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 CFTRdel2,3 (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 CFTRdel2,3 (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 полиэтническим 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 %), CFTRdel2,3 (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 CFTRdel2,3 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 CFTRdel2,3 (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

Для цитирования: Петрова Н. В., Каширская Н. Ю., Кондратьева Е. И., Гетоева З. К., Васильева Т. А., Воронкова А. Ю., Шерман В. Д., Зинченко Р. А. ОСОБЕННОСТИ СПЕКТРА И ЧАСТОТЫ МУТАЦИЙ ГЕНА *CFTR* В ПОПУЛЯЦИЯХ ЮГА РОССИИ И СЕВЕРНОГО КАВКАЗА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):174-178.
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15042>

For citation: Petrova N. V., Kashirskaya N. Yu., Kondratyeva E. I., Getoeva Z. K., Vasilieva T. A., Voronkova A. Yu., Sherman V. D., Zinchenko R. A. THE FEATURES OF SPECTRUM AND FREQUENCY OF *CFTR* GENE MUTATIONS IN POPULATIONS OF SOUTHERN RUSSIA AND NORTHERN CAUCASUS. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):174-178.
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15042> (In Russ.)

МВ – муковисцидоз
РФ – Российская Федерация
СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ
ЮФО – Южный федеральный округ

CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
MLPA – мультиплексная лигазо-зависимая амплификация проб

Муковисцидоз (МВ, OMIM#219700) – наследственное заболевание, обусловленное нарушением функции эпителиального хлорного канала CFTR. Наиболее частым патогенным вариантом гена CFTR (ABCC7) во многих популяциях является F508del. Выявлено не менее 2000 различных вариантов последовательности гена CFTR, патогенность около 10–15 % которых считается доказанной [1, 2]. Спектр и частота вариантов последовательности гена CFTR значительно различаются в разных странах и этнических группах, что предполагает разработку региональных протоколов молекулярной диагностики для оптимизации медико-генетической помощи больным МВ [3].

Согласно данным Российского регистра больных муковисцидозом 2017–2018 гг., в РФ среди не менее 200 патогенных вариантов гена *CFTR* наиболее частыми являются одиннадцать вариантов (их относительные частоты превышают 1 % в объединенной выборке протестированных пациентов): F508del – 52,81 %, CFTRdele2,3 – 6,21 %, E92K – 3,00 %, 2143delT – 2,15 %, 3849+10kbC>T – 2,02 %, W1282X – 1,90 %, 2184insA – 1,85 %, 1677delTA – 1,81 %, N1303K – 1,54 %, G542X – 1,35 %, L138ins – 1,24 % [4]. Суммарная доля остальных идентифицированных у российских пациентов вариантов составляет 12,35 %. Частоты и спектр вариантов гена *CFTR* различаются в разных округах, что обусловлено различием этнического состава населения, а также различием популяционных процессов, протекающих на разных территориях, населяемых одним этносом.

Цель исследования – рассмотреть структуру спектра патогенных вариантов гена *CFTR* в двух соседних федеральных округах: Южном и Северо-Кавказском.

Материал и методы. Использованы данные Российского регистра больных муковисцидозом 2016 и 2017 гг., а также база данных лаборатории генетической эпидемиологии, поскольку Регистр содержит только одномоментную информацию (за текущий год). Для того чтобы избежать смещения частот вариантов, в семьях с несколькими пораженными учитывался только один пробанд.

Молекулярно-генетическое тестирование проведено согласно алгоритму консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе» [5]. Исследование частых вариантов гена *CFTR* проведено методом мультиплексной амплификации для выявления инсерционно/делеционных вариантов, для регистрации точковых нуклеотидных замен – метод аллель-специфичного лигирования с последующей амплификацией или метод рестрикционного анализа.

Ряду больных проведено исследование нуклеотидной последовательности кодирующей области гена *CFTR* методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру на приборе фирмы Applied Biosystems согласно протоколу фирмы-производителя. Анализ протяженных перестроек гена *CFTR* проводили методом количественной MLPA (мультиплексной лигазо-зависимой амплификации проб) с использованием набора SALSA (MRC Holland, Голландия) согласно протоколу фирмы-производителя.

Частоты мутантных аллелей определяли по формуле $p_i = N_i / 2N$, где N_i – число i -тых аллелей, N – количество пациентов. Сравнение частот вариантов в различных выборках проводили с использованием критерия Фишера. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В состав Южного федерального округа (ЮФО) входят Ростовская область, Краснодарский край, Волгоградская и Астраханская области, Республика Адыгея, Республика Крым и г. Севастополь, население ЮФО в 2019 составляло 16 454 550 человек (11,21 % от всего населения РФ) [6]. Регистр МВ 2017 г. содержит информацию о 280 пациентах из ЮФО, в том числе и сибсах, однако не всем пациентам проведено молекулярно-генетическое тестирование гена *CFTR*. Дополнительно использованы архивные данные лаборатории генетической эпидемиологии и данные Регистра МВ за 2016 г. В настоящее исследование включены 299 неродственных пациентов, которым проведено молекулярно-генетическое тестирование. У пациентов из ЮФО идентифицировано 45 разных вариантов гена *CFTR*: большее разнообразие обнаружено в Крымском регионе, Ростовской области и Краснодарском крае (выявлено 23, 22 и 20 вариантов соответственно (табл. 1)). Малое аллельное разнообразие спектров вариантов в Астраханской и Волгоградской областях может быть связано не только с особенностями структуры популяций, но и с меньшим числом обследованных пациентов (табл. 1). Доля самого частого во всех регионах варианта, F508del (58,2 %), различна – от 54,4 % в Ростовской области до 62,0 % в Краснодарском крае. Вторым по частоте является вариант CFTRdele2,3 (6,4 %). Он обнаружен во всех регионах, кроме Астраханской области, где второй по частоте вариант – 3849+10kbC>T – составляет 7,5 %. Но различия частот вариантов гена *CFTR* между регионами не значимы ($p > 0,05$). Более 80 % населения и больных МВ в ЮФО являются русскими. Именно для русских характерно преобладание варианта F508del (более 50 %) и относительно высокие доли вариантов CFTRdele2,3 (5–8 %), 2184insA (1,5–4 %), 2143delT (1,5–2 %) (табл. 2).

Таблица 1
Относительные частоты вариантов гена *CFTR*
в популяциях юга России

Варианты	Астраханская область	Волгоградская область	Краснодарский край	Крым	Ростовская область	ЮФО
F508del, %	57,5	60,0	62,0	56,1	54,4	58,2
CFTRdele2,3, %	0	7,5	5,6	7,0	8,2	6,4
E92K, %	0	2,5	0	0,9	0,6	0,5
2143delT, %	2,5	2,5	1,4	3,5	1,6	2,0
3849+10kb-C>T, %	7,5	5,0	0,9	2,6	2,7	2,5
W1282X, %	0	2,5	2,3	2,6	1,1	2,0
2184insA, %	0	2,5	1,9	1,8	3,8	2,3
1677delTA, %	0	0	0,9	0	2,7	1,3
N1303K, %	0	2,5	0,9	0	1,1	0,8
G542X, %	5,0	0	2,3	0	1,7	1,7
L138ins, %	2,5	0	0	0,9	0,6	0,5
2789+5G>A	0	2,5	0,9	0,9		0,7
Другие, %	10,0 ¹	7,5 ²	5,6 ³	13,2 ⁴	6,7 ⁵	7,7
Не идентиф., %	15	5,0	15,3	10,5	14,8	13,4
Число вариантов, abs	8	12	20	23	22	45
Всего хромосом, abs	40	40	216	114	182	598

Примечание: ¹ – варианты 1248+1G>A, R334W, W1310X; ² – 1367del5, 1716+1G>A, L732X; ³ – 1367del5, 1898+1G>C, 3659delC, E831X, R117C, R117H, R347P, S1159F, TG12T5; ⁴ – 1716+1G>A, 2185incC, 3944delGT, 4016insT, c.174_177delTAGA, c.2493delG, c.4298A>G (p.E1433G), G85E, R1162X, R334W, R553X, S466X-R1070Q, W1282R; ⁵ – 1367del5, 3821delT, 394delTT, 621+1G>T, CFTRdele4-7,dele9-10, G27X, G85E, R1158X, R334W, S1196X, W1282R.

Таблица 2
Относительные частоты вариантов гена *CFTR*
у русских больных МВ юга России
и Северного Кавказа (%)

Варианты	Краснодарский край (n=190)	Ростовская область (n=172)	Ставропольский край (n=110)
F508del	65,5	56,9	49,1
CFTRdele2,3	5,9	8,7	4,6
2143delT	1,6	1,7	2,7
3849+10kbC>T	1,1	2,9	2,7
W1282X	2,6	0,6	3,6
2184insA	2,1	4,1	3,6
N1303K		1,2	0,9
G542X	2,1	1,7	1,8
L138ins		0,6	0,9
R334W	1,1	0,6	1,8
S1196X		1,1	0,9

Примечание: n – количество протестированных пациентов; * – представлены частоты 11 наиболее частых вариантов гена *CFTR*.

Из 6 пациентов из Адыгеи только двое являются адыгейцами, остальные – русские. Генотипы адыгейских пациентов – R117C/E831X и R117C/TG12-T5.

В Регистре 2017 г. вариант R117C отмечен еще у троих пациентов из Чечни, Чувашии и Красноярского края (чеченца, татарина и русского соответственно).

В состав Северо-Кавказского федерального округа (СКФО) входят Республика Дагестан, Республика Ингушетия, Чеченская Республика, Республика Северная Осетия–Алания. Кабардино-Балкарская Республика, Карачаево-Черкесская Республика и Ставропольский край. Население СКФО в 2019 г. составляло 9 866 748 человек (6,72 % от всего населения РФ) [6]. В Регистре 2017 г. приведены данные о 159 пациентах из СКФО, молекулярно-генетическое тестирование проведено около 90 % больным [4]. В настоящей работе проанализированы результаты исследования 165 пациентов (выборка дополнена архивными данными лаборатории генетической эпидемиологии). У пациентов Северо-Кавказского региона идентифицировано 43 различных варианта гена *CFTR*. Наибольшее аллельное разнообразие отмечено у больных МВ Ставропольского края (21 вариант) (табл. 3). Распределение частот мутаций в СКФО отличается от распределения частот мутаций как в общероссийской выборке больных МВ [Регистр, 2017], так и у пациентов южного региона. Частота варианта F508del (23,9 %) самая низкая в сравнении с другими регионами РФ (ЮФО – 58,2 % ($p < 0,0001$) (табл. 1), общероссийская выборка – 52,8 % ($p = 0,0023$) [4]). Высоки доли двух других вариантов 1677delTA (23,3 %) и W1282X (15,2 %), относительные доли которых как в общероссийской выборке (1,81 % ($p < 0,0001$) и 1,90 % ($p < 0,0001$) соответственно [4]), так и в ЮФО (1,3 % ($p < 0,0001$) и 2,0 % ($p < 0,0001$) соответственно (табл. 1)) не превышают 2 %. Вариант F508del преобладает по частоте только у пациентов Ставропольского края (48,5 %), в республиках Карачаево-Черкесии и Чечне высоки доли вариантов W1282X (72,0 %) и 1677delTA (69,8 %) соответственно. Различия спектров мутаций в разных регионах СКФО, по-видимому, в первую очередь обусловлены различием этнического состава населения: в Ставропольском крае преобладают русские (80,11 %), в Карачаево-Черкесии – карачаевцы (40,67 %) и русские (31,40 %), в Чеченской Республике – чеченцы (93,5 %) [6].

Более 80 % пациентов из Ставропольского края русские, и у них наиболее частыми являются варианты F508del, CFTRdele2,3, 2184insA, 2143delT, характерные для русских из других регионов. Хотя следует отметить, что доли вариантов F508del (49,5 %) и CFTRdele2,3 (4,6 %) низки, а доли вариантов 2184insA (3,6 %) и 2143delT (2,7 %) у русских из Ставропольского края относительно высоки по сравнению с южными регионами, но различия значимы только для варианта F508del ($p = 0,0165$) (табл. 2). Также относительно часто встречаются варианты W1282X (3,6 %) и 3849+10kb-C>T (2,7 %), распространенные и у пациентов, относящимся к другим этническим группам [5].

Более 88 % пациентов (38 из 43) из Чеченской Республики – чеченцы. Самый частый вариант у чеченских больных МВ – 1677delTA (67,3 %). Второй по частоте вариант – E92K (9,2 %). Каждый из остальных 9 выявленных у чеченских пациентов вариантов: c.3925_3936delCAGTGGAGTGAT, A96E, D1152H, R1066C, R117C, R334W, T388M и W1282X – обнаружен единично. Следует отметить, что у ингушей обнаружен только вариант 1677delTA (но группа ингушских пациентов мала: три гомозиготных пациента). Согласно данным современных исследователей, вайнахов (объединенное название двух родственных народов, чеченцев и ингушей) считают одним из древнейших автохтонных кавказских этносов, подобно адыгам [7]. Вариант 1677delTA, впервые обнаруженный у гру-

зинских больных МВ с частотой около 25 % [8], распространен в странах Средиземноморья, но со значительно более низкой частотой (в Болгарии (2,1 %), Румынии (0,8 %), Греции (0,7 %), Турции (4,1 %), на Кипре (около 6 %)) [9]. Вариант 1677delTA обнаружен и у пациентов из других регионов Северного Кавказа с частотой более низкой (3,0–9,0 %, $p < 0,0001$), чем в Чеченской Республике (табл. 3), но более высокой, чем в среднем по России (1,81 %, $p < 0,0001$) [4]. То есть можно предположить, что источником происхождения и распространения варианта 1677delTA являются популяции Северного Кавказа.

Таблица 3

Относительные частоты вариантов гена CFTR в популяциях Северного Кавказа

Варианты	Ставропольский край	Респ. Дагестан	Респ. Карачаево-Черкесия	Чеченская Респ.	РСО Ала-ния	СКФО
F508del, %	48,5	15,4	6,0	1,2	13,6	23,9
CFTRdele2,3, %	4,4	0	2,0	0	0	2,1
E92K, %	0	0	2,0	13,9	0	3,9
2143delT, %	2,2	0	0	0	0	0,9
3849+10kb-C>T, %	2,9	0	0	0	0	1,5
W1282X, %	5,2	0	72,0	0	31,8	15,2
2184insA, %	3,8	0	2,0	0	0	2,1
1677delTA, %	2,9	7,7	4,0	69,8	9,1	23,3
N1303K, %	1,5	3,8	0	0	0	0,9
G542X, %	2,2	0	0	0	0	0,9
L138ins, %	0,7	0	0	1,2	0	0,6
2789+5G>A, %	2,2	0	0	0	0	1,5
Другие, %	8,8 ¹	73,1 ²	10,0 ³	8,1 ⁴	41,0 ⁵	15,0
Не идентиф., %	14,7	–	2,0	5,8	4,5	8,2
Число вариантов, abs	21	11	11	11	10	43
Всего хромосом, abs	136	26	50	86	22	330

Примечание: ¹ – 3821delT, 394delTT, L1335P, R334W, S1159P, S1196X, S1235R, W1282R, W1310X, Y569H; ² – 681delC, 712-1G>T, c.363delC, p.Asp993Ala, A96E, R1066C, R117H, R347P, S1159F; ³ – 3272-26A>G, c.1708_1712delTTATT, p.Lys1468Arg (c.4404A>C), R1066C, R709X; ⁴ – c.3925_3936del, A96E, D1152H, R1066C, R117C, R334W, T388M; ⁵ – 1248+1G>A, 2118del4, 359insT, c.3084_3088delinsATG, R334W.

В Республике Карачаево-Черкесия большинство пациентов с МВ – карачаевцы, 18 из 25 человек. Частота варианта W1282X у карачаевцев составила 88,9 %, т.е. высокая доля (72 %) этого варианта в Карачаево-Черкесии обусловлена его преобладанием именно у карачаевцев. Ранее на меньшей группе больных МВ – карачаевцев нами был получен аналогичный результат [10]. На основании анализа гаплотипов внутригенных STR гена CFTR, ассоциированных с вариантом W1282X, нами сделано предположение о различии времени и источников проникновения варианта W1282X на Кавказ и в восточноевропейские регионы России, где частота этого варианта не превышает 2 % [4, 10]. Помимо варианта

W1282X у пациентов-карачаевцев обнаружено еще четыре варианта гена CFTR (3272-26A>G, R1066C, R709X, c.1708_1712delTTATT), но каждый из них однократно.

У протестированных 7 неродственных пациентов-осетин частыми являются варианты W1282X (7/14), F508del (3/14). Однократно выявлены варианты 1248+1G>A, 2118del4, 2184insA и 2789+5G>A.

Дагестан является самой многонациональной республикой РФ (более 80 народностей): наиболее многочисленные этносы – аварцы (26,2 %), даргинцы (16,9 %), кумыки (14,8 %), лезгины (13,2 %) [6]. Следует отметить высокое разнообразие спектра вариантов гена CFTR у пациентов из Дагестана: 11 вариантов выявлено в выборке 26 хромосом (13 больных) (табл. 2), а также высокая доля генотипов (8 из 13, 61,5 %), гомозиготных как по редким A96E, R1066C, S1159F (2 пациента), 681delC, 712-1G>T, так и частым в других популяциях вариантам, F508del. Вероятно, это связано с высокой частотой близкородственных браков, обусловленных как малым размером отдельных популяций, так и брачной этнической ассортативностью (предпочтительность моноэтнических браков).

Заключение. Сравнение результатов молекулярно-генетического тестирования позволило выявить особенности и различие спектров патогенных вариантов гена CFTR у неродственных больных МВ из регионов юга России и Северного Кавказа. У пациентов юга России в целом и в каждом регионе отдельно наблюдается относительно высокое разнообразие вариантов с превалированием F508del (более 50 %), относительные доли других частых вариантов – CFTRdele2,3, 2143delT, 2184insA – не превышают 8,5 %, 3,5 % и 4 % соответственно. Такое соотношение частот мутантных аллелей соответствует распределению этих вариантов у русских, составляющих большую часть больных МВ в южных регионах России. Варьирование частот патогенных аллелей гена CFTR в разных регионах юга России статистически не значимо.

В северокавказском регионе наиболее частыми являются три варианта гена CFTR: F508del (23,9 %), 1677delTA (23,2 %) и W1282X (15,2 %). Распределение вариантов этнически специфично: максимальная частота варианта F508del (49,5 %) наблюдается у русских пациентов Ставропольского края, 1677delTA – у чеченцев (67,3 %) Чеченской Республики, W1282X – у карачаевцев (88,9 %) и осетин (50 %). Высокая доля гомозиготных по различным вариантам гена CFTR пациентов, относящихся к коренным народам Северного Кавказа, вероятно, обусловлена моноэтнической брачной ассортативностью.

Различие спектров и частот вариантов гена CFTR у больных МВ из ЮФО и СКФО обусловлено как географическими факторами, так и различием этнического состава населения.

Исследование региональных особенностей распределения патогенных вариантов гена CFTR способствует оптимизации предоставления медико-генетической помощи населению как в регионе в целом, так и в локальных популяциях.

Работа выполнена при частичном финансировании по гранту РФФИ № 18-015-00090 и государственного задания Министерства науки и высшего образования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Sosnay P. R., Raraigh K. S., Gibson R. L. Molecular Genetics of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator: Genotype and Phenotype. *Pediatr. Clin. North Am.* 2016;63(4):585-598. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.04.002>

- Farrell P. M., White T. B., Howenstine M. S., Munck A., Parad R. B. [et al.]. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations. *J. Pediatr.* 2017;181:33-44.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.065>
- De Boeck K., Vermeulen F., Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. *Presse Medicale.* 2017;46(6Pt2):e97-e108. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.04.010>

4. 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. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2017. Edited by Voronkova A. Yu., Amelina E. A., Kashirskaya N. Yu., Kondratieva E. I., Krasovsky S. A. [et al.]. M.: «MEDPRAKTIKA-M»; 2019. (In Russ.)].
5. Петрова Н. В., Кондратьева Е. И., Красовский С. А., Поляков А. В., Иващенко Т. Э. [и др.]. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе». *Медицинская генетика*. 2016;11(173):29-45. [Petrova N. V., Kondratyeva E. I., Krasovsky S. A., Polyakov A. V., Ivashchenko T. E. [et al.]. National Consensus Project «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment» Section «Genetics of Cystic Fibrosis. Molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis». *Meditsinskaya Genetika. – Medical genetics*. 2016;11(173):29-45. (In Russ.)].
6. Сайт о странах, городах, статистике населения и пр. Режим доступа: <http://www.statdata.ru/naselenie-federalnyh-okrugov-rossii>. Ссылка активна на 14.01.2020. [Website about countries, cities, population statistics, etc. Available at: <http://www.statdata.ru/naselenie-federalnyh-okrugov-rossii>. Accessed 14 January, 2020. (In Russ.)].
7. Кузнецов В. А. Введение в кавказоведение (историко-этнологические очерки народов Северного Кавказа). Владикавказ: ИПП им. В. А. Гассиева, 2004. [Kuznetsov V. A. Introduction to the study of Caucasus (historical and ethnological reviews of the ethnic groups of the North Caucasus). Vladikavkaz: Publisher V. A. Gassiev, 2004. (In Russ.)].
8. Иващенко Т. Э., Баранов В. С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. Санкт-Петербург: «Интермедика»; 2002. [Ivashchenko T. E., Baranov V. S. Biochemical and molecular genetic basics of cystic fibrosis pathogenesis. Saint-Petersburg: «Intermedika»; 2002. (In Russ.)].
9. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. Report of a Joint Meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)/ECFS. World Health Organization (WHO). Genoa, 2002. Human Genetics Programme, 2004. Available at: https://www.cfw.org/docs/who/2002/who_hgn_cf_wg_04.02.pdf. Accessed 14 January, 2020.
10. Petrova N. V., Kashirskaya N. Yu., Vasilieva T. A., Timkovskaya E. E., Voronkova A. Yu. [et al.]. High proportion of W1282X mutation in CF patients from Karachai-Cherkessia. *J. Cyst. Fibrosis*. 2016;15(3):e28-e32. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.02.003>

Сведения об авторах:

Петрова Ника Валентиновна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии; тел.: 84993206090; e-mail: npetrova63@mail.ru

Каширская Наталия Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии; тел.: 84993241224; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза; тел.: 84955873366; e-mail: elenafpk@mail.ru

Гетоева Залина Казбековна, кандидат медицинских наук, врач генетик-гинеколог; тел.: 88672405647

Васильева Татьяна Алексеевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии; тел.: 84993241224; e-mail: vasilyeva_debrie@mail.ru

Воронкова Анна Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза; тел.: 84955873366; e-mail: voronkova111@yandex.ru

Шерман Виктория Давидовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза; тел.: 84955873366; e-mail: tovika@yandex.ru

Зинченко Рена Абульфазовна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории генетической эпидемиологии; тел.: 84993241224; e-mail: renazinchenko@mail.ru

© Коллектив авторов, 2020

УДК 575.224, 616.062

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15043>

ISSN – 2073-8137

ОСОБЕННОСТИ СПЕКТРА ПАТОГЕННЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *CFTR* У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

Н. А. Ильенкова¹, В. В. Чикунов¹, Е. И. Кондратьева²

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Российская Федерация

² Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

FEATURES OF SPECTRUM OF PATHOGENIC GENETIC VARIANTS OF THE *CFTR* GENE IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS FROM KRASNOYARSK TERRITORY

Ilenkova N. A.¹, Chikunov V. V.¹, Kondratyeva E. I.²

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetski, Russian Federation

² Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Частота генетически значимых мутаций гена *CFTR* в разных популяциях варьирует. В исследовании изучались особенности и разнообразие спектра патогенных вариантов гена *CFTR* (ABCC7) у 88 больных с МВ в Красноярском крае. Выявлено 19 патогенных генетических вариантов гена *CFTR*. Суммарная доля 8 генетических