

9. Bednarski C., Tomczak K., Vom Hövel B., Weber W. M., Cathomen T. Targeted Integration of a Super-Exon into the CFTR Locus Leads to Functional Correction of a Cystic Fibrosis Cell Line Model. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161072. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161072>
10. Merkert S., Bednarski C., Göhring G., Cathomen T., Martin U. Generation of a gene-corrected isogenic control iPSC line from cystic fibrosis patient-specific iPSCs homozygous for p.Phe508del mutation mediated by TALENs and ssODN. *Stem Cell Res*. 2017;23:95-97. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2017.07.010>
11. Peters-Hall J. R., Coquelin M. L., Torres M. J., LaRanger R., Alabi B. R. [et al.]. Long-term culture and cloning of primary human bronchial basal cells that maintain multipotent differentiation capacity and CFTR channel function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018;315(2):L313-L327. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00355.2017>
12. Ruan J., Hirai H., Yang D., Ma L., Hou X. [et al.]. Efficient Gene Editing at Major CFTR Mutation Loci. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019;16:73-81. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.02.006>
13. CFTR2 – Clinical and Functional Translation of CFTR. Available at: <https://www.cftr2.org>. Accessed November 27, 2019.
14. Sanz D. J., Hollywood J. A., Scallan M. F., Harrison P. T. Cas9/gRNA targeted excision of cystic fibrosis-causing deep-intronic splicing mutations restores normal splicing of CFTR mRNA. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184009. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184009>
15. Smirnikhina S. A., Anuchina A. A., Kochergin-Nikitsky K. S., Adilgereeva E. P., Yakushina V. D. [et al.]. Experimental approaches to the target editing of the CFTR gene using CRISPR-Cas9. *Bulletin of RSMU*. 2018;2:14-20. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2018.022>
16. Slaymaker I. M., Gao L., Zetsche B., Scott D. A., Yan W. X. [et al.]. Rationally engineered Cas9 nucleases with improved specificity. *Science*. 2016;351(6268):84-88. <https://doi.org/10.1126/science.aad5227>
17. Kleinstiver B. P., Pattanayak V., Prew M. S., Tsai S. Q., Nguyen N. T. [et al.]. High-fidelity CRISPR-Cas9 nucleases with no detectable genome-wide off-target effects. *Nature*. 2016;529(7587):490-495. <https://doi.org/10.1038/nature16526>
18. Ran F. A., Cong L., Yan W. X., Scott D. A., Gootenberg J. S. [et al.]. In vivo genome editing using Staphylococcus aureus Cas9. *Nature*. 2015;520(7546):186-191. <https://doi.org/10.1038/nature14299>
19. Clement K., Rees H., Canver M. C., Gehrke J. M., Farouni R. [et al.]. CRISPResso2 provides accurate and rapid genome editing sequence analysis. *Nat Biotechnol*. 2019;37(3):224-226. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0032-3>
20. Richardson C. D., Ray G. J., DeWitt M. A., Curie G. L., Corn J. E. Enhancing homology-directed genome editing by catalytically active and inactive CRISPR-Cas9 using asymmetric donor DNA. *Nat Biotechnol*. 2016;34(3):339-344. <https://doi.org/10.1038/nbt.3481>

Сведения об авторах:

Смирнихина Светлана Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией редактирования генома; тел.: 84993243579; e-mail: smirnikhinas@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1558-3048

Кондратьева Екатерина Владимировна, научный сотрудник лаборатории редактирования генома; тел.: 84993243579; e-mail: ekaterina.kondratyeva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0770-2569

Анучина Арина Артуровна, научный сотрудник лаборатории редактирования генома; тел.: 84993243579; e-mail: arinate@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1820-5461

Зайнитдинова Миляша Иршатовна, научный сотрудник лаборатории редактирования генома; тел.: 84993243579; e-mail: milyazaayn@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2402-669X

Лавров Александр Вячеславович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории редактирования генома; тел.: 84993243579; e-mail: alexandervlavrov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4962-6947

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.2-02.7+616-084/085

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15039>

ISSN – 2073-8137

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕФЕРЕНТНЫХ ЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАЗНОСТИ КИШЕЧНЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Ю. Л. Мельяновская, Е. И. Кондратьева, С. И. Куцев

Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова,
Москва, Российская Федерация

DETERMINATION OF REFERENCE VALUES FOR THE METHOD OF INTESTINAL CURRENT MEASUREMENT IN THE RUSSIAN FEDERATION

Melyanovskaya Yu. L., Kondratyeva E. I., Kutsev S. I.

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Целью исследования явилось определение референтных значений метода определения разности кишечных потенциалов у 10 здоровых добровольцев и 5 больных муковисцидозом с «тяжелым» генотипом и абсолютной панкреатической недостаточностью. При стимуляции форсколином изменение тока короткого замыкания (ΔISC) в группе контроля составило $25,78 \pm 4,41 \mu A/cm^2$, у пациентов с муковисцидозом значения ΔISC не превышали $2,97 \pm 0,61 \mu A/cm^2$.

Разработанные референтные значения метода определения разности кишечных потенциалов могут использоваться в клинической практике для оценки клинической значимости новых редких генетических вариантов муковисцидоза или при пограничных значениях потового теста.

Ключевые слова: муковисцидоз, генетические варианты, определение разности кишечных потенциалов, ген *CFTR*, белок *CFTR*

The aim of the study was to determine the reference values of the method for determining the difference in intestinal potentials in 10 healthy volunteers and 5 patients with cystic fibrosis with a «severe» genotype and absolute pancreatic insufficiency. At stimulation with forskolin, the change in short circuit current (Δ ISC) in the control group was $25.78 \pm 4.41 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, in patients with cystic fibrosis, the Δ ISC values did not exceed $2.97 \pm 0.61 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. The developed reference values of the method for determining the difference in intestinal potentials can be used in clinical practice to assess the clinical significance of new rare genetic variants of cystic fibrosis or at borderline values of a sweat test.

Keywords: cystic fibrosis, genetic variants, intestinal current measurement, *CFTR* gene, *CFTR* protein

Для цитирования: Мельяновская Ю. Л., Кондратьева Е. И., Куцев С. И. ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕФЕРЕНТНЫХ ЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАЗНОСТИ КИШЕЧНЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):162-166. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15039>

For citation: Melyanovskaya Yu. L., Kondratyeva E. I., Kutsev S. I. DETERMINATION OF REFERENCE VALUES FOR THE METHOD OF INTESTINAL CURRENT MEASUREMENT IN THE RUSSIAN FEDERATION. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):162-166. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15039> (In Russ.)

МВ – муковисцидоз
ОРКП – определение разности кишечных потенциалов
СОП – стандартная операционная процедура
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
CFTR – ген муковисцидозного трансмембранного регулятора
CFTR – канал и белок

DIDS – 4,4'-диизотиоцианатостильбен-2,2'-дисульфоновая кислота
ENaC – натриевые каналы
IBMX – 3-изобутил-1-метилксантин
PI-CF – муковисцидоз с панкреатической недостаточностью
 Δ ISC – ток короткого замыкания

Муковисцидоз (МВ, кистозный фиброз) является наследственным мультисистемным заболеванием, обусловленным патогенными генетическими вариантами гена муковисцидозного трансмембранного регулятора (*CFTR*) (*ABCC7*). Ген *CFTR* кодирует хлорный канал, встроенный в апикальную мембрану эпителиальных клеток, дисфункция которого приводит к нарушению секреции электролитов и жидкостей в организме [1].

«Золотым стандартом» в диагностике заболевания является потовая проба: аномально высокие концентрации хлорида (выше 60 ммоль/л) в сочетании с клиническими признаками свидетельствуют о недостаточной функции канала [2]. Современные молекулярно-генетические методы позволяют в большинстве случаев идентифицировать патогенные варианты гена *CFTR*. Однако клиническая значимость редких и ранее не идентифицированных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* не определена [3].

За последние 30 лет разработаны новые функциональные тесты: определения разности назальных потенциалов (Nasal Potential Difference, ОРНП) [4, 5], разности кишечных потенциалов (Intestinal Current Measurement, ОРКП) [6], которые являются дополнительными методами к потовой пробе в сложных диагностических ситуациях. Согласно последним европейским рекомендациям по диагностике МВ, использование методов ОРКП и ОРНП помогает в диагностике МВ при атипичном течении заболевания, пограничных значениях потовых проб, выявлении редких вариантов гена *CFTR* или вариантов нуклеотидной последовательности с неясной клинической значимостью [7], а также для оценки эффективности таргетной терапии.

Метод ОРКП зарегистрирован и широко применяется в Европе, разработаны стандартные опера-

ционные процедуры (СОПы). К его преимуществам относятся возможность использования с рождения, быстрое и безболезненное взятие биопсии (менее 5 минут), способность измерять несколько характеристик ионного транспорта (*CFTR*-зависимый транспорт Cl^- , ENaC-опосредованный транспорт Na^+ , транспорт ионов K^+). Метод обладает необходимой чувствительностью (94,8–100 %), специфичностью (96,5–100 %) и позволяет проводить дифференциальную диагностику между «тяжелыми» (I, II, III классы) и «мягкими» (IV, V, VI классы) вариантами нуклеотидной последовательности гена *CFTR* [6, 8–10].

В его основе лежит измерение тока короткого замыкания (Δ ISC) в биопсийном материале прямой кишки в рециркуляционной камере Уссинга с последующим воздействием стимуляторов ионных каналов (карбахола, цАМФ/форсколина и гистамина), в том числе хлорного. Метод показан пациентам с неполной или неясной клинико-лабораторной картиной заболевания. Проблема индивидуального подхода при терапии МВ обусловлена разнообразием патогенных вариантов гена *CFTR*, высокой частотой редких или единичных вариантов и, следовательно, разной степенью тяжести болезни [11]. В Регистре пациентов с МВ 2017 года зарегистрировано 42 генетических варианта, не описанных в международных базах данных [12]. Ежегодно увеличиваются охват больных генетическим исследованием и выявление вариантов гена *CFTR* с неизвестным клиническим значением, в связи с чем диагностика методом ОРКП является актуальной.

Целью исследования явилось определение референтных значений метода определения разности кишечных потенциалов (ОРКП).

Материал и методы. Для адаптации метода ОРКП и определения референтных показателей обследовано 10 здоровых добровольцев, 5 больных

муковисцидозом с недостаточностью поджелудочной железы (PI-CF) (2 пациента с впервые выявленными редкими генетическими вариантами с.831G>A (p.Trp277X) и с.1083G>A (p.Trp361X), 3 пациента-гомозиготы по генетическому варианту F508del) и 1 больной, получающий таргетную терапию.

Критерии включения в группу контроля: отсутствие наследственной патологии, заболеваний желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, подписание добровольного информированного согласия.

Забор ректального биоптата выполнялся на оборудовании Olympus Disposable EndoTherapy EndoJaw Biopsy forceps (model #FB-230U), согласно инструкции. Размер биоптата составлял 3–5 мм.

Метод определения разности кишечных потенциалов проводился согласно европейским стандартным операционным процедурам V2.7_26.10.11 (СОПам) [9]. Перед исследованием осуществлялась калибровка четырех камер Mini-Ussing, прибора VCC MC 8B421 Physiologic Instrument (San Diego, USA). На следующем этапе биопсийный материал укладывался в специальный слайдер, который помещали в камеры Mini-Ussing. Камеры заполняли приготовленным перед исследованием раствором буфера Meuler [9]. Вначале записывался базальный ток короткого замыкания (стадия пре-амилорид). Затем добавля-

ли стимуляторы в последовательности, предусмотренной СОПами: амилорид, форсколин/IBMX, генистеин, карбахол, DIDS и гистамин (Sigma-Aldrich (Merck), Германия). Амилорид ингибирует ENaC (натриевые каналы), форсколин/IBMX (3-изобутил-1-метилксантин) активирует цАМФ зависимые хлорные каналы (CFTR), генистеин активирует открытие CFTR-канала, карбахол инициирует открытие Ca²⁺ (кальциевого канала), DIDS является ингибитором анионного транспорта через биологические мембраны, гистамин реактивирует Ca²⁺-зависимый секреторный путь.

Исследование и форма информированного добровольного согласия одобрены комитетом по Этике ФГБНУ «МГНЦ».

Результаты и обсуждение. При определении референтных значений метода ОРКП в контрольной группе установлено, что плотность тока короткого замыкания в ответ на введение амилорида составила $-8,98 \pm 3,42 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, изменение ΔISC после применения форсколина достигало $25,78 \pm 4,41 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. В ответ на гистамин ΔISC был равен $101,68 \pm 10,99 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ и изменялся в положительную сторону, что отражает вход ионов калия в клетки (табл., рис. 1). Таким образом, результаты контрольной группы использовались в дальнейшей статистической обработке.

Таблица

Показатели плотности тока короткого замыкания при действии стимуляторов на биоптат в группе контроля и группе сравнения ($M \pm m$), $\mu\text{A}/\text{cm}^2$

Показатель	Амилорид	Форсколин/IBMX	Генистеин	DIDS	Гистамин
Здоровые	$-8,98 \pm 2,23$	$25,78 \pm 3,37$	$2 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,18$	$101,68 \pm 9,78$
Контрольные значения, согласно Европейским СОПам*	$-8,5 \pm 10,7$	$19,5 \pm 13,4$	-	-	$32,4 \pm 19,7$
F508del/F508del	$-18,39 \pm 5,62$	$3,06 \pm 0,89$	$1,83 \pm 0,5$	$1,83 \pm 0,35$	$21,5 \pm 5,46$
PI-CF	$-23,67 \pm 4,36$	$2,97 \pm 0,61$	$1,4 \pm 0,25$	$1,67 \pm 0,28$	$19,07 \pm 3,69$
Контрольные значения PI-CF*	$-5,2 \pm 2,9$	$6,1 \pm 3,9$	-	-	$8,6 \pm 6,0$

* Данные многоцентрового исследования пациентов с нуклеотидными последовательностями гена *CFTR* I и II классов [13].

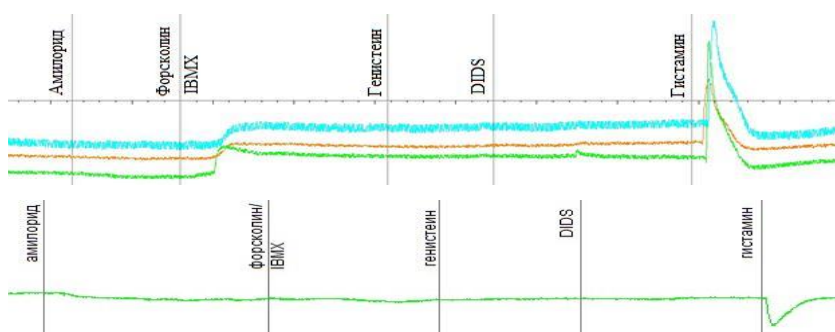


Рис. 1. Метод ОРКП в контрольной группе

(верхняя кривая) и у больного с генотипом F508del/F508del (нижняя кривая).

Примечание. В контроле при введении форсколина/IBMX происходило увеличение ΔISC , на гистамин наблюдалось изменение тока короткого замыкания в положительную сторону; у пациента с генотипом F508del/F508del ток короткого замыкания снижался в ответ на амилорид, не изменялся при стимуляции форсколином/IBMX и смещался в отрицательную сторону в случаях добавления гистамина

Согласно СОПам [9], для диагностики МВ необходимы группа сравнения, состоящая из пациентов с тяжелыми мутациями и абсолютной панкреатической недостаточностью (группа PI-CF), и группа больных с часто встречающимся генотипом (F508del/F508del)

(1)). Генетические варианты с.1083G>A и W277X относятся к I классу и являются «тяжелыми». Плотность тока короткого замыкания после стимуляции амилоридом и форсколином составила $23,67 \pm 4,36 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ и $2,97 \pm 0,61 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ соответственно. В ответ на

[9]. Генетический вариант F508del (II класс, «тяжелый» вариант) регистрируется в Европе с частотой 60,75 % [14], в РФ он выявляется в 52,81 % случаев [12].

У гомозигот F508del/F508del плотность тока короткого замыкания (ΔISC) после стимуляции амилоридом (стимуляции натриевых каналов) равнялась $-18,39 \pm 5,62 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, изменение ΔISC в ответ на введение форсколина (стимуляция хлорных каналов) составило $3,06 \pm 0,89 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. В ответ на гистамин ΔISC изменялся в отрицательную сторону ($21,5 \pm 5,46 \mu\text{A}/\text{cm}^2$) в результате оттока ионов калия из клеток.

Группа PI-CF состояла из 5 больных муковисцидозом (генотипы F508del/F508del (3), F508del/с.1083G>A (1), CFTRdele2,3/W277X

введение гистамина Δ ISC изменялся в отрицательную сторону ($19,07 \pm 3,69 \mu\text{A}/\text{cm}^2$) вследствие оттока ионов калия из клеток. Таким образом, полученные результаты метода ОРКП у больных муковисцидозом, имеющих генетические варианты I и II классов, могут применяться в дальнейшей клинической практике.

Приводим пример динамики функционирования хлорного канала на фоне таргетной терапии, регистрируемой с помощью метода ОРКП. Больной муковисцидозом (генетический диагноз F508del/F508del) получал таргетную терапию препаратом Симдеко (тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор) в течение года. Симдеко эффективен у гомозигот по варианту F508del, гетерозигот F508del/другой патогенный вариант (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G и 3849+10kbC→T) [15].

При использовании препарата тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор отмечено снижение значений потовой пробы с 112 до 71 ммоль/л, повышение функции легких (по данным спирометрии, пульсоксиметрии), уменьшение количества мокроты, потребности в кислороде, панкреатических ферментах, произошла нормализация уровней СОЭ, СРБ, гликемии, показателей общего анализа крови.

Метод ОРКП выполнен у больного до и через 8 месяцев таргетной терапии (рис. 2). На фоне приема тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор отмечалась положительная динамика работы хлорного канала в виде увеличения тока при стимуляции форсколином, которая коррелировала с показателями потовой пробы, состоя-

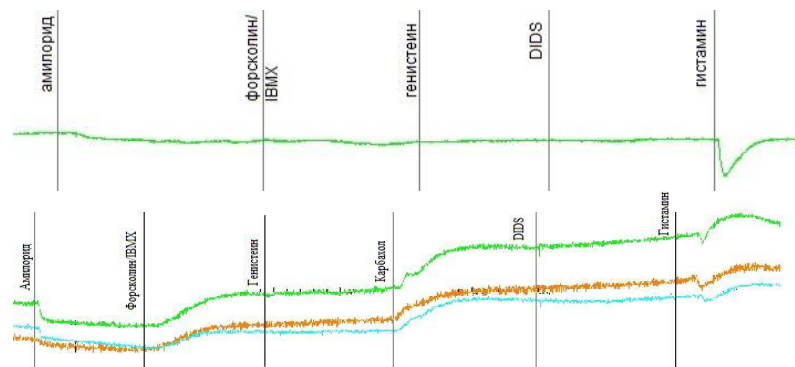


Рис. 2. Метод ОРКП у больного с генотипом F508del/F508del до терапии модулятором CFTR (верхняя кривая) и на фоне лечения препаратом тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор. *Примечание.* До лечения – снижение тока короткого замыкания при введении амилорида, отсутствие ответа на форсколин/ИБМХ, изменение Δ ISC в отрицательную сторону на фоне гистамина; в динамике терапии – Δ ISC снижался при введении амилорида, увеличивался в ответ на форсколин/ИБМХ, изменялся в отрицательную сторону после добавления гистамина

нием ребенка, респираторной функцией, что доказывает необходимость применения метода для оценки функции CFTR-канала и эффективности таргетной терапии.

Заклучение. Таким образом, разработанные референтные значения метода ОРКП для здоровых и больных могут использоваться в клинической практике в случаях выявления редких генетических вариантов с неизвестной клинической значимостью или при пограничных значениях потового теста с целью исключения или подтверждения диагноза муковисцидоза.

Работа выполнена в рамках Государственного задания ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. Н. П. Бочкова».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Капранов Н. И., Каширская Н. Ю. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М, 2014. [Karpanov N. I., Kashirskaya N. Ju. Cystic fibrosis. Moscow: Medpraktika-M, 2014. (In Russ.).]
- Gibson L. E., Cooke R. E. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959;129:892-897.
- Strausbaugh S. D., Davis P. B. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin. Chest Med*. 2007;(28):279-288. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2007.02.011>
- Rowe S. M., Clancy J. P., Wilschanski M. Nasal potential difference measurements to assess CFTR ion channel activity. *Methods In Molecular Medicine*. 2011;741:69-86. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-117-8_6
- Кондратьева Е. И., Мельяновская Ю. Л., Шерман В. Д., De Jonge H. R., Ефремова А. С. [и др.]. Функциональные методы диагностики нарушений гена CFTR и его продукта (литературный обзор). *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(4):50-64. [Kondratyeva E. I., Melyanovskaya Yu. L., Sherman V. D., De Jonge H. R., Efremova A. S. [et al.]. Functional methods of diagnosing disorders of the CFTR gene and its product. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii. – Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(4):50-64. (In Russ.).]
- Hug M. J., Derichs N., Bronsveld I., Clancy J. P. Measurement of ion transport function in rectal biopsies. *Methods in Molecular Biology*. 2011;741:87-107. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-117-8_7
- Castellani C., Duff A., Bell S., Heijerman H. G. M., Munck A. [et al.]. ECFs best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cystic Fibrosis*. 2018;(17):153-178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
- Sousa M., Servidoni M. F., Vinagre A. M., Ramalho A. S., Bonadia L. C. [et al.]. Measurements of CFTR-mediated Cl-secretion in human rectal biopsies constitute a robust biomarker for cystic fibrosis diagnosis and prognosis. *PLoS One*. 2012;(7):e47708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047708>
- Derichs N., Sanz J., Von Kanel T., Stolpe C., Zapf A. [et al.]. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax*. 2010;(65):594-599. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.125088>
- Hirtz S., Gonska T., Seydewitz H. H., Thomas J., Greiner P. [et al.]. CFTR Cl-channel function in native human colon correlates with the genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Gastroenterology*. 2004;(127):1085-1095. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.07.006>
- Cutting G. R. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat. Rev. Genetics*. 2015;16(1):45-56. <https://doi.org/10.1038/nrg3849>
- Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. Под ред. А. Ю. Воронковой, Е. Л. Амелиной, Н. Ю. Каширской, Е. И. Кондратьевой, С. А. Красовского [и др.]. Москва, 2019. [Registry of cystic fibrosis patients in Russian Federation. 2017. Edited by Voronkova A., Amelina E., Kashirskaya N., Kondratyeva E., Krasovsky S. [et al.]. Moscow, 2019. (In Russ.).]
- Clancy J. P., Szczesniak R. D., Ashlock M. A., Ernst S. E., Fan L. [et al.]. Multicenter Intestinal Current Measurements in Rectal Biopsies from CF and Non-CF Subjects to Monitor CFTR Function. *PLoS One J*. 2013;8(9):e73905.
- ECFS Annual Report 2017, Zolin A., Orenti A., Naehrlich L., van Rens J. [et al.]. 2019.
- Официальная инструкция препарата Симдеко. Available at: <https://www.symdeko>. Accessed January 23, 2020.

Сведения об авторах:

Мельяновская Юлия Леонидовна, научный сотрудник;

тел.: 89169244225; e-mail: melcat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8814-5532

Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза;
тел.: 89162553385; e-mail: elenafpk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6395-0407

Куцев Сергей Иванович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор;
тел.: 84956120037; e-mail: mgnc@med-gen.ru; ORCID: 0000-0002-3133-8018

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.2-02.7+616-084/085

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15040>

ISSN – 2073-8137

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАБОТЫ ХЛОРИДНОГО КАНАЛА С ВПЕРВЫЕ ОПИСАННЫМ ПАТОГЕННЫМ ВАРИАНТОМ D579Y (с.1735G>T)

Е. И. Кондратьева, Ю. Л. Мельяновская, Н. В. Петрова, Р. А. Зинченко, С. И. Куцев

Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова,
Москва, Российская Федерация

CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF CYSTIC FIBROSIS PATIENTS AND A FUNCTIONAL ASSESSMENT OF THE WORK OF THE CHLORIDE CHANNEL WITH THE FIRST DESCRIBED PATHOGENIC VARIANT D579Y (c.1735G>T)

Kondratyeva E. I., Melyanovskaya Yu. L., Petrova N. V., Zinchenko R. A., Kutsev S. I.

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Целью исследования явилось описание клинической картины муковисцидоза у носителей варианта D579Y (с.1735G>T). По данным национального Регистра больных муковисцидозом РФ 2017 года, у трех пациентов из неродственных семей обнаружен вариант с.1735G>T, который находился в компаунде с вариантом с.1521_1523delCTT (p.Phe508del). У всех больных определялись высокие показатели потового теста и тяжелое клиническое течение заболевания. Установлено, что вариант с.1735G>T относится к «тяжелым» вариантам гена *CFTR* с отсутствием функции хлоридного канала.

Ключевые слова: муковисцидоз, определение разности кишечных потенциалов, генетические варианты, ген *CFTR*, белок *CFTR*

The aim of the study was to describe the clinical picture of cystic fibrosis in carriers of the D579Y variant (c.1735G>T). According to the 2017 National Register of Cystic Fibrosis Patients of the Russian Federation, three patients from unrelated families were found to have the c.1735G>T variant, which was in the compound with the c.1521_1523delCTT variant (p.Phe508del). All patients had high levels of sweat test and severe clinical course of the disease. It was found that c.1735G>T belongs to the «severe» variants of the *CFTR* gene with no chlorine channel function.

Keywords: cystic fibrosis, intestinal current measurement, genetic variants, *CFTR* gene, *CFTR* protein

Для цитирования: Кондратьева Е. И., Мельяновская Ю. Л., Петрова Н. В., Зинченко Р. А., Куцев С. И. КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАБОТЫ ХЛОРИДНОГО КАНАЛА С ВПЕРВЫЕ ОПИСАННЫМ ПАТОГЕННЫМ ВАРИАНТОМ D579Y (с.1735G>T). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):166-169. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15040>

For citation: Kondratyeva E. I., Melyanovskaya Yu. L., Petrova N. V., Zinchenko R. A., Kutsev S. I. CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF CYSTIC FIBROSIS PATIENTS AND A FUNCTIONAL ASSESSMENT OF THE WORK OF THE CHLORIDE CHANNEL WITH THE FIRST DESCRIBED PATHOGENIC VARIANT D579Y (c.1735G>T). *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):166-169. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15040> (In Russ.)

ДН – дыхательная недостаточность

МВ – муковисцидоз

МЗСД – МВ-зависимый сахарный диабет

ОНПН – околоносовые пазухи носа

ОРКП – определение разности кишечных потенциалов

СОП – стандартная операционная процедура

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

CFTR – ген муковисцидозного трансмембранного регулятора

CFTR – канал и белок

DIDS – 4,4'-диизотиоцианатостильбен-2,2'-дисульфоновая кислота

IBMX – 3-изобутил-1-метилксантин

Δ ISC – ток короткого замыкания