



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 33/582 (2018.05); G01N 2800/2871 (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: 2017143881, 14.12.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.12.2017Дата регистрации:
17.08.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 14.12.2017

(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 Юрьевич (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: WEN D. et al. Association between
matrix metalloproteinase family gene
polymorphisms and ischemic stroke: a meta-
analysis. Mol Neurobiol. 2014 Dec; 50(3): 979-
85. EA 17529 B1, 30.01.2013. PRADHAN-
PALIKHE P. et al. Matrix metalloproteinase-8
as a diagnostic tool for the inflammatory and
malignant diseases. Doctoral Dissertation. Oulu
: Oulun (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования риска развития инсульта у мужчин на основе генетического тестирования

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицинской
диагностики и предназначено для
прогнозирования риска развития инсульта у
мужчин русской национальности, уроженцев
Центрального Черноземья. Проводят анализ
полиморфизмов генов rs1799750 MMP-1 и
rs11225395 MMP-8 и прогнозируют высокий риск
развития ишемического инсульта при выявлении

сочетания генотипа 1G/1G по локусу rs1799750
MMP-1 с генотипом TT по локусу rs11225395
MMP-8. Изобретение обеспечивает получение
новых критериев оценки риска развития
ишемического инсульта у мужчин русской
национальности, уроженцев Центрального
Черноземья. 3 ил., 3 пр.

(56) (продолжение):
yliopisto, 2011.



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 2800/2871* (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: **2017143881, 14.12.2017**

(24) Effective date for property rights:
14.12.2017

Registration date:
17.08.2018

Priority:

(22) Date of filing: **14.12.2017**

(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 Yurevich (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 STROKE IN MEN BASED ON GENETIC TESTING**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medical diagnostics and is intended for predicting the risk of stroke in men of Russian nationality, natives of the Central Chernozem region. Analysis of gene polymorphisms rs1799750 MMP-1 and rs11225395 MMP-8 and predict a high risk of development of

ischemic stroke in the detection of a combination of genotype 1G/1G at the locus rs1799750 MMP-1 with a genotype TT at the locus rs11225395 MMP-8.

EFFECT: invention provides new criteria for assessing the risk of ischemic stroke in men of Russian nationality, natives of the Central Chernozem region.

1 cl, 3 dwg, 3 ex

RU 2 664 430 C1

RU 2 664 430 C1

Изобретение относится к области медицинской диагностики, может быть использовано для прогнозирования риска развития ишемического инсульта у мужчин.

Ишемический инсульт является наиболее распространенным цереброваскулярным заболеванием и занимает первые позиции по инвалидизации и смертности в России и в мире [Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study [Text] / M.J. O'Donnell, S.L. Chin, S. Rangarajan [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 20, №388. – P. 761-775]. Церебральная ишемия в результате окклюзии кровеносного сосуда инициирует ряд патологических событий, включая нарушение гематоэнцефалического барьера, вазогенный отек, вторичную геморрагическую трансформацию и гибель нейронов. Основными механизмами ишемического инсульта являются тромбоз, эмболизация и лакунарный инфаркт, приводящие к дефициту кислорода и дисфункции АТФазы. Предикторы возникновения инсульта – гипертония, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, чрезмерное употребление алкоголя, курение, низкий уровень физической активности, а также генетические факторы [Хронические сосудистые заболевания головного мозга [текст] / А.С. Кадыков, Л.С. Манвелов, Н.В. Шахпаронова // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2013. – 232 с.]. Многие крупномасштабные исследования последних лет посвящены установлению взаимосвязи между риском развития инсульта и функциональными вариантами различных генов, среди которых гены системы гемостаза, системы окиси азота, программированной клеточной гибели, а также гены матриксных металлопротеиназ (ММП) [Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека [Текст] / В. П. Пузырев // *Медицинская генетика*. – 2008. – Т. 7. – № 9. – С. 3-9; 20th Workshop of the International Stroke Genetics Consortium: ISGC research priorities [Text] / D. Woo, S. Dettle, C. Anderson // *Neurol Genet*. – 2017. – Vol. 30, №3. – P. 12-18]. Матриксные металлопротеиназы – это семейство цинк-зависимых эндопептидаз, играющих значительную роль в нормальных и патологических состояниях организма благодаря способности гидролизовать все компоненты внеклеточного матрикса [Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания [Текст] / А.А. Турна, Р.Т. Тогузов // *Артериальная гипертензия*. – 2009. – №5. – С. 532-538; Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of 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 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-8 (ММП-8) – представитель семейства коллагеназ, синтез которой, в основном, осуществляется полиморфноядерными лейкоцитами. Цитогенетические координаты кодирующего ММП-8 гена – 11q22.2–q22.3. Установлено, что полиморфизм - rs11225395 ММП-8 ассоциирован с такими сердечно-сосудистыми

заболеваниями, как атеросклеротическое поражение сосудов и сердечная недостаточность в бразильской и иранской популяциях [Polymorphisms of matrix metalloproteinases in systolic heart failure: role on disease susceptibility, phenotypic characteristics, and prognosis [Text] / F.M. Velho, C.R. Cohen, K.G. Santose [et al.] // J. Card. Fail. – 2011. – №17 (2). – P. 115-121; Evaluation of plasma MMP-8, MMP-9 and TIMP-1 identifies candidate cardiometabolic risk marker in metabolic syndrome: results from double-blinded nested case-control study [Text] / S.M. Hoseini, A. Kalantari, M. Afarideh [et al.] // Metabolism – 2015. – 64 (4). – P. 527-538].

Исследования вовлеченности генов матриксных металлопротеиназ в формирование 10 предрасположенности к инсульту в России единичны и фрагментарны, а данных о роли генетических вариантов rs1799750 MMP-1 и rs11225395 MMP-8 в развитии ишемического инсульта у мужчин нет совсем. В России заболеваемость инсультом – одна из самых высоких в мире, при этом инвалидизация среди больных, перенесших инсульт, превышает 80%. Это определяет необходимость выделения критериев индивидуального 15 прогнозирования риска развития ишемического инсульта на основании изучения полиморфных вариантов генов-кандидатов.

В изученной научно-медицинской и доступной патентной литературе авторами не было обнаружено способа прогнозирования риска развития ишемического инсульта у мужчин на основе комбинаций генетических полиморфизмов rs1799750 MMP-1 и 20 rs11225395 MMP-8.

Из области техники известен «Способ прогнозирования развития острого ишемического инсульта» по патенту РФ №2012134988 от 20.02.2014. Способ включает учет показателей ферментов антиокислительной защиты в периферической крови, при этом в качестве ферментов антиокислительной защиты определяют каталазу, 25 пероксидазу и показатель перекисного окисления липидов. При увеличении показателей пероксидазы и перекисной резистентности эритроцитов и снижении показателя каталазы более чем на 70% от референтных значений судят о высоком риске развития ишемического инсульта. Однако данный способ не является достаточно информативным, так как не включает генетические маркеры и применим только на клиническом этапе, 30 что исключает раннюю диагностику и проведение профилактических мероприятий по предотвращению развития инсульта.

В качестве прототипа выбран патент РФ № 2422523 от 22.04.2010 «Аллель SNP41 гена PDE4D, его применение для прогнозирования индивидуальной 35 предрасположенности к инсульту в русской популяции, применение молекулярно-генетического маркера индивидуальной предрасположенности к инсульту и способ прогнозирования индивидуальной предрасположенности к инсульту». Данный способ разработан для выявления риска развития инсульта по результатам генетического тестирования по локусу гена PDE4D. Способ, согласно изобретению, включает молекулярно-генетический анализ ДНК, полученной из венозной крови методом 40 полимеразной цепной реакции в реальном времени, и позволяет диагностировать предрасположенность к инсульту в русской популяции при выявлении аллеля A SNP41 гена PDE4D. Недостатком указанного способа является использование в качестве маркера только одного генетического полиморфизма, что снижает статистическую мощность проведенного исследования.

45 Задачей настоящего изобретения является расширение арсенала способов диагностики, а именно создание способа прогнозирования развития ишемического инсульта у мужчин на основе комбинаций генов матриксных металлопротеиназ.

Технический результат использования изобретения – получение критериев оценки

риска развития ишемического инсульта у мужчин русской национальности, уроженцев Центрального Черноземья на основе данных о сочетаниях генетических вариантов локусов rs1799750 MMP-1 и rs11225395 MMP-8, включающий:

- выделение ДНК из периферической венозной крови;
- 5 - молекулярно-генетический анализ ДНК методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, в который внесены новые признаки;
- проводят анализ полиморфизмов генов rs1799750 MMP-1 и rs11225395 MMP-8;
- прогнозируют высокий риск развития ишемического инсульта у мужчин русской национальности, уроженцев Центрального Черноземья при выявлении сочетания
- 10 генотипа 1G/1G по локусу rs1799750 MMP-1 с генотипом TT по локусу rs11225395 MMP-8.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогноза риска развития ишемического инсульта у мужчин по наличию сочетания генетических вариантов полиморфных маркеров матриксных

15 металлопротеиназ rs1799750 MMP-1 и rs11225395 MMP-8.

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-HCl (pH=7,6). Полученную смесь

20 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 K (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

25 объемами охлажденного 96% этанола. После лиофилизации полученную ДНК растворяют в бидистиллированной, деионизованной воде и хранят при -200С.

30 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

35 праймеров и зондов с последующим анализом полиморфизма методом дискриминации аллелей. Реакционная смесь объемом 25 мкл включает: 67 мМ трис-HCl (pH=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:

40 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 гена rs11225395 MMP-8 проводят методом ПЦР синтеза ДНК на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad) с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров и зондов с последующим анализом полиморфизма

45 методом дискриминации аллелей. Реакционная смесь объемом 25 мкл включает: 67 мМ

трис-НСI (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 флюоресцентной детекцией генотипирование осуществляют методом Tag Man зондов по данным величин ОЕФ. Для rs11225395 MMP-8 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 [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 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 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 rs11225395 MMP-8, где - СС, - ТТ, - СТ - отрицательный контроль).

Фиг. 3. Диаграмма взаимодействий локусов матриксных металлопротеиназ в двухлокусной модели при формировании инсульта, полученная методом GMDR с коррекцией на коварианты, где столбики слева соответствуют группе больных, столбики справа соответствуют контрольной группе.

Генотипирование полиморфизмов rs1799750 MMP-1 и rs11225395 MMP-8 осуществляют методом детекции TagMan зондов по данным величин относительных единиц флуоресценции (ОЕФ) каждого зонда на амплификаторе CFX96 с детектирующей системой в режиме реального времени.

Анализ ассоциаций сочетаний генетических вариантов MMP с ишемическим инсультом 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 ишемического инсульта подтверждает анализ результатов наблюдений 201 пациента с инсультом и 322 индивидуумов контрольной группы. Общий объем исследуемой выборки составил 523 человека. Средний возраст пациентов с инсультом составил 58,11±7,09 лет, а средний возраст представителей контрольной группы – 57,18±7,62 лет. В исследуемые выборки включались индивидуумы русской национальности, являющиеся уроженцами Центрального Черноземья России и не имеющие родства между собой. Группа больных с инсультом 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 пациентов 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 инсульта, таких как курение, злоупотребление алкоголем, особенности питания, стрессовые ситуации [Полоников, А.В. и др., 2013]. Полученные материалы протоколировали по стандартам этического комитета Российской Федерации.

Анализ ассоциаций сочетаний генетических вариантов с ишемическим инсультом 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, злоупотребление алкоголем, частые стрессовые ситуации. Для валидации полученных результатов проводили пермутационный тест – выполнено 1000 пермутаций при 10 кросс-валидациях, что обеспечивает $p_{perm} < 0,001$

Выявлены особенности «генетической конституции» мужчин с ишемическим инсультом на основе комбинаций генов матриксных металлопротеиназ. Установлена генетическая модель, ассоциированная с высоким риском развития ишемического инсульта у мужчин: сочетание генотипа 1G/1G rs1799750 MMP-1 с генотипом TT rs11225395 MMP-8 наблюдается у 9,84% пациентов с инсультом и у 4,04% индивидуумов контрольной группы ($X^2=4,52$, $p=0,03$).

Установлено, что наличие данного сочетания является фактором риска развития ишемического инсульта у мужчин (OR=2,34, 95% CI 1,66-5,19) независимо от влияния средовых факторов.

В качестве примеров конкретного применения разработанного способа приведено обследование добровольцев русской национальности, являющихся жителями Центрального Черноземья и не являющихся родственниками между собой: проведено генетическое обследование по локусам rs1799750 MMP-1 и rs11225395 MMP-8.

У пациента Н. была взята венозная кровь, при генотипировании ДНК-маркеров было выявлено, что генотип мужчины по локусу rs1799750 MMP-1 – 1G/1G, генотип по локусу rs11225395 MMP-8 – TT. Сочетание генотипа 1G/1G (rs1799750 MMP-1) и генотипа TT (rs11225395 MMP-8) позволило отнести пациента в группу больных с высоким риском развития ишемического инсульта. Дальнейшее наблюдение, результаты компьютерной томографии (КТ) и ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) выявили у пациента нарушение мозгового кровообращения, что подтвердило высокий риск развития инсульта по ишемическому типу.

У пациента О. произведен забор венозной крови, при генотипировании ДНК-маркеров выявлено, что генотип мужчины по локусу rs1799750 MMP-1 – 2G/2G, генотип по локусу rs11225395 MMP-8 – CC. По данным генотипирования пациент О. не включается в группу больных с высоким риском развития инсульта, что подтвердилось при дальнейшем наблюдении и исследовании состояния мозгового кровообращения.

У пациента Б. после забора венозной крови из локтевой вены и последующего генотипирования выявлен генотип 1G/2G по локусу rs1799750 MMP-1, генотип по локусу rs11225395 MMP-8 – CT. По данным генотипирования пациент Б. не включается в группу

больных с высоким риском развития ишемического инсульта. При дальнейшем наблюдении у пациента Б. не было зафиксировано нарушений мозгового кровообращения.

5 Применение данного способа позволит на доклиническом этапе формировать среди мужчин группы риска и своевременно реализовывать в этих группах необходимые лечебно-профилактические мероприятия по предупреждению развития ишемического инсульта.

(57) Формула изобретения

10 Способ прогнозирования риска развития инсульта у мужчин русской национальности, уроженцев Центрального Черноземья на основе генетического тестирования, включающий выделение ДНК из периферической венозной крови, молекулярно-генетический анализ ДНК методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, отличающийся тем, что проводят анализ полиморфизмов генов rs1799750 MMP-1 и
15 rs11225395 MMP-8 и прогнозируют высокий риск развития ишемического инсульта при выявлении сочетания генотипа 1G/1G по локусу rs1799750 MMP-1 с генотипом TT по локусу rs11225395 MMP-8.

20

25

30

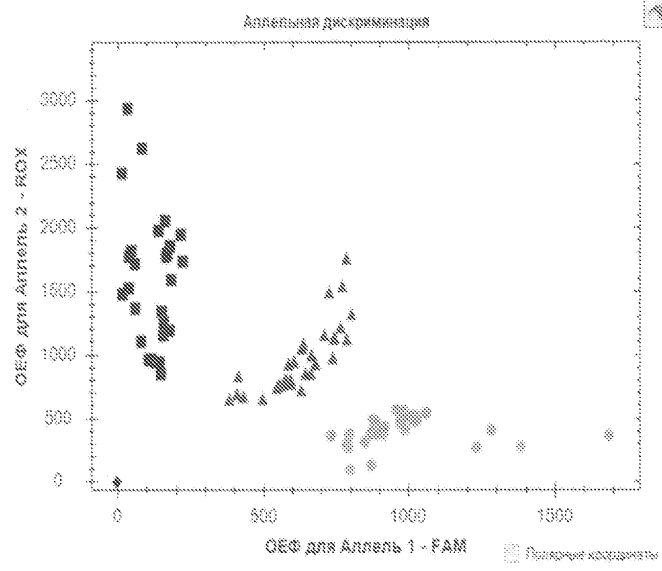
35

40

45

1

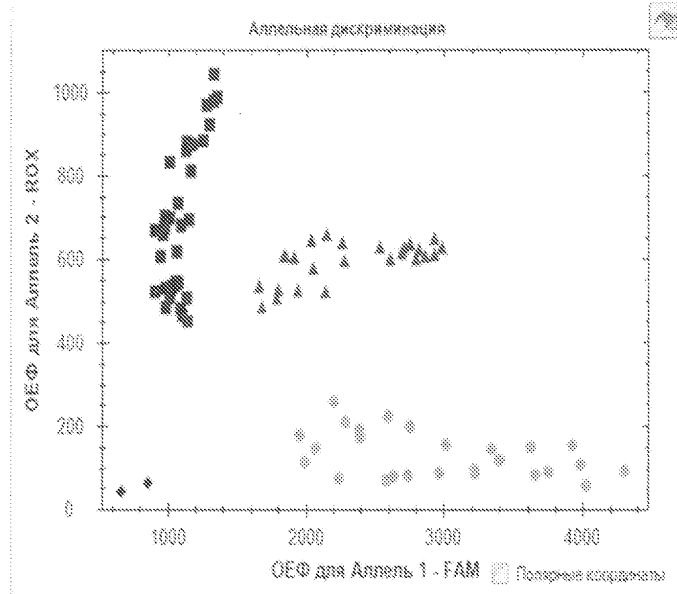
Способ прогнозирования риска развития инсульта у мужчин на основе генетического тестирования



Фиг. 1

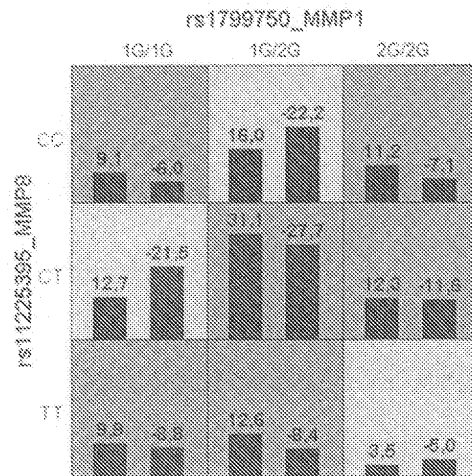
2

Способ прогнозирования риска развития инсульта у мужчин на основе генетического тестирования



Фиг. 2

Способ прогнозирования риска развития инсульта у мужчин на основе генетического тестирования



Фиг. 3