

## ИССЛЕДОВАНИЕ РЕДКИХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ИЛИ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ЕГО РАЗВИТИЯ



Грачева А.С.<sup>1,2,\*</sup>, Хаджиева М.Б.<sup>1</sup>, Кашатникова Д.А.<sup>2</sup>, Редкин И.В.<sup>1</sup>, Захарченко В.Е.<sup>1</sup>, Крылова Т.Н.<sup>1</sup>, Кузовлев А.Н.<sup>1</sup>, Сальникова Л.Е.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии" (ФНКЦ РР), Россия, г. Москва

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей генетики имени Н.И. Вавилова Российской академии наук, Россия, г. Москва

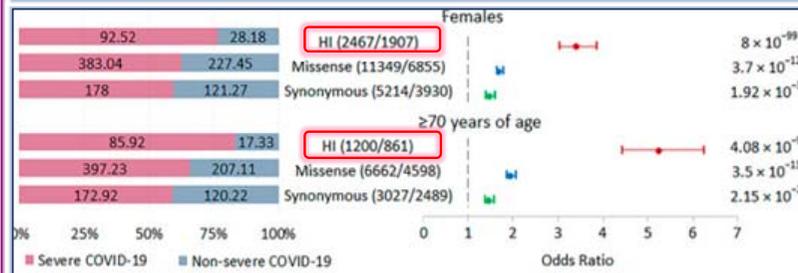
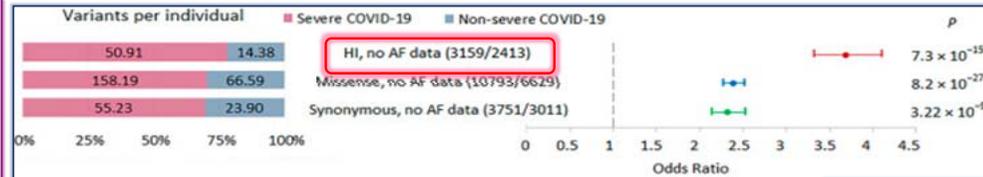
**Введение.** Генетический ландшафт индивидуума влияет как на восприимчивость ко многим заболеваниям и тяжесть их течения, так и на скорость и степень восстановления организма после перенесенных патологических состояний, вызванных тяжелыми инфекциями или повреждениями, возникшими в результате действия внешних или внутренних факторов (травмы, инсульты). Исследование ландшафта редких генетических вариантов человека в контексте омнигенной гипотезы (ассоциативные сигналы распространяются по большей части генома через сети генной регуляции от периферических генов, к генам, непосредственно связанным с заболеванием (коровым)) является актуальным направлением в изучении генетики многофакторных, включая инфекционные, заболеваний.

**Цель исследования** - анализ кумулятивных эффектов потенциально патогенных (оказывающих деструктивное воздействие на белок) редких вариантов в когортах тяжелобольных пациентов: с инфекционным заболеванием COVID-19, с черепно-мозговой травмой (далее ЧМТ), сопутствующей анемией.

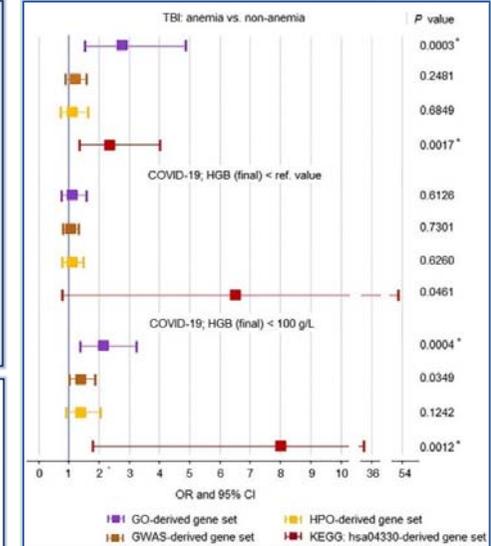
**Материалы и методы.** В исследование были включены две когорты пациентов с критическим заболеванием или с высоким риском его развития: 77 пациентов с острым заболеванием COVID-19; 50 хронических пациентов с умеренной/тяжелой ЧМТ в анамнезе. Редкие HI-варианты (далее «HI-варианты») представлены вариантами с аллельной частотой (AF) <0,001 и без данных AF в популяционных базах данных.

### Результаты.

- У пациентов с тяжелой формой COVID-19 был выявлен избыток редких HI-вариантов на уровне всего экзома, при этом общая нагрузка редких HI-вариантов у женщин оказалась выше, чем у мужчин; а у пациентов в возрасте старше 70 лет больше, чем у пациентов младше этого возраста (рис. 1).
- Самый высокий ассоциативный эффект был выявлен в наборе генов ассоциированных с первичными иммунодефицитами.
- У пациентов с ЧМТ наблюдалось значительное преобладание редких HI-вариантов в генах, связанных с заболеваниями нервной системы, хотя пациенты в исследовании не имели неврологических заболеваний.
- Показана ассоциация генов сигнального пути Notch с развитием анемии (рис. 2).



**Рис. 1** - Кумулятивный эффект редких HI, миссенс- и синонимичных вариантов у пациентов с тяжелой и нетяжелой формой COVID-19.



**Рис. 2** - Ассоциативный анализ кумулятивных эффектов HI-вариантов для анемии в выборке ЧМТ (TBI) и для уровня гемоглобина (HGB) <100 г/л (тяжелая/умеренная анемия) в выборке COVID-19

**Выводы.** При большом количестве нарушений, вызванных суммарным влиянием HI-вариантов в предполагаемых коровых или близких к коровым генам, взаимосвязанные компенсаторные механизмы, эффективные в здоровом состоянии, при острой инфекции или патологическом повреждении организма, могут быть ослаблены, что может приводить к осложнениям, способствовать развитию тяжелого течения заболевания и долгому восстановлению.

\* Грачева Алеся Сергеевна: palesa@yandex.ru