**Генетические и клинические параметры пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией**

**Охрименко Г.С. 1, Боровикова И.И.2, Никулин Д.А.3, Зобова Е.В.4, Замятин В.И.5**

*1aспирант, 2студент, 3студент, 4ординатор, 5сотрудник*

*1Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
физический факультет, Москва, Россия*

*2Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия*

*3Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
институт клинической медицины, Москва, Россия*

*4Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение Дополнительного Профессионального Образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации
Кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии Москва, Россия*

*5Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»,
факультет компьютерных наук, Москва, Россия*

*E-mail: galina-oxp@mail.ru*

Легочная гипертензия — это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии >20 мм рт. ст. в покое, измеренного при чрезвенозной катетеризации сердца. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия (ИЛАГ) — это редкая форма легочной гипертензии с неизвестной этиологией. Целью нашего исследования является комплексная оценка пациентов с ИЛАГ, включающая анализ генетического спектра, гемодинамических параметров и функции правого желудочка для улучшения диагностики, прогнозирования и индивидуализации лечения.

Для анализа генетических особенностей пациентов проводилось секвенирование — определение последовательности нуклеотидов в их геноме. Полученные последовательности сравнивались с эталонным геномом человека с целью выявления различий, которые могут представлять собой мутации, ассоциированные с заболеванием. В исследовании использовались образцы крови 105 пациентов с диагнозом ИЛАГ. Из крови выделяли геномную ДНК, которую фрагментировали на короткие участки (200-500 пар нуклеотидов) и добавляли адаптеры – известные короткие последовательности ДНК, необходимые для последующих этапов секвенирования. Затем полученные фрагменты загружались на платформу DNBSEQ-T7, где применялась технология DNA Nanoball (DNB). В технологии DNA Nanoball (DNB) каждый фрагмент ДНК с присоединенными адаптерами многократно копируется с помощью ДНК-полимеразы. Затем эти копии сворачиваются в компактные структуры — наносферы, равномерно распределяемые на поверхности чипа для секвенирования. Секвенирование выполняется с использованием флуоресцентно меченных зондов, которые избирательно связываются с определенными нуклеотидами в ДНК. При присоединении зонда возникает флуоресцентный сигнал, регистрируемый оптической системой. Это позволяет точно определить, какой нуклеотид был добавлен на каждом этапе секвенирования.

После секвенирования данные обрабатывались: удалялись технические фрагменты и низкокачественные участки, последовательности выравнивались на эталонный геном, а также маркировались дубликаты для исключения артефактов, возникающих из-за многократного секвенирования одного и того же фрагмента ДНК [1]. На следующем этапе идентифицировали различия (варианты) между ДНК пациентов и эталонным геномом. Для выявления точечных вариантов, при которых один нуклеотид заменяется на другой, а также вставок и делеций (инделов) размером до 50 пн использовалась конволюционная нейронная сеть[2], а для крупных (более 50 пн) структурных изменений использовался инструмент, который агрегирует четыре инструмента для детекции таких вариантов[3]. В итоге определялась степень патогенности выявленных вариантов и проводилась оценка их влияния на конечный белок.

В когорте из 105 пациентов с ИЛАГ были идентифицированы девять однонуклеотидных вариантов и инделов, а также одна структурная делеция в гене BMPR2. Все варианты являются гетерозиготными патогенными или вероятно-патогенными. Три из десяти вариантов не были ранее описаны в литературе.

У носителей патогенных вариантов гена BMPR2 наблюдаются значимые отличия в гемодинамике по сравнению с неносителями: более низкие показатели сердечного выброса (3,08±0,88 л/мин против 4,9±1,96 л/мин, p=0,002) и сердечного индекса (1,8±0,41 л/мин/м² против 2,6±1,04 л/мин/м², p=0,005), а также более высокое легочное сосудистое сопротивление (21,0±10,67 ед. Вуда против 12,0±8,52 ед. Вуда, p=0,002).

Для более полной оценки состояния пациентов с ИЛАГ важно дополнить имеющиеся данные результатами МРТ сердца. МРТ позволяет детально оценить функцию правого желудочка, его объем, массу, наличие фиброза или рубцовых изменений, а также взаимодействие между правым и левым желудочками.

Таким образом, у носителей патогенных вариантов гена BMPR2 с ИЛАГ выявлены значимые нарушения гемодинамики, что подчеркивает важность генетического анализа и комплексной оценки, включая МРТ сердца, для уточнения диагноза и индивидуализации лечения. Интеграция этих методов может улучшить стратификацию рисков и прогноз пациентов.

**Литература**

1. Barbitoff, Yury A et al. “Bioinformatics of germline variant discovery for rare disease diagnostics: current approaches and remaining challenges.” *Briefings in bioinformatics* vol. 25,2 (2024): bbad508. doi:10.1093/bib/bbad508
2. Poplin, Ryan et al. “A universal SNP and small-indel variant caller using deep neural networks.” *Nature biotechnology* vol. 36,10 (2018): 983-987. doi:10.1038/nbt.4235
3. Kuzniar, Arnold et al. “sv-callers: a highly portable parallel workflow for structural variant detection in whole-genome sequence data.” *PeerJ* vol. 8 e8214. 6 Jan. 2020, doi:10.7717/peerj.8214