC Med Genet 2018 Mar 14; 19(1):44, реферат, найдено 26.08.2019 из PubMed PMID:29540166.

R U 2 7 0 3 5 5 9 C 1

R U 2 7 0 3 5 5 9 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
G01N 33/50 (2019.08)

(21)(22) Application: **2019118828, 17.06.2019**

(24) Effective date for property rights:
17.06.2019

Registration date:
21.10.2019

Priority:

(22) Date of filing: **17.06.2019**

(45) Date of publication: **21.10.2019** Bull. № 30

Mail address:

**672000, g. Chita, ul. Gorkogo, 39a, Chitinskaya
meditsinskaya akademiya, patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Pushkarev Boris Sergeevich (RU),
Pushkarev Sergej Aleksandrovich (RU),
Sibiryakova Tatyana Vladimirovna (RU),
Emelyanov Artur Sergoevich (RU),
Romanyuk Svetlana Vladimirovna (RU),
Bolshakova Olga Valerevna (RU),
Markovskij Aleksandr Viktorovich (RU),
Vitkovskij Yuriy Antonovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya Chitinskaya gosudarstvennaya
meditsinskaya akademiya Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTION OF RISK OF DEVELOPING ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to cardiology, and concerns prediction of essential hypertension. That is ensured by isolating DNA from peripheral venous blood of patients, followed by amplification of polymorphous variants CACNA1C G2236129A (rs1006737), CACNA1C G2585485A (rs112532048), CACNA1HG1134967A (rs11865472), CACNA1G G50615794A (rs11079919), CACNB2

C18539252T (rs143326262), RYR2 G237115840T (rs2490389). Depending on the revealed combinations of genotypes, the development of essential hypertension is predicted.

EFFECT: invention enables predicting the development of preclinical hypertension, which, accordingly, enables timely prevention of the disease.

1 cl, 2 tbl, 4 ex

Изобретение относится к области медицинской диагностики и может быть использовано для прогнозирования риска развития эссенциальной артериальной гипертензии (далее ЭГ).

5 ЭГ или гипертоническая болезнь (ГБ) - широко распространенное сердечно-сосудистое заболевание, по статистике около 30% населения земного шара отмечает у себя повышенное АД, из этого контингента 2/3 страдают стойкой артериальной гипертензией, 1/3 - пограничной артериальной гипертензией [1].

10 ЭГ является фактором, увеличивающим риск развития инсультов, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и др. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 году от ССЗ умерло 17,9 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. По оценке ВОЗ, 85% этих смертей произошло в результате инфаркта миокарда и инсульта. [2].

15 ЭГ является мультифакториальным заболеванием. Генетические факторы вносят в развитие ЭГ значительный вклад, который различается в зависимости от популяционной принадлежности [3].

Высокий уровень смертности в результате грозных осложнений, и при этом широкая распространенность ЭГ создают ситуацию значительной необходимости выявления и оптимизации критериев персонализированного прогнозирования риска развития эссенциальной гипертензии на основании изучения полиморфных вариантов генов-кандидатов с целью заблаговременного выявления индивидуумов, предрасположенных к данному заболеванию.

25 Возможность раннего прогнозирования эссенциальной гипертензии позволит предотвратить гипертрофию миокарда при помощи профилактических мероприятий и превентивной терапии, что увеличит продолжительность и улучшит качество жизни пациента. Таким образом, прогнозирование возможного развития ЭГ является важным аспектом современной медицины [2].

Известен способ прогнозирования возможности развития гипертонической болезни для коренных сельских жителей-Телеутов юга Кузбасса, согласно которому у 30 обследуемых определяют пол, массу тела и рост. Рассчитывают соматический индекс по формуле Риса-Айзенка. Дополнительно измеряют окружность груди, окружность талии, окружность бедер. У мужчин при росте менее 161 см, значении индекса Риса-Айзенка менее 86, поперечном диаметре грудной клетки 31 см и более, окружности груди 93 см и более, окружности талии 83 см и более, окружности бедер 97 см и более, массе тела 69 кг и более, у женщин при росте менее 144 см, значении индекса Риса- 35 Айзенка менее 90, поперечном диаметре грудной клетки 27 см и более, окружности груди 97 см и более, окружности талии 85 см и более, окружности бедер 106 см и более, массе тела 69 кг и более прогнозируют повышенный риск ГБ у коренных сельских жителей-Телеутов юга Кузбасса [4].

40 Способ обеспечивает повышение точности прогнозирования возможности развития ГБ, выявление группы лиц, нуждающихся в обязательном проведении лечебно-профилактических мероприятий в отношении ГБ.

Недостатком способа является невозможность использования его для людей других возрастных групп и лиц другой территориальной и расовой принадлежности, т.к. показатели, характеризующие увеличение риска ГБ, рассчитаны только по отношению 45 к взрослым коренным сельским жителям юга Кузбасса-Телеутам.

Известен способ прогнозирования риска развития эссенциальной гипертензии у женщин на основе генетических факторов, взятый в качестве прототипа. Согласно способу, 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 rs 1799750 MMP-1 и генотипа 6A/6A по локусу rs3025058 MMP-3 [6].

5 Недостатком способа-прототипа является то, что прогностические критерии разработаны только для женщин, хотя известно, что заболеваемость ЭГ у мужчин в возрасте 30-39 лет выше, чем у женщин соответствующего возраста [7]. Кроме этого, использование способа ограничивается территориальной специфичностью происхождения людей, т.к. способ-прототип разработан для уроженок Центрального Черноземья, таким образом его интерполяция на людей иного территориального происхождения будет не точной.

10 Для расширения диапазона ареалов применения прогноза и генетических маркеров прогнозирования эссенциальной артериальной гипертензии, определяют полиморфизм генов - SACNA1C G2236129A (rs1006737) (далее C10), SACNA1C G2585485A (rs112532048) (далее C12), SACNA1H G1134967A (rs11865472) (далее H11), SACNA1G G50615794A (rs11079919) (далее G11), SACNB2 C18539252T (rs143326262) (далее B14), RYR2 G237115840T (rs2490389) (далее R24), и при наличии одной из комбинаций генотипов:

- B14-CC/ G11-AA/ C12-GG/ C10-GA/ H11-GG/ R24-GT;
- B14-CC/ G11-AA/ C12-GG/ C10-GA/ H11-AA/ R24-TT;
- B14-CC/ G11-AA/ C12-GG/ C10-GA/ H11-AA/ R24-GG;
- 20 ● B14-CC/ G11-GA/ C12-GG/ C10-GA/ H11-GG/ R24-TT;
- B14-CC/ G11-GA/ C12-GG/ C10-GA/ H11-GG/ R24-GG;
- B14-CC/ G11-GA/ C12-GG/ C10-AA/ H11-AA/ R24-TT;
- B14-CC/ G11-GG/ C12-GG/ C10-GG/ H11-GG/ R24-TT;
- B14-CC/ G11-GG/ C12-GG/ C10-GA/ H11-GA/ R24-GG;
- 25 ● B14-CC/ G11-GG/ C12-GG/ C10-GA/ H11-GA/ R24-GT;
- B14-CC/ G11-GG/ C12-GG/ C10-GA/ H11-AA/ R24-TT;
- B14-CT/ G11-GA/ C12-GG/ C10-GA/ H11-GA/ R24-GT

прогнозируют риск развития эссенциальной артериальной гипертензии.

Способ осуществляют следующим образом:

30 Исследуемую ДНК выделяют из клеток человека. Полученную ДНК используют в качестве исследуемого образца. Для исследования выбирают точечные мутации генов кальциевых каналов: SACNA1C G2236129A (rs1006737), SACNA1C G2585485A (rs112532048), SACNA1H G1134967A (rs11865472), SACNA1G G50615794A (rs11079919), SACNB2 C18539252T (rs143326262), RYR2 G237115840T (rs2490389). Амплификацию фрагмента исследуемых генов проводят в термоциклере методом полимеразной цепной реакции, выполняют детекцию полученных результатов полимеразной цепной реакции и анализ данных.

40 Выявление значимости сочетания генетических вариантов, связанных с развитием эссенциальной гипертензии, проводят методом QMDR (Quantitative Multifactor Dimensionality Reduction). Моделирование генетических взаимодействий высокого порядка позволяет оценить вклад каждого из исследуемых генотипов, учитывая как снижающие, так и усиливающие влияния отдельных маркеров на возникновение заболевания. Вклад каждого гена и/или их взаимодействия оценивается величиной энтропии H (величиной информации, снятой неопределенности в терминах теории информации), выраженной в процентах, где 100% - генотип однозначно определяет, к какому классу (больных или здоровых) относится индивид, соответственно 0% - генотип не играет никакой роли в предрасположенности к заболеванию. Путем многократного перекрестного пересчета вводимых первичных данных в QMDR выбирают оптимальную

модель ген-генного взаимодействия, позволяющую с высокой точностью предсказать человеку наличие или отсутствие предрасположенности к определенному заболеванию. Для каждой из этих моделей определяют результаты тренировочной Т-статистики (Training T-statistic), Т-статистики тестирования (Testing T-statistic) и согласованность перекрестной проверки данных (Cross-validation Consistency), отражающую не только возможность предсказания того или иного события (в частности, наличия или отсутствия заболевания), вероятность (точность) развития данного события, а также степень выраженности его проявлений [8]. Статистически значимыми считают различия при $p < 0,05$.

В анализе ассоциаций выявляют лучшие модели комбинаций генотипов для изучаемых SNP со значимыми показателями отношения шансов по критерию χ^2 при тестировании ($p < 0,05$). Модель с максимальным значением Т-статистики тестирования (Testing T-statistic=2,6371), воспроизводимостью результата 10/10 - комбинация полиморфных вариантов генов B14, G11, C12, C10, H11, R24 (d.f.=6, $p=0,0193$) (табл. 1).

Таблица 1

Модель Multifactor Dimensionality Reduction для прогнозирования развития эссенциальной артериальной гипертензии

Модель	Т-статистика кросс-валидации подготовки	Т-статистика кросс-валидации тестирования	Взаимосогласованность кросс-валидации
B14, G11, C12, C10, H11, R24	5,966	2,6371	10/10

$T=2,6371$, d.f.=6, $p=0,0193$

Результат моделирования взаимодействий исследуемых генов представлен в таблице 2. Выявленные комбинации генотипов отражают прогнозируемое значение индекса массы миокарда левого желудочка (исход).

Таблица 2

5
10
15
20
25
30
35
40

**Модель прогнозирования предрасположенности к развитию
эссенциальной артериальной гипертензии на основе SNP CACNA1C
rs1006737, CACNA1C rs112532048, CACNA1H rs11865472, CACNA1G
rs11079919, CACNB2 rs143326262, RYR2 rs2490389**

Комбинация B14(C>T),G11(G>A),C12(G >A),C10(G>A),H11(G>A),R 24(G>T)	Исход	Разница с глобальной средней 103,3964	Прогнозируемый исход предрасположеннос ти к эссенциальной артериальной гипертензии 0-нет; 1-есть
CC,AA,GG,GG,GA,TT	84,5	-18,8964	0
CC,AA,GG,GG,GA,GG	97,0	-6,3964	0
CC,AA,GG,GG,GA,GT	84,0	-19,3964	0
CC,AA,GG,GG,GG,TT	110,0	6,6036	1
CC,AA,GG,GG,GG,GG	87,5	-15,8964	0
CC,AA,GG,GG,AA,TT	101,0	-2,3964	0
CC,AA,GG,GG,AA,GG	72,5	-30,8964	0
CC,AA,GG,GA,GA,TT	83,0	-20,3964	0
CC,AA,GG,GA,GA,GG	77,5	-25,8964	0
CC,AA,GG,GA,GG,TT	107,0	3,6036	1
CC,AA,GG,GA,GG,GG	89,0	-14,3964	0
CC,AA,GG,GA,GG,GT	124,0	20,6036	1
CC,AA,GG,GA,AA,TT	130,7	27,2703	1

	CC,AA,GG,GA,AA,GG	123,0	19,6036	1
	CC,AA,GG,GA,AA,GT	95,0	-8,3964	0
5	CC,AA,GG,AA,GA,TT	83,5	-19,8964	0
	CC,AA,GG,AA,GG,GT	108,0	4,6036	1
	CC,AA,GG,AA,AA,GT	106,5	3,1036	1
10	CC,GA,GG,GG,GA,GT	84,0	-19,3964	0
	CC,GA,GG,GG,GG,TT	109,0	5,6036	1
	CC,GA,GG,GG,GG,GG	95,0	-8,3964	0
15	CC,GA,GG,GG,GG,GT	102,0	-1,3964	0
	CC,GA,GG,GG,AA,GT	80,5	-22,8964	0
	CC,GA,GG,GA,GA,TT	96,0	-7,3964	0
20	CC,GA,GG,GA,GA,GG	69,5	-33,8964	0
	CC,GA,GG,GA,GA,GT	90,3	-13,0631	0
	CC,GA,GG,GA,GG,TT	120,0	16,6036	1
	CC,GA,GG,GA,GG,GG	275,0	171,6036	1
25	CC,GA,GG,GA,GG,GT	82,5	-20,8964	0
	CC,GA,GG,GA,AA,TT	117,0	13,6036	1
	CC,GA,GG,GA,AA,GT	116,5	13,1036	1
30	CC,GA,GG,AA,GA,GG	103,0	-0,3964	0
	CC,GA,GG,AA,GA,GT	97,0	-6,3964	0
	CC,GA,GG,AA,GG,TT	92,0	-11,3964	0
35	CC,GA,GG,AA,GG,GT	81,0	-22,3964	0
	CC,GA,GG,AA,AA,TT	139,0	35,6036	1
	CC,GA,GG,AA,AA,GT	93,3	-10,0631	0
40	CC,GG,GG,GG,GA,TT	105,0	1,6036	1
	CC,GG,GG,GG,GA,GG	89,0	-14,3964	0
	CC,GG,GG,GG,GA,GT	63,0	-40,3964	0
45	CC,GG,GG,GG,GG,TT	194,5	91,1036	1
	CC,GG,GG,GG,GG,GG	74,0	-29,3964	0

	CC,GG,GG,GG,AA,TT	102,0	-1,3964	0
	CC,GG,GG,GG,AA,GT	104,25	0,8536	1
5	CC,GG,GG,GA,GA,TT	95,0	-8,3964	0
	CC,GG,GG,GA,GA,GG	140,0	36,6036	1
	CC,GG,GG,GA,GA,GT	121,6	18,2036	1
10	CC,GG,GG,GA,GG,GG	83,0	-20,3964	0
	CC,GG,GG,GA,GG,GT	115,3	11,9369	1
	CC,GG,GG,GA,AA,TT	135,0	31,6036	1
	CC,GG,GG,AA,GA,GG	88,0	-15,3964	0
15	CC,GG,GG,AA,GA,GT	95,3	-8,0631	0
	CC,GG,GG,AA,AA,TT	71,5	-31,8964	0
	CC,GG,GG,AA,AA,GT	119,0	15,6036	1
20	CT,GA,GG,GA,GA,GT	122,0	18,6036	1

С развитием эссенциальной артериальной гипертензии ассоциированы следующие сочетания полиморфных вариантов:

- 25 ● CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-AA/ CACNA1C G2585485A-GG/ CACNA1C G2236129A-GA/ CACNA1H G1134967A-GG/ RYR2G237115840T-GT;
- CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-AA/ CACNA1C G2585485A-GG/ CACNA1C G2236129A-GA/ CACNA1H G1134967A-AA/ RYR2G237115840T-TT;
- CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-AA/ CACNA1C G2585485A-GG/ CACNA1C G2236129A-GA/ CACNA1H G1134967A-AA/ RYR2G237115840T-GG;
- 30 ● CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-GA/ CACNA1C G2585485A-GG/ CACNA1C G2236129A-GA/ CACNA1H G1134967A-GG/ RYR2G237115840T-TT;
- CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-GA/ CACNA1C G2585485A-GG/ CACNA1C G2236129A-GA/ CACNA1H G1134967A-GG/ RYR2G237115840T-GG;
- 35 ● CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-GA/ CACNA1C G2585485A-GG/ CACNA1C G2236129A-AA/ CACNA1H G1134967A-AA/ RYR2G237115840T-TT;
- CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-GG/ CACNA1C G2585485A-GG/ CACNA1C G2236129A-GG/ CACNA1H G1134967A-GG/ RYR2G237115840T-TT;
- CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-GG/ CACNA1C G2585485A-GG/ CACNA1C G2236129A-GA/ CACNA1H G1134967A-GA/ RYR2G237115840T-GG;
- 40 ● CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-GG/ CACNA1C G2585485A-GG/ CACNA1C G2236129A-GA/ CACNA1H G1134967A-GA/ RYR2G237115840T-GT;
- CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-GG/ CACNA1C G2585485A-GG/ CACNA1C G2236129A-GA/ CACNA1H G1134967A-AA/ RYR2G237115840T-TT;
- 45 ● CACNB2 C18539252T-CT/ CACNA1G G50615794A-GA/ CACNA1C G2585485A-GG/ CACNA1C G2236129A-GA/ CACNA1H G1134967A-GA/ RYR2G237115840T-GT Аллельные варианты генов CACNA1C G2236129A (rs1006737), CACNA1C G2585485A (rs112532048), CACNA1H G1134967A (rs11865472), CACNA1G G50615794A (rs11079919), CACNB2 C18539252T (rs143326262), RYR2 G237115840T (rs2490389) были отображены по результатам

собственных исследований больных гипертонической болезнью и здоровых людей с учетом патогенетического вклада этих SNP в формирование эссенциальной гипертензии.

Известно, что ген *CACNA1C* (синонимы *LQT8*, *CACNL1A1*, *CACN2*, *TS*, *CCHL1A1*, *CACH2*, *Ca_v1.2*) локализован в 12 хромосоме (12p13.33) и кодирует $\alpha 1C$ субъединицу кальциевых потенциал-управляемых каналов L-типа. Этот ген связан с Синдромами мультиорганной дисфункции и внезапной сердечной смертью. Варианты наследования гена *CACNA1C* связаны с симптоматической брадикардией и развитием синдрома слабости синусового узла. Установлена ассоциация данного гена с гипертонической болезнью. Выявлено, что отклик на терапию кальциевыми блокаторами артериальной гипертензии у носителей различных генотипов *CACNA1C* отличается [9].

Ген *CACNA1H* (синоним *Ca_v3.2*) локализован в 16 хромосоме (16p13.3) и кодирует $\alpha 1H$ субъединицу кальциевых потенциал-управляемых каналов T-типа. Этот ген имеет 12 транскриптов и связан с 4 фенотипами. Каналы *Ca_v3.2* участвуют в сердечной автоматике, клеточном росте и кардиоваскулярном ремоделировании, локализуются в гладкой мускулатуре сосудов, участвуют в регуляции сосудистого тонуса, данные каналы принимают участие в патогенетическом механизме развития гипертрофии миокарда при эссенциальной гипертензии [10].

Ген *CACNA1G* (синоним *Ca_v3.1*, *NBR13*) локализован в 17 хромосоме (17q21.33) и кодирует $\alpha 1G$ субъединицу кальциевых потенциал-управляемых каналов T-типа. Этот ген имеет 34 транскрипта и связан с 3 фенотипами.

Генетические варианты каналов *Ca_v3.1* принимают участие в патогенезе артериальной гипертензии и механизмах гипертрофии миокарда с вовлечением NO-зависимого сигнального механизма [11].

Ген *CACNB2* (синоним *MYSB*, *CACNLB2*) локализован в 10 хромосоме (10p12) и кодирует вспомогательную $\beta 2$ -субъединицу кальциевых потенциал-управляемых каналов. Этот ген имеет 16 транскриптов и связан с 2 фенотипами. Работа *CACNB2* связана с развитием сердца, так как ответственна за основную регуляцию экспрессии и пропускной способности канала Проведение Ca^{2+} , экспрессия канала и восстановление после инактивации увеличиваются в присутствии β -субъединицы. Потеря экспрессии $\beta 2$ ведет к сосудистым и кардиальным деформациям [12]. Более того, физиологическая изменчивость генов *CACNB* оказывается связанной с некоторыми заболеваниями человека, затрагивающими сердце и головной мозг, включая кардиальную аритмию, синдром *Brugada* и синдром семейной внезапной сердечной смерти [13], артериальную гипертензию [14], болезнь коронарных артерий [15].

Ген *RYR2* (синоним *VTSIP*, *ARVD2*, *ARVC2*) локализован в 1 хромосоме (1q43) и кодирует рианодиновые рецепторы 2-го типа. Этот ген имеет 7 транскриптов и связан с 6 фенотипами. Рианодиновые рецепторы при своей патологии осуществляют повышенное выделения Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулаума кардиомиоцитов, что является причиной некоторых сердечно-сосудистых заболеваний [16]. Обнаружена ассоциация полиморфизма *RYR2* с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией [17].

Прогностическая значимость исследования повышается при включении аллельных вариантов нескольких функциональных групп генов первичного звена патогенеза. Полиморфизмы таких генов образуют различные комбинации, усиливающие/ослабляющие эффект какого-либо отдельного генетического полиморфизма [8].

Способ прогнозирования развития эссенциальной артериальной гипертензии иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1.

Донор Л., русский, 19 лет.

В анамнезе эпизодов гипертензии нет, у отца - гипертоническая болезнь с 30 лет. На момент прохождения очередного медицинского осмотра - здоров, жалоб не предъявляет
 5 для проведения анализа у донора была взята венозная кровь, выполнено
 генотипирование ДНК-маркеров по полиморфным локусам CACNA1C G2236129A
 (rs1006737), CACNA1C G2585485A (rs112532048), CACNA1H G1134967A (rs11865472),
 CACNA1G G50615794A (rs11079919), CACNB2 C18539252T (rs143326262), RYR2
 10 G237115840T (rs2490389) методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме
 реального времени. В результате выявлено следующее сочетание исследуемых
 полиморфизмов генов: CACNB2 C18539252T (rs143326262)-CC/ CACNA1G G50615794A
 (rs11079919)-GA/ CACNA1C G2585485A (rs112532048)-GG/ CACNA1C G2236129A
 (rs1006737)-AA/ CACNA1H G1134967A (rs11865472)-AA/ RYR2 G237115840T (rs2490389)
 15 -ТТ. Наличие данной комбинации генотипов и отягощенного наследственного анамнеза
 позволяет прогнозировать риск развития эссенциальной артериальной гипертензии.
 Катамнез прослежен в течение 5 лет, в период которых донор отмечает повышение
 артериального давления, нарушения со стороны работы сердца, вследствие чего
 обращался в медицинское учреждение. При проведении физикальных, инструментальных
 исследований установлен диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени, риск
 20 3.

Пример 2.

Донор А., русская, 46 лет.

На момент осмотра донор жалоб не предъявляет, анамнез сердечнососудистой
 патологией не отягощен, здорова. Для проведения анализа у донора был взят
 25 буккальный соскоб, выполнено генотипирование ДНК-маркеров по полиморфным
 локусам - CACNA1C G2236129A, CACNA1C G2585485A, CACNA1H G1134967A, CACNA1G
 G50615794A, CACNB2 C18539252T, RYR2 G237115840T. В результате выявлено сочетание
 исследуемых полиморфизмов генов: CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-
 GG/ CACNA1C G2585485A-GG/ CACNA1C G2236129A -AA/ CACNA1H G1134967A-AA/
 30 RYR2 G237115840T-ТТ. Наличие данной комбинации генотипов позволяет предполагать
 отсутствие риска развития эссенциальной гипертензии. Катамнез прослежен в течение
 5 лет - эпизодов повышения артериального давления, нарушений в работе сердца не
 зарегистрировано.

Пример 3.

35 Донор К., русский, 28 лет.

В анамнезе эпизодов гипертензии нет, у родителей гипертоническая болезнь. На
 момент осмотра здоров. Для проведения анализа у пациента была взята венозная кровь,
 выполнено генотипирование ДНК-маркеров по полиморфным локусам - CACNA1C
 G2236129A, CACNA1C G2585485A, CACNA1H G1134967A, CACNA1G G50615794A,
 40 CACNB2 C18539252T, RYR2 G237115840T. В результате выявлено следующее сочетание
 исследуемых полиморфизмов генов: CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-
 GG/ CACNA1C G2585485A-GG/ CACNA1C G2236129A-GA/ CACNA1H G1134967A-GA/
 RYR2 G237115840T-GG. Наличие данной комбинации генотипов позволяет
 прогнозировать развитие эссенциальной гипертензии. Даны рекомендации: сокращение
 45 количества соли в питании, увеличение потребления овощей и фруктов, контроль массы
 тела, регулярные аэробные физические нагрузки, отказ от курения и алкоголя. Катамнез
 прослежен в течение 5 лет, установлено, что донор рекомендации не соблюдал, выявлены
 эпизоды гипертонии. При проведении физикальных и инструментальных исследований

установлен диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии, 1 степени, риск 3.

Пример 4.

Донор Б., бурят, 30 лет.

В анамнезе эпизоды гипертензии отсутствуют, мать страдает гипертонической болезнью. На момент осмотра жалоб не предъявляет, здоров. Для проведения анализа у пациента была взята венозная кровь, выполнено генотипирование ДНК-маркеров по полиморфным локусам - CACNA1C G2236129A, CACNA1C G2585485A, CACNA1H G1134967A, CACNA1G G50615794A, CACNB2 C18539252T, RYR2 G237115840T. В результате выявлено следующее сочетание исследуемых полиморфизмов генов: CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-GG/ CACNA1C G2585485A-GG/ CACNA1C G2236129A-GG/ CACNA1H G1 134967A-GG/ RYR2 G237115840T-ТТ. Наличие данной комбинации генотипов позволяет прогнозировать развитие эссенциальной гипертензии. На основании наличия генетического риска возникновения ЭГ, пациенту назначены меры первичной профилактики ЭГ. На очередном медицинском осмотре пациент жалоб не предъявляет, по данным анамнеза эпизоды гипертензии за период с момента определения риска ЭГ отсутствовали, установлено, что донор в течении 5 лет с момента получения результатов анализа по данным локусам полиморфизмов генов и выявления риска возникновения ЭГ соблюдает меры первичной профилактики ЭГ. При проведении физикальных и инструментальных исследований установлен диагноз: здоров.

Использование данного способа позволяет повысить достоверность прогнозирования развития ЭГ на доклинической стадии, что дает возможность своевременно назначить лечебно-профилактических и диагностических мероприятий для предотвращения развития ЭГ и ее осложнений.

Приведенные примеры подтверждают осуществимость предложенного способа и достижение заявленного технического результата.

Источники информации 1. Management of arterial hypertension / Wermelt J.A., Schunkert H. // Herz. - 2017. - Vol. 42, No. 5. - P. 515-526.

2. Артериальная гипертензия как социально-значимая проблема современной России / Чирин А.С. // Бюллетень медицинских интернет-конференций - 2016. - Т. 6, №1. - С. 85.

3. A Review of the Genetics of Hypertension with a Focus on Gene-Environment Interactions / Waken R.J., de Las Fuentes L., Rao D.C. // Curr Hypertens Rep. - 2017. - Vol. 19, No. 3. - P. 23.

4. Патент RU 2307577 C1, МПК А61В 5/00. Способ прогнозирования возможности развития гипертонической болезни для коренных сельских жителей-Телеутов юга Кузбасса. / Овсянникова О.В., Подхомутников В.М., Колбаско А.В. Заявлено 14.03.2006. Опубликовано 10.10.2007.

5. Патент RU 2624480 C1, МПК G01N 33/50, C12Q 1/68. Способ прогнозирования риска развития эссенциальной гипертензии на основе комбинаций генов матриксных металлопротеиназ. / Чурносов М.И., Москаленко М.И., Пономаренко И.В., Миланова С.Н., Полоников А.В. Заявлено 23.12.2016. Опубликовано 04.07.2017.

6. Патент RU 2664428, МПК G01N 33/50, C12Q 1/68. Способ прогнозирования риска развития эссенциальной гипертензии у женщин на основе генетических факторов / Чурносов М.И., Москаленко М.И., Миланова С.Н., Пономаренко И.В., Полоников А.В. Заявлено 12.12.2017. Опубликовано 17.08.2018.

7. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения / Климов А. В. [и др.] // Молодой ученый. - 2018. - №.50. - С. 86-90.

8. Multivariate Quantitative Multifactor Dimensionality Reduction for Detecting Gene-Gene Interactions / Wenbao Y. [et al.] // Hum. Hered. - 2015. - Vol. 79, No. 3-4.-P. 168-181.

9. Evolving mechanisms of vascular smooth muscle contraction highlight key targets in vascular disease. / Liu Z., Khalil R.A. // *Biochem. Pharmacol.* -2018.-Vol.153.-P. 91-122.

10. Deficiency of the T-type calcium channels Cav3.1 and Cav3.2 has no effect on angiotensin II hypertension but differential effect on plasma aldosterone in mice / Thuesen A.D. [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* - 2019. -Vol. 112.-P. 247-263.

11. Alpha 1G-dependent T-type Ca²⁺ current antagonizes cardiac hypertrophy through a NOS3-dependent mechanism in mice. / Nakayama H. [et al.] // *J. Clin. Invest.* - 2009. - Vol. 119(12). - P. 3787-3796.

12. Reduced cardiac L-type Ca²⁺ current in Ca-v beta(-/-)(2) embryos impairs cardiac development and contraction with secondary defects in vascular maturation / Weissgerber P. [et al.] // *Circ. Res.* - 2006. - Vol. 99. - P. 749-757.

13. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-Segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death / Antzelevitch C. [et al.] // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115.-P. 442-449.

14. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension / Levy D. [et al.] // *Nat. Genet.* - 2009. - Vol. 41. - P. 677-687.

15. Clinical association of variation in the beta 2 regulatory subunit of the voltage-gated calcium channel (CACNB2) with outcomes in hypertensive coronary artery disease (CAD) patients / Davis H.M. [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* -2010. - Vol. 87.-S. 66.

16. Efficient high-throughput screening by ER Ca²⁺ measurement to identify inhibitors of ryanodine receptor Ca²⁺- release channels / Murayama T., Kurebayashi N., Ikegami-Yuasa M. [et al.] // *Mol. Pharmacol.* - 2018.

17. A delayed diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with a mutant of RYR2 at c. 7580T>G for 6 years in a 9-year-old child / Duan H, Lu Y, Yan S, [et al.] // *Medicine (Baltimore).* - 2018. - Vol. 97, No. 16.-P. 0368.

19. A delayed diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with a mutant of RYR2 at c.7580T>G for 6 years in a 9-year-old child / Duan H, Lu Y, Yan S, [et al.] // *Medicine (Baltimore).* - 2018. - Vol. 97, No. 16. - P. 0368.

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования развития эссенциальной артериальной гипертензии, включающий выделение ДНК из биологического материала, определение генетического полиморфизма, отличающийся тем, что выявляют SNP генов CACNA1C G2236129A (rs1006737), CACNA1C G2585485A (rs112532048), CACNA1H G1134967A (rs11865472), CACNA1G G50615794A (rs11079919), CACNB2 C18539252T (rs143326262), RYR2 G237115840T (rs2490389), и при наличии одной из комбинаций генотипов:

● CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-AA/ CACNA1C G2585485A-GG/ CACNA1C G2236129A-GA/ CACNA1H G1134967A-GG/ RYR2G237115840T-GT;

● CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-AA/ CACNA1C G2585485A-GG/ CACNA1C G2236129A-GA/ CACNA1H G1134967A-AA/ RYR2G237115840T-TT;

● CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-AA/ CACNA1C G2585485A-GG/ CACNA1C G2236129A-GA/ CACNA1H G1134967A-AA/ RYR2G237115840T-GG;

● CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-GA/ CACNA1C G2585485A-GG/ CACNA1C G2236129A-GA/ CACNA1H G1134967A-GG/ RYR2G237115840T-TT;

● CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-GA/ CACNA1C G2585485A-GG/ CACNA1C G2236129A-GA/ CACNA1H G1134967A-GG/ RYR2 G237115840T-GG;

● CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-GA/ CACNA1C G2585485A-GG/ CACNA1C G2236129A-AA/ CACNA1H G1134967A-AA/ RYR2G237115840T-TT;

● CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-GG/ CACNA1C G2585485A-GG/
CACNA1C G2236129A-GG/ CACNA1H G1134967A-GG/ RYR2 G23 7115 840T-TT;

● CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-GG/ CACNA1C G2585485A-GG/
CACNA1C G2236129A-GA/ CACNA1H G1134967A-GA/ RYR2 G237115840T-GG;

5 ● CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-GG/ CACNA1C G2585485A-GG/
CACNA1C G2236129A-GA/ CACNA1H G1134967A-GA/ RYR2 G237115840T-GT;

● CACNB2 C18539252T-CC/ CACNA1G G50615794A-GG/ CACNA1C G2585485A-GG/
CACNA1C G2236129A-GA/ CACNA1H G1134967A-AA/ RYR2 G237115840T-TT;

10 ● CACNB2 C18539252T-CT/ CACNA1G G50615794A-GA/ CACNA1C G2585485A-GG/
CACNA1C G2236129A-GA/ CACNA1H G1134967A-GA/ RYR2 G237115840T-GT

прогнозируют развитие эссенциальной артериальной гипертензии.

15

20

25

30

35

40

45