

© Коллектив авторов, 2020
УДК 616.2-072.7+616-084/085
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15041>
ISSN – 2073-8137

ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ОЦЕНКОЙ ФУНКЦИИ ХЛОРИДНОГО КАНАЛА И ПОДБОР ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ IN VITRO У ВЗРОСЛОГО ПАЦИЕНТА С МУКОВИСЦИДОЗОМ С ГЕНОТИПОМ 2184insA/L138ins

Ю. Л. Мельяновская¹, С. А. Красовский^{1,2}, А. С. Ефремова¹,
Н. В. Булатенко¹, М. А. Макарова³

¹ Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова,
Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва,
Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

COURSE OF THE DISEASE WITH EVALUATION OF THE CHLORIDE CHANNEL FUNCTION AND SELECTION OF TARGET THERAPY IN VITRO IN AN ADULT WITH CYSTIC FIBROSIS WITH 2184insA/L138ins GENOTYPE

Melyanovskaya Yu. L.¹, Krasovsky S. A.^{1,2}, Efremova A. S.¹,
Bulatenko N. V.¹, Makarova M. A.³

¹ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

² Scientific Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russian Federation

³ Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov,
Moscow, Russian Federation

Представлен клинический случай пациента с генотипом 2184insA/L138ins c.[2052dupA];[413_415dupTAC] и описано течение заболевания. Пациенту было проведено определение разности кишечных потенциалов (ОРКП) и форсколиновый тест на кишечных органоидах с использованием биопсийного материала прямой кишки. Результаты проведенного исследования подтверждают «мягкость» генетического варианта L138ins, что в полной мере соотносится с клинико-функциональной оценкой функции поджелудочной железы: отсутствие картины панкреатической недостаточности как у детей, так и у взрослых при нормальных показателях фекальной эластазы. Однако методом кишечных органоидов было показано, что генотип 2184insA/L138ins приводит к существенному снижению функциональной активности белка CFTR, несмотря на наличие в генотипе патогенного варианта IV класса.

Ключевые слова: муковисцидоз, генетические варианты, ген CFTR, определение разности кишечных потенциалов, белок CFTR, кишечные органоиды, форсколиновый тест, корректор VX-809, потенциатор VX-770

The article presents a clinical case of a patient with the genotype 2184insA/L138ins c.[2052dupA];[413_415dupTAC] and describes the course of the disease. The patient underwent intestinal current measurement (ICM) studies and a forskolin test on intestinal organoids using biopsy material of the rectum. The results of the study confirm the «mildness» of the genetic variant of L138ins, which is fully consistent with the clinical and functional assessment of pancreatic function: the absence of a picture of pancreatic insufficiency both in childhood and adulthood, with normal rates of fecal elastase. Although it was shown by the method of intestinal organoids that the genotype 2184insA/L138ins leads to a significant decrease in the functional activity of the CFTR protein, despite the presence of a pathogenic variant of class IV in the genotype.

Keywords: cystic fibrosis, genetic variants, CFTR gene, intestinal current measurement, CFTR protein, intestinal organoids, forskolin test, corrector VX-809, potentiator VX-770

Для цитирования: Мельяновская Ю. Л., Красовский С. А., Ефремова А. С., Булатенко Н. В., Макарова М. А. ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ОЦЕНКОЙ ФУНКЦИИ ХЛОРИДНОГО КАНАЛА И ПОДБОР ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ IN VITRO У ВЗРОСЛОГО ПАЦИЕНТА С МУКОВИСЦИДОЗОМ С ГЕНОТИПОМ 2184insA/L138ins. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):170-174. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15041>

For citation: Melyanovskaya Y. L., Krasovsky S. A., Efremova A. S., Bulatenko N. V., Makarova M. A. COURSE OF THE DISEASE WITH EVALUATION OF THE CHLORIDE CHANNEL FUNCTION AND SELECTION OF TARGET THERAPY IN VITRO IN AN ADULT WITH CYSTIC FIBROSIS WITH 2184insA/L138ins GENOTYPE. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):170-174. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15041> (In Russ.)

АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез
МВ – муковисцидоз
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
ENaC – натриевые каналы
IBMX – 3-изобутил-1-метилксантин
ΔISC – ток короткого замыкания

Современные диагностические и лечебные возможности при муковисцидозе (МВ) приводят к улучшению прогноза при этом тяжелом моногенном заболевании с полиорганном поражением.

Спектр патогенных вариантов гена *CFTR* достаточно широк. Это разнообразие обусловлено достаточной протяженностью гена, а также различной частотой генетических вариантов в разных этнических группах. За последние годы отмечена значительная оптимизация и удешевление генетических методик, что привело к большей их доступности. Ярким подтверждением является динамика численности выявленных генетических вариантов в РФ, число которых по данным национального Регистра в 2012 году составляло 89, в 2017 году увеличилось до 196. Выявляемость генетических вариантов в 2012 году равнялась 80,4 %, в 2017 году составила 88,3 % [1, 2].

Многонациональность населения России определяет ряд качественных и количественных особенностей распределения патогенных вариантов гена *CFTR* по сравнению с европейскими странами. Основные из них – это относительно меньшая частота F508del и соответственно относительно высокая частота генотипов, не включающих F508del, а также высокая частота генетических вариантов, не характерных для западных стран [3]. К этим вариантам можно отнести редкие для Европы 2184insA (I класс) и L138ins (IV класс), которые в России находятся на 7-м и 11-м местах по аллельной частоте с встречаемостью 1,85 и 1,24 % соответственно [2].

В качестве иллюстрации течения муковисцидоза с редким генотипом представлен клинический случай течения заболевания у пациента с генотипом 2184insA/L138ins c.[2052dupA];[413_415dupTAC].

Пациент Е.А. мужского пола, 1993 года рождения, наблюдается в НИИ пульмонологии и ГКБ им. Д. Д. Плетнева ДЗ г. Москвы с *клиническим диагнозом*: Муковисцидоз, легочная форма (E 84.0) (2184insA/L138ins), тяжелое течение. Хронический гнойно-обструктивный бронхит. Диффузные бронхоэктазы. ДН 1 ст. Хроническое инфицирование дыхательных путей *P. aeruginosa*.

Осложнения: Рецидивирующее кровохарканье (в анамнезе эпизоды легочных кровотечений). Состояние после эмболизаций бронхиальных артерий от 2009, 2014, 2016 и 2019 гг. Аллергический бронхолегочный аспергиллез. *Сопутствующие заболевания*: Бронхиальная астма, атопическая, интермиттирующее течение средней тяжести. Сенсibilизация к эпидермальным и пылевцевым аллергенам.

Из анамнеза: пациент от первой беременности протекавшей без особенностей. Роды в срок. Грудное вскармливание до 3 месяцев, с последующим переходом на смешанное. Расстройство стула не отмечалось. Раннее развитие по возрасту. С 4 лет дебют затяжного кашля, с 5 лет – последний стал постоянным и влажным. В дальнейшем отмечено нарастание респираторной симптоматики, сопровождающейся гипертермией. Выставлялись диагнозы: бронхиальная астма, аллергический бронхоальвеолит, на фоне лечения которых сохранялась картина рецидивирующего гнойно-обструктивного бронхита. В 9 лет диагностированы множественные

бронхоэктазы. В возрасте 10 лет у пациента выявлен аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) и диагностирован муковисцидоз на основании клинической картины, положительной готовой пробы: хлориды пота 85 ммоль/л (метод Гибсона – Кука) и генетического исследования: 2184insA/L138ins. Тогда же выявлено инфицирование дыхательных путей *P. aeruginosa*.

На фоне старта базисной бронхолитической, муколитической и антибактериальной ингаляционной терапии, противовоспалительного лечения, проводимых курсов противосинежной антибактериальной терапии (внутривенно и per os), а также лечения АБЛА отмечена стабилизация состояния в виде уменьшения респираторной симптоматики и частоты обострений.

В последующем на фоне нормальных показателей респираторной функции (ОФV₁ 90–100 % от должного) с 2009 года пациента стало беспокоить кровохарканье и эпизоды легочных кровотечений, что потребовало четырежды (2009, 2014, 2016, 2019 гг.) проведения эмболизации бронхиальных артерий с достаточным, но относительно непродолжительным эффектом – кровохарканье возобновлялось через несколько месяцев после процедуры.

С возрастом увеличивается частота обострений как гнойного бронхита, так и рецидивы АБЛА, в лечении которого применялись противогрибковые препараты группы азолов: итраконазол или вориконазол. От применения глюкокортикостероидов пациент отказывался из-за выраженных в прошлом клинических проявлений гиперкортицизма.

Прогрессирование болезни отразилось на снижении респираторной функции с ОФV₁ 95 % в 2012 году до 68 % в 2019 году.

Из ключевых обследований по оценке поражения органов-мишеней при муковисцидозе обращают на себя внимание результаты компьютерной томографии органов брюшной полости, проведенной пациенту в 2019 году в возрасте 26 лет. При исследовании патологии не выявлено, в частности поджелудочная железа имела нормальные размеры и плотность. Результаты исследования уровня фекальной эластазы на протяжении жизни пациента подтверждали нормальную экзокринную панкреатическую функцию.

В настоящее время у пациента сохраняется прогрессирующее течение заболевания, заключающееся в наличии двух конкурирующих и одновременно усугубляющих друг друга бронхолегочных процессов: гнойного обструктивного бронхита и АБЛА. Консервативная терапия хронической *P. aeruginosa* инфекции дыхательных путей в виде базисного лечения ингаляционными антибактериальными средствами, частого проведения курсов системной антибактериальной терапии (4 курса в год внутривенно и 2 per os), а также пролонгированного противогрибкового лечения находится в определенном тупике. Увеличение симптоматической медикаментозной нагрузки позволяет незначительно сдерживать патологический процесс. Отмечается постоянное снижение функции легких, а риски повторных легочных кровотечений крайне высоки.

В связи с этим отмечается несоответствие тяжести заболевания и генотипа. Альтернативным, современным и многообещающим лечением в данном случае могла бы стать таргетная терапия. Однако

ни один из современных препаратов в показаниях не имеет данный генотип. Форсколиновый тест на кишечных органоидах, получаемых из ректальных биоптатов пациентов с муковисцидозом, позволяет осуществлять персонализированный подход, а также назначать индивидуальную терапию таргетными препаратами.

Учитывая недостаточность данных о функции хлорного канала при данном генотипе, а также с целью подбора таргетной терапии *in vitro*, в рамках научных проектов ФГБНУ «МГНЦ» пациенту было проведено исследование методом определения разности кишечных потенциалов (ОРКП) и форсколиновый тест на кишечных органоидах.

Метод ОРКП основан на определении функциональной активности ионных каналов, в том числе хлорных, слизистой прямой кишки при добавлении стимуляторов (амилорид, форсколин/IBMX, генистеин, карбахол, 4,4'-диизотиоцианатостильбен-2,2'-дисульфоновая кислота (DIDS) и гистамин). Исследование по методу ОРКП проводилось согласно европейским стандартным операционным процедурам V2.7_26.10.11 (СОПам) [4]. В качестве контроля для полученных данных служили результаты многоцентрового исследования «Multicenter Intestinal Current Measurements in Rectal Biopsies from CF and Non-CF Subjects to Monitor CFTR Function» [5].

При получении культур органоидов и выполнении форсколинового теста за основу были взяты протоколы и статьи, разработанные и написанные под руководством Д. Бекмана и с его разрешения [6]. Подробно методы получения кишечных органоидов описаны ранее [7].

Биопсия кишечника и исследования проводились после подписания представителями пациентов информированного добровольного согласия на участие в исследовании с использованием ОРКП. Исследование и форма информированного добровольного согласия были одобрены Комитетом по этике Медико-генетического научного центра.

Результаты исследования методом ОРКП (табл., рис. 1) показали, что плотность тока короткого замыкания (Δ ISC) в ответ на введение амилорида (стимуляция натриевых каналов) составила $-2,83 \pm 0,89 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. Изменение Δ ISC в ответ на введение форсколина (стимуляция хлорных каналов) составило $7,33 \pm 0,41 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, значение было ниже, чем в контрольной группе, но выше, чем в группе сравнения. В ответ на введение гистамина Δ ISC изменяется в отрицательную сторону, что отражает вход ионов калия в клетки. При этом плотность тока составила $22 \pm 6,28 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. В целом показатели Δ ISC свидетельствуют о сниженном функционировании хлорного канала и соответствуют «мягкому» генотипу.

Таблица

Показатели плотности тока короткого замыкания (Δ ISC) в ответ на введение стимуляторов у пациента с генотипом 2184insA/L138ins, $\mu\text{A}/\text{cm}^2$

Показатель	Амилорид	Форсколин/IBMX	Генистеин	Карбахол	DIDS	Гистамин
Биоптат № 1	-4	7	0,5	12,5	0,5	15
Биоптат № 2	-3	7	0,5	9,5	0,5	19
Биоптат № 3	-1,5	8	0,5	14,5	0,5	32
M \pm m	$-2,83 \pm 0,89$	$7,33 \pm 0,41$	0,5	$12,17 \pm 1,78$	0,5	$22 \pm 6,28$
Контроль (здоровые люди)	$-8,98 \pm 2,23$	$25,78 \pm 3,37$	$2 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,18$	$101,68 \pm 9,78$	$-8,98 \pm 2,23$
Контроль PI-CF	$-23,67 \pm 4,36$	$2,97 \pm 0,61$	$1,4 \pm 0,25$	$1,67 \pm 0,28$	$19,07 \pm 3,69$	$-23,67 \pm 4,36$

Примечание: Δ ISC – ток короткого замыкания; PI-CF – муковисцидоз с панкреатической недостаточностью.

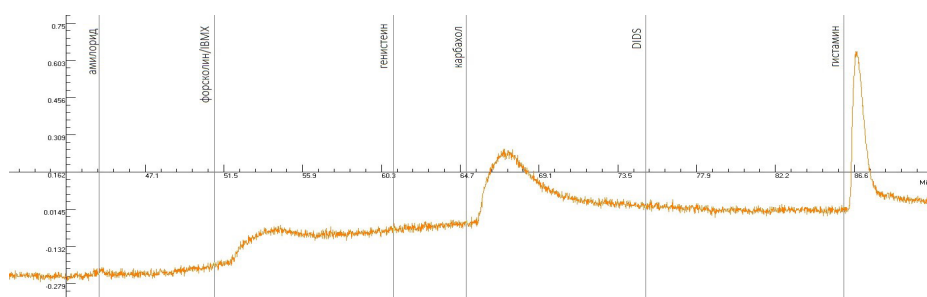


Рис. 1. Метод ОРКП. Пациент с генотипом 2184insA/L138ins.

Примечание. При введении амилорида не было получено ответа, ответ на форсколин/IBMX присутствует, но слабый; на добавление карбахола отмечено изменение тока короткого замыкания в положительную сторону, на введение гистамина – изменение тока короткого замыкания в положительную сторону

Для кишечных органоидов пациента с генотипом 2184insA/L138ins были характерны морфологические признаки нарушения функции канала CFTR – несферическая неправильная форма, толстые стенки и отсутствие внутреннего просвета (рис. 2). При стимуляции форсколином (5 мкМ; 1 ч) наблюдается очень слабое набухание (на 13 % по сравнению

с исходным объемом), что указывает на слабую остаточную активность белка CFTR (рис. 2). Таргетные препараты восстанавливают функциональную активность CFTR благодаря увеличению количества белка при действии корректора VX-809 и усилению проводимости CFTR потенциатором VX-770 (рис. 2). При одновременной обработке VX-809 (5 мкМ) и форсколином объем органоидов увеличивается на 110 %, а в присутствии VX-770 (5 мкМ) – на 55 % по сравнению с исходным объемом (0 мин).

Проведение теста на органоидах позволило рассмотреть ивакафтор/люмакафтор, в меньшей мере – люмакафтор, как препараты таргетной терапии для пациента с генотипом 2184insA/L138ins. Генотип 2184insA/L138ins сопряжен с нарушением количества и функции белка CFTR.

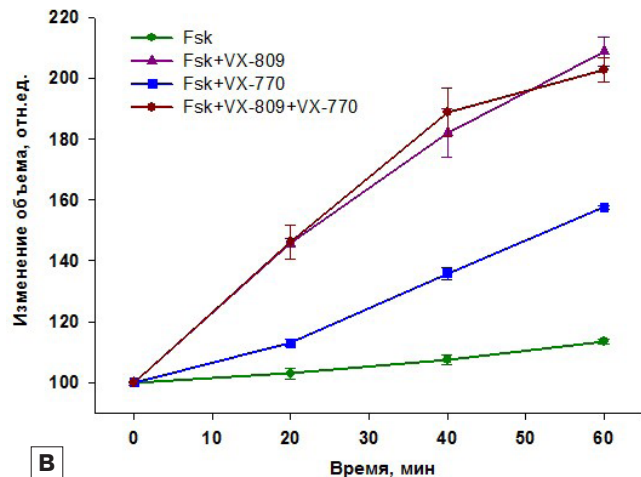
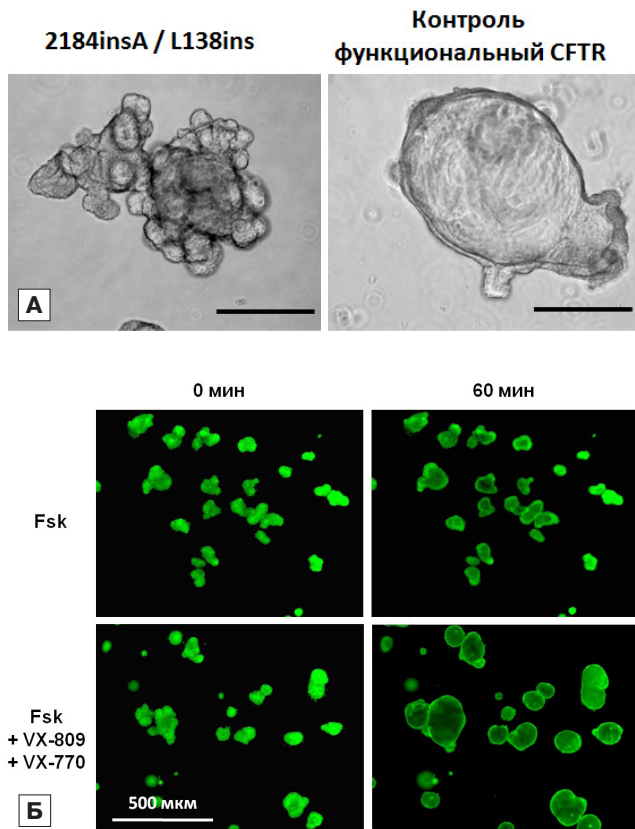


Рис. 2. Оценка функциональной активности канала CFTR при генотипе 2184insA/L138ins на кишечных органоидах: А – морфологические особенности кишечных органоидов с генотипом 2184insA/L138ins в сравнении с контрольной культурой, полученной от здорового добровольца с нативным каналом CFTR. Масштабная шкала – 200 мкм; Б – характерные изображения кишечных органоидов до воздействия форсколина и CFTR модуляторов (0 мин) и после завершения обработки (60 мин). Масштабная шкала – 500 мкм. Окраска Calcein AM; В – результаты количественного анализа набухания органоидов при воздействии форсколина в сочетании с потенциатором VX-770 и корректором VX-809; Fsk – форсколин; 100 % – площадь органоидов до стимуляции форсколином

Заключение. Результаты проведенного исследования методом ОРКП подтверждают «мягкость» генетического варианта L138ins, что в полной мере соотносится с клинико-функциональной оценкой функции поджелудочной железы: отсутствие картины панкреатической недостаточности как в детском, так и во взрослом возрасте при нормальных показателях фекальной эластазы. Интактность ткани поджелудочной железы при проведении компьютерной томографии дополнительно подтверждает, что изучаемый генотип – «мягкий». В то же время при одновременной обработке корректором (VX-809) и форсколином объем

органов увеличивался в 2 раза больше, чем в присутствии потенциатора (VX-770), что свидетельствует об увеличении количества белка и, вероятно, данные изменения определяются генетическим вариантом 2184insA. Исследование позволило определить тип CFTR модулятора для пациента с «мягким» генотипом 2184insA/L138ins и тяжелым течением муковисцидоза.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2012. [Registry of Patients with Cystic Fibrosis in the Russian Federation. 2012. (In Russ.)].
2. 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.]. М.: Медпрактика-М, 2019. [Registry of cystic fibrosis patients in Russian Federation. 2017. Edited by Voronkova A., Amelina E., Kashirskaya N., Kondratyeva E., Krasovsky S. [et al.] M.: Medpraktika-M, 2019. (In Russ.)].
3. Красовский С. А., Каширская Н. Ю., Черняк А. В., Амелина Е. Л., Петрова Н. В. [и др.]. Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным национального Регистра (2014). *Пульмонология*. 2016;26(2):133-151. [Krasovsky S. A., Kashirskaya N. Yu., Chernyak A. V., Amelina E. L., Petrova N. V. [et al.]. Genetic characterization of cystic fibrosis patients in Russian Federation according to the National Register, 2014. *Pulmonologiya*. – *Pulmonology*. 2016;26(2):133-151. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-2-133-151>
4. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T., Stolpe C., Zapf A. [et al.]. Intestinal current measurement for diagnostic classi-

fication of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax*. 2009;65:594-599. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.125088>

5. 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.
6. Voj S. F., Vonk A. M., Stata M. [et al.]. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: an in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients. *J. Vis. Exp*. 2017;11(120). <https://doi.org/10.3791/55159>
7. Кондратьева Е. И., Мельяновская Ю. Л., Ефремова А. С., Булатенко Н. В., Бухарова Т. Б. [и др.]. Клинико-генетическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом с впервые описанным генетическим вариантом CFTR с.1083G>A (p.Trp361X). *Медицинская генетика*. 2019;18.9(206):9-18. [Kondratyeva E. I., Melyanovskaya Yu. L., Efremova A. S., Bulatenko N. V., Bukharova T. B. [et al.]. Clinical and genetic and functional characteristics of patients with cystic fibrosis with the first described genetic variant CFTR с.1083G>A (p.Trp361X). *Meditsinskaya genetika*. – *Medical genetics*. 2019;18.9(206):9-18. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Мельяновская Юлия Леонидовна, научный сотрудник; тел.: 89169244225; e-mail: melcat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8814-5532

Красовский Станислав Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза; тел.: 4959652324; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Ефремова Анна Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики и стволовых клеток; тел.: 84953242024; e-mail: anna.efremova.83@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5035-6396

Булатенко Наталья Вадимовна, лаборант-исследователь; тел.: 84953242024; e-mail: bnv695@gmail.com

Макарова Марина Алексеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета; тел.: 84997800850; e-mail: mma123@list.ru

© Коллектив авторов, 2020

УДК 575.224, 616.062

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15042>

ISSN – 2073-8137

ОСОБЕННОСТИ СПЕКТРА И ЧАСТОТ МУТАЦИЙ ГЕНА *CFTR* В ПОПУЛЯЦИЯХ ЮГА РОССИИ И СЕВЕРНОГО КАВКАЗА

Н. В. Петрова¹, Н. Ю. Каширская¹, Е. И. Кондратьева¹, З. К. Гетоева²,
Т. А. Васильева¹, А. Ю. Воронкова¹, В. Д. Шерман¹, Р. А. Зинченко¹

¹ Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова,
Москва, Российская Федерация

² Республиканская клиническая больница, Владикавказ, Российская Федерация

THE FEATURES OF SPECTRUM AND FREQUENCY OF *CFTR* GENE MUTATIONS IN POPULATIONS OF SOUTHERN RUSSIA AND NORTHERN CAUCASUS

Petrova N. V.¹, Kashirskaya N. Yu.¹, Kondratyeva E. I.¹, Getoeva Z. K.²,
Vasilieva T. A.¹, Voronkova A. Yu.¹, Sherman V. D.¹, Zinchenko R. A.¹

¹ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

² Republican Clinical Hospital, Vladikavkaz, Russian Federation

Проведено сравнение спектров и частот патогенных вариантов гена *CFTR* у пациентов южного и северокавказского регионов России. Проанализированы результаты генетического тестирования 299 неродственных пациентов с МВ из Южного федерального округа и 165 – из Северо-Кавказского федерального округа. Около 80 % больных с МВ в ЮФО были русские. Отмечалась высокая доля вариантов F508del (58 %) и CFTRdele2,3 (6 %). Максимальная частота F508del была в Краснодарском крае (65,5 %), минимальная – в Ростовской области (56,9 %). На территории СКФО наиболее частыми вариантами являлись F508del (23,9 %), 1677delTA (23,2 %) и W1282X (15,2 %). У русских больных с МВ из Ставропольского края чаще всего встречались F508del (49,1 %) и CFTRdele2,3 (4,4 %). В КЧР у карачаевцев доминировал вариант – W1282X (88,9 %). У чеченских пациентов из ЧР – 1677delTA (67,3 %), E92K (9,2 %). У ингушей был обнаружен только вариант 1677delTA. У пациентов-осетин повторяющимися являются варианты W1282X и F508del. У пациентов из Дагестана выявлено высокое разнообразие спектра вариантов гена *CFTR* (11 вариантов у 13 больных) и высокая доля генотипов, гомозиготных по разным вариантам (61,5 %), что может быть связано с этнической брачной ассортативностью. Различие спектра и частот вариантов гена *CFTR* у больных МВ из ЮФО и СКФО обусловлено как географическими факторами, так полиэтничным составом населения.

Ключевые слова: муковисцидоз, спектр и частоты вариантов гена *CFTR*, юг России, Северный Кавказ

The spectra and frequencies of *CFTR* pathogenic variants in CF patients from the Southern Federal District and North Caucasus regions were compared. 299 unrelated CF patients from the southern Russia and 165 from the North Caucasian Federal District were tested. Russians accounted for about 80 % of CF patients in the Southern Federal District. Variants F508del (58 %), CFTRdele2,3 (6 %) were prevalent in southern Russia which is typical for all Russian patients. The maximum frequency of F508del (65.5 %) was in the Krasnodar Territory, the minimum – in the Rostov Region (56.9 %), the frequency of CFTRdele2,3 was 8.7 % in the Rostov Region and 6 % in the Krasnodar Territory. In the North Caucasus, the most frequent variants were F508del (24 %), 1677delTA (23 %), W1282X (15 %). The most common variants in Russians from the Stavropol Territory were F508del (49.1 %) and CFTRdele2,3 (4.6 %); W1282X (88.9 %) – in Karachay CF patients; 1677delTA (67.3 %) and E92K (9.2 %) – in Chechen CF patients. In Ingush only 1677delTA variant was found. In CF Ossetian patients the variants W1282X and F508del were recurrent. A high diversity of the spectrum of *CFTR* variants (11/13 patients) and a high proportion of homozygous for different variants genotypes (61.5 %) was revealed in patients from Dagestan. This is probably due to marriage ethnic assortativeness. The differences of spectrum and frequency of *CFTR* variants in CF patients of the Southern Federal District and the North Caucasian Federal District is due to both geographical factors and a multi-ethnic composition of the population.

Keywords: cystic fibrosis, spectrum and frequency of *CFTR* gene variants, Southern Russia, North Caucasus