Крылова Наталья Анатольевна, научный сотрудник лаборатории муковисцидоза;
тел.: 89162553385; e-mail: elenafpk@mail.ru

Климов Леонид Яковлевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии;
тел.: 89289630261; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Долбня Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент;
тел.: 89280082660; e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-036.24

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15069>

ISSN – 2073-8137

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ «СРЕДНЕ-УРАЛЬСКОГО» ПАТОГЕННОГО ВАРИАНТА НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ *L138ins* В ГЕНЕ *CFTR* ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

В. В. Шадрина¹, С. А. Красовский², Е. И. Кондратьева³, Е. Г. Фурман¹

¹ Пермский государственный медицинский университет
им. Е. А. Вагнера, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва,
Российская Федерация

³ Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова, Москва,
Российская Федерация

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES OF «MIDDLE-URALS» VARIANT *L138ins* IN CYSTIC FIBROSIS

Shadrina V. V.¹, Krasovsky S. A.², Kondratyeva E. I.³, Furman E. G.¹

¹ E. A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

² Scientific Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russian Federation

³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Представлен обзор литературы, посвященный патогенному варианту *L138ins* в гене *CFTR* при муковисцидозе. Вариант *L138ins* редко встречается в мире, однако часто регистрируется на Среднем Урале. До внедрения неонатального скрининга у пациентов с *L138ins* отмечалась поздняя диагностика заболевания. Клинически *L138ins* связан с формированием «мягкого» фенотипа муковисцидоза. При применении препаратов, влияющих на работу *CFTR*, положительный ответ получен на корректор *CFTR* люмакафтор и комбинацию люмакафтор/ивакафтор, что обусловлено расположением *L138ins* в гене *CFTR*.

Ключевые слова: муковисцидоз, мягкий фенотип, *CFTR*, *L138ins*

The article presents a literature review of *L138ins* variant in the *CFTR* gene. *L138ins* is rare variant in patients with cystic fibrosis (CF) in the world. However, it is a frequent variant in CF patients in different regions of Russia, mostly in the Middle Urals. *L138ins* variant clinically forms «mild» phenotype in patients with CF. Newborn screening was positive but false-negative cases of neonatal screening were also noted. There have been cases of men infertility and the preserving reproductive function in women. According to the literature data, the residual function of *CFTR* in the culture of bronchial or nasal epithelial cells was low. A good response was obtained on the *CFTR* corrector lumacaftor and the combination of lumacaftor/ivacaftor in cell culture from CF patients with an *L138ins* variant.

Keywords: cystic fibrosis, mild phenotype, *CFTR*, *L138ins*

Для цитирования: Шадрина В. В., Красовский С. А., Кондратьева Е. И., Фурман Е. Г. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ «СРЕДНЕ-УРАЛЬСКОГО» ПАТОГЕННОГО ВАРИАНТА НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ *L138ins* В ГЕНЕ *CFTR* ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):283-288. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15069>

For citation: Shadrina V. V., Krasovsky S. A., Kondratyeva E. I., Furman E. G. EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES OF «MIDDLE-URALS» VARIANT *L138ins* IN CYSTIC FIBROSIS. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):283-288. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15069> (In Russ.)

IPT – иммунореактивный трипсиноген
 MB – муковисцидоз
 CF – cystic fibrosis (муковисцидоз)
 CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (регулятор проводимости белка)
 ECL – extracellular loops (внеклеточные петли)

ICL – intracellular loops (внутриклеточные петли)
 NBD – nucleotide-binding domain (нуклеотид-связывающий домен)
 RD – regulatory domain (регуляторный домен)
 TMD – transmembrane domain (трансмембранный домен)

Муковисцидоз (MB), OMIM 219700 – наиболее распространенное в североамериканской популяции наследственное заболевание. Оно возникает в результате появления патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в гене *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR)*, расположенном на 7 хромосоме (7q31.2), и передается по аутосомно-рецессивному типу [1].

MB долгое время считался фатальным заболеванием в связи с вовлечением в патологический процесс всех органов и систем, а отсутствие эффективного лечения приводило к ранним летальным исходам. В последние годы достигнуты существенные успехи в изучении муковисцидоза, что нашло отражение в значительном увеличении продолжительности жизни пациентов [2]. В некоторых странах внедрен скрининг на MB с определением иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) в крови новорожденных, что дало возможность диагностировать заболевание в первые месяцы жизни, до манифестации клинических проявлений. При ранней диагностике и терапии муковисцидоза его течение изменяется, замедляется прогрессирование и увеличивается продолжительность жизни больных [3, 4]. Однако остаются сложности диагностики MB при ложноотрицательных результатах скрининга или в случаях неопределенного диагноза на фоне положительного неонатального скрининга [5].

При муковисцидозе потовый тест остается «золотым стандартом» диагностики заболевания. Помимо классического метода титрования, внедрено определение проводимости хлорных каналов при помощи аппаратной методики, что существенно облегчило применение потового теста у детей первых месяцев жизни в случаях повышенных результатов ИРТ [6]. Однако в ряде случаев результаты потового теста соответствовали нормальным или пограничным значениям, что затрудняло своевременную диагностику заболевания. Например, патогенный вариант гена *CFTR3849+10kbC>T* ассоциируется с остаточной функцией хлорного канала, вследствие чего при проведении потовой пробы наблюдались нормальные уровни хлоридов пота [7, 8]. Продолжается поиск факторов, влияющих на результаты потового теста [9].

После формирования реестров пациентов и внедрения программ скрининга новорожденных улучшилась диагностика заболевания и появилась возможность изучения функции гена *CFTR* [10]. В последние

годы произошел огромный прорыв в изучении генетики MB. Были выявлены ранее неизвестные патогенные варианты нуклеотидной последовательности в гене *CFTR*, определено их влияние на формирование хлорных каналов и разработаны таргетные лекарственные препараты [11]. В классификации патогенных вариантов нуклеотидных последовательностей в гене *CFTR* учтены возможности персонализированного подхода к терапии, адаптированной к генотипу пациентов [12].

Выделяют 6 классов вариантов нуклеотидной последовательности в гене *CFTR* (рис. 1):

Класс I – «No protein (отсутствие белка)». Патогенные варианты нуклеотидной последовательности в гене *CFTR* из-за наличия стоп-кодона (нонсенс) вызывают нонсенс-опосредованный распад мРНК *CFTR*, что приводит к деградации белка. Этот класс включает вариант *G542X* (распространен в прибрежной зоне Средиземного моря), *R1162X* (наблюдается в северо-восточной Италии и Каталонии), *W1282X* (встречается у евреев-ашкенази).

Класс II – «No traffic (нет движения)». Патоген-

Рис. 1. Классификация патогенных вариантов нуклеотидных последовательностей в гене *CFTR* [15]

ные варианты влияют на процессинг белка *CFTR*, в результате чего наблюдаются неправильное сворачивание белка и нарушение его пространственной структуры. Измененный белок распознается механизмами контроля эндоплазматической сети, что приводит к его деградации. К этому классу относятся патогенные варианты: *F508del*, *N1303K*, *R560T*, *A561E* и *R1066C*.

Класс III – «No function (нет функции)». Патогенные варианты (*G551D*) изменяют функцию переноса ионов, хотя *CFTR* правильно расположен на плазматической мембране.

Класс IV – «Less function (снижение функции)». Патогенные варианты нуклеотидной последовательности в гене *CFTR* (*R117H* и *R334W*) влияют на количество ионов, транспортируемых через хлорный канал.

Класс V – «Less protein (уменьшение количества белка)». Патогенные варианты *3849-10kbC>T* и *3262-26A>G*, способствуя aberrantному сплайсингу РНК, значительно снижают количество белка *CFTR* на

плазматической мембране, что приводит к формированию нефункционального белка.

Класс VI – «Less stable (снижение стабильности)». Данные патогенные варианты влияют на стабильность и/или закрепление белка CFTR на плазматической мембране. К этому классу относят и вариант *F508del* при воздействии *F508del*-корректора [13, 14].

Некоторые варианты гена *CFTR* сложно отнести к какому-либо из классов, так как они представляют собой различные дефекты. В частности, вариант *F508del* имеет дефекты обработки (класс II), строирования (класс III) и сниженную стабильность на плазматической мембране при применении специфической терапии (класс VI) [12].

Широко распространенный в России патогенный вариант E92K также трудно классифицировать. Он имеет «мягкие» фенотипические проявления в отношении сохранности функции поджелудочной железы, но ассоциирован с выраженными изменениями бронхолегочной системы [15, 16].

Патогенные варианты I–III классов («тяжелые») приводят к глубоким нарушениям функции проводимости хлорных каналов, остальные («мягкие») варианты протекают с частичным сохранением функции белка *CFTR* [17].

Генотип, включающий 2 патогенных варианта гена *CFTR* I–III классов, формирует «тяжелый» фенотип, ассоциированный с ранней панкреатической недостаточностью. При генотипе с наличием как минимум одного «мягкого» патогенного варианта развивается «мягкий» фенотип, для которого характерна сохранная функция поджелудочной железы или позднее развитие панкреатической недостаточности [18].

Несмотря на значительные успехи в изучении МВ, остаются проблемы диагностики его при «мягких» генотипах. По данным Национального регистра больных муковисцидозом 2017 года, в России зарегистрировано 196 вариантов *CFTR*, причем 22,0 % проявлялись «мягким» фенотипом [19], что объясняет возросший интерес к этим вариантам гена *CFTR*.

Одним из таких вариантов является *L138ins*. По данным Национального регистра 2017 года, вариант *L138ins* занимал 11-е место (1,24 %) в России по аллельной частоте патогенных вариантов гена *CFTR* (у детей – 10-е место (1,1 %), у взрослых – 7-е место (1,6 %)). Частота *L138ins* в Центральном, Приволжском, Уральском федеральных округах составила 1,35; 1,53 и 3,11 % соответственно [19].

В Пермском региональном центре наблюдаются 43 ребенка и 16 взрослых пациентов с МВ. Вариант *L138ins* был выявлен у 10 % больных и был связан с поздней диагностикой МВ и ложноотрицательным неонатальным скринингом [20].

Характеристика варианта *L138ins* (с.413_415dup-TAC, р.Leu138dup, 546insCTA) представлена в базе *CFTR2*. Частота аллеля *L138ins*, по данным *CFTR2*, составила 0,00014 % (20 пациентов, средний возраст 16 лет). У 40 % больных определялась недостаточность функции поджелудочной железы, в 3 случаях диагностирована синегнойная инфекция. Функция внешнего дыхания составила от 49 до 111 %. Среднее значение хлоридов пота у пациентов с патогенным вариантом *L138ins* не превышало 81 ммоль/л, тогда как у остальных больных оно достигало 96 ммоль/л [17].

Вариант *L138ins* описан с 2005 года, в России он встречался с частотой 0,2 % [21]. С расширением генетических исследований упоминания о данном варианте стали встречаться чаще: в Краснодарском крае он выявлен в 1,1 % случаев (2 пациента с генотипами *L138ins/F508del* и *L138ins/N1303K*) [22].

По данным З. А. Кусовой, *L138ins* наблюдался у новорожденных из группы риска при проведении неонатального скрининга. В одном случае выявлен ребенок с генотипом *L138ins/F508del*, в двух случаях вторые аллели не идентифицированы. Описан случай ложноотрицательного неонатального скрининга у ребенка с *L138ins* и уровнем ИРТ 38,3 нг/мл. Диагноз муковисцидоза был установлен в возрасте 6 месяцев при появлении клинических проявлений болезни [7].

L138ins (4 экзон) в гене *CFTR* приводил к вставке аминокислоты лейцин после позиции 138. Данный вариант был обнаружен у шести неродственных больных: у двух в компаунде с мутацией *F508del*, у двух – с *dele2,3(21kb)*, у одного – с *2184insA*, у одного пациента второй вариант не идентифицирован. *L138ins* был связан с гаплотипом 22-7-16-13, наиболее частым среди нормальных хромосом, что, возможно, свидетельствует об относительно недавнем происхождении мутации. Частота *L138ins* в европейской части России составила 0,004 %, в Сибирском федеральном округе – 0,01 %, что позволило включить его в рутинный анализ вариантов *CFTR* у российских больных [23].

А. Х. Аюпова с соавт. в республике Башкортостан описали новорожденного с генотипом *L138ins/F508del* [24], а в Приморском крае данное сочетание выявлялось в 3 % случаев [25].

При обследовании 2557 мужчин с бесплодием патогенные варианты в гене *CFTR* отмечены в 127 случаях, причем у двух мужчин с азооспермией регистрировались генотипы *L138ins/N1303K* и *L138ins/L138ins* [26].

Описан случай поздней диагностики муковисцидоза у женщины 35 лет с генотипом *L138ins/CFTRdele2,3(21kb)*, имевшей бронхоэктазы, сниженную функцию внешнего дыхания, полипозный синусит и двукратное повышение хлоридов в потовой жидкости. У больной отмечались снижение индекса массы тела, мелкие кисты в уменьшенной поджелудочной железе. Первые проявления болезни начались в школьном возрасте в виде дыхательного дискомфорта при физической нагрузке, в возрасте 15 лет выявлены рентгенологические изменения в легких, ошибочно принятые за проявления туберкулеза [27].

Данные Национального регистра 2014 года позволили выявить асимметричность распределения в *L138ins* в России: низкую частоту в Северо-Западном регионе на фоне большей встречаемости в Приуралье [28].

По данным Национального регистра больных муковисцидозом за 2014–2015 годы, в 52 случаях определялся вариант *L138ins* генотипа. У всех пациентов, помимо данного варианта, выявлялись другие мутации, в основном *F508del* (67,3 %). Показатели хлоридов потовой жидкости гомозиготных по *F508del* пациентов были выше, чем в случаях генотипа *F508del/L138ins*, что свидетельствует о меньшей тяжести нарушений хлорных каналов при *L138ins*. Лица с *L138ins* чаще имели сохранную функцию поджелудочной железы, лучшие показатели нутритивного статуса и функции внешнего дыхания, что подчеркивает относительно мягкое течение МВ при наличии варианта *L138ins* [29].

По данным Национального регистра 2017 года [19], *L138ins* чаще встречался у пациентов Пермского края (5,4 %), Челябинской (4,1 %) и Свердловской (3,3 %) областей. Самая высокая аллельная частота *L138ins* отмечена в Республике Мордовия, Курганской и Кировской областях, в остальных регионах РФ он регистрировался реже (рис. 2).

Рис. 2. Аллельная частота варианта *L138ins* в регионах РФ

Обработка корректором *CFTR* люмакафтором культуры клеток носового эпителия от 25-летней женщины с генотипом *F508del/L138ins*, имевшей хлориды пота 53 мэкв/л, сохранившую функцию поджелудочной железы и сниженную функцию легких, увеличивало работу *CFTR* в 4,5 раза [30]. Добавление потенциатора *CFTR* ивакафтора к культуре клеток с *F508del/L138ins* вызывало лишь небольшое дополнительное увеличение тока. По мнению авторов, сомнительный потовый тест и нормальная функция поджелудочной железы были связаны с сохранной остаточной функцией *CFTR* при *L138ins*, однако недостаточной для работы легких. Также был получен ответ на тезакафтор при исследовании носовых эпителиальных клеточных культур пациента с *L138ins* [31]. Высказывается точка зрения о необходимости использования корректоров *CFTR* у больных с патогенным вариантом *L138ins* [30].

В ряде работ оценена функция *CFTR* в клетках бронхиального эпителия больных с *L138ins* на фоне стимуляции форсколином [32]. Остаточная функция белка *CFTR* не превышала $1,6 \pm 0,2$ от условной нормы, стимулированная остаточная функция после инкубации с потенциатором *CFTR* ивакафтором увеличивалась умеренно ($2,2 \pm 0,2$), тогда как инкубация клеток с корректором *CFTR* люмакафтором ($16,1 \pm 0,9$) или с комбинацией ивакафтора и люмакафтора ($29,8 \pm 1,1$) приводила к выраженному ответу [32]. Вероятно, хороший ответ на люмакафтор связан с локализацией патогенного варианта *L138ins* около первой внутриклеточной петли (*intracellular loop 1 (ICL1)*) – одного из мест действия люмакафтора, улучшающего структуру белка *CFTR* между *ICL1* и нуклеотид-связывающим доменом 1 (*nucleotide-binding domain 1 (NBD1)*) [33].

В последние годы детально изучена структура *CFTR*. Установлено, что белок *CFTR* состоит из двух трансмембранных доменов (*transmembrane domain*

(*TMD*: *TMD1* и *TMD2*)), которые формируют пору канала (рис. 3а). В каждом из доменов имеются шесть трансмембранных сегментов (*transmembrane segment (TM)*: *TM1-TM6* и *TM7-TM12*)). За доменами располагаются *NBD1* и *NBD2*, управляющие стробированием канала. Уникальный регуляторный домен (*regulatory domain (RD)*), локализованный между комплексами *NBD1* и *TMD2*, контролирует активность канала. Трансмембранные сегменты соединены между собой четырьмя внутриклеточными петлями (*intracellular loops (ICL)*), расположенными на поверхности клетки, и шестью внеклеточными петлями (*extracellular loops (ECL)*), находящимися снаружи клетки [33].

Моделирование пространственной структуры *CFTR* позволило раскрыть механизмы, ответственные за структурные дефекты. На рисунке 3б представлена сеть взаимодействия участков *ICL1* и *NBD1* [34] – одного из мест воздействия люмакафтора.

Рис. 3. Структура *CFTR* (а) и сеть взаимодействия участков *ICL1* и *NBD1* (б) [32, 34]

Таким образом, в связи с редкой встречаемостью в популяции патогенный вариант *L138ins* является наименее изученным, что требует проведения дальнейших экспериментальных исследований [35].

Закключение. Патогенный вариант нуклеотидной последовательности *L138ins* в гене *CFTR* встречается в мире редко. В России он преимущественно обнаруживается в регионах Среднего Урала. *L138ins* ассоциирован с менее выраженным нарушением функции хлорных каналов, а также с развитием случаев мужского бесплодия.

Широкое внедрение в практику ДНК-диагностики и включение данного варианта в панель частых мутаций позволило значительно увеличить частоту его обнаружения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Online Mendelian Inheritance in Man®. Available at: <https://www.omim.org/>. Accessed January 12, 2020.
2. Elborn J. S. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-2531. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6)
3. Castells Martínez E. M., González E. C., Tejeda Y., Frómata A., Martín O. [et al.] An enzyme immunoassay for determining immunoreactive trypsinogen (IRT) in dried blood spots on filter paper using an ultra-microanalytical system. *App. Bioche. Biotechnol.* 2018;186(4):1034-1046. <https://doi.org/10.1007/s12010-018-2785-4>
4. Красовский С. А., Черняк А. В., Каширская Н. Ю., Кондратьева Е. И., Амелина Е. Л. [и др.]. Муковисцидоз в России: создание национального регистра. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2014;93(4):44-55. [Krasovsky S. A., Chernyak A. V., Kashirskaya N. Yu., Kondratyeva E. I., Amelina E. L. [et al.]. Cystic fibrosis in Russia: the establishment of a national registry. *Pediatrics. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. – *Pediatrics Journal named after G. N. Speransky*. 2014;93(4):44-55. (In Russ.)].
5. Sermet-Gaudelus I., Brouard J., Audrézet M. P., Couderc Kohen L., Weiss L. [et al.]. Guidelines for the clinical management and follow-up of infants with inconclusive cystic fibrosis diagnosis through newborn screening. *Archives de Pédiatrie*. 2017;24(12):e1-e14.
6. Vernooij-van Langen A., Dompeling E., Yntema J. B., Arets B., Tiddens H. [et al.]. Clinical evaluation of the Na-

- duct sweat test system in the diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. *Eur. J. Pediatr.* 2015;174(8):1025-1034. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2501-0>
7. Кусова З. А. Эффективность программы массового обследования новорожденных на муковисцидоз. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2011. [Kusova Z. A. Efficiency of the program of newborns screening for cystic fibrosis. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. 2011. (In Russ.).]
8. Красовский С. А., Амелина Е. Л., Усачева М. В., Степанова А. А., Поляков А. В. [и др.]. Фенотипические особенности взрослых больных муковисцидозом – носителей мутации 3849+10kbC>T. *Пульмонология.* 2014;1:71-76. [Krasovsky S. A., Amelina E. L., Usacheva M. V., Stepanova A. A., Polyakov A. V. [et al.]. Phenotypic features of adult patients with cystic fibrosis with mutation 3849+10kbC>T. *Pulmonologiya. – Pulmonology.* 2014;1:71-76. (In Russ.).]
9. Macedo A. N., Mathiaraman S., Brick L., Keenan K., Gonska T. [et al.]. The sweat metabolome of screen-positive cystic fibrosis infants: revealing mechanisms beyond impaired chloride transport. *ACS Cent. Sci.* 2017;3(8):904-913. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00299>
10. Wiencek J. R., Lo S. F. Advances in the diagnosis and management of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin. Chem.* 2018;64(6):898-908. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.274670>
11. Cabrini G. Innovative therapies for cystic fibrosis: the road from treatment to cure. *Mol. Diagn. Ther.* 2019;23(2):263-279. <https://doi.org/10.1007/s40291-018-0372-6>
12. Dechecchi M. C., Tamanini A., Cabrini G. Molecular basis of cystic fibrosis: from bench to bedside. *Ann. Transl. Med.* 2018;6(17):334. <https://doi.org/10.21037/atm>
13. Graeber S. Y., Dopfer C., Naehrlich L., Gylumyan L., Scheuermann H. [et al.]. Effects of lumacaftor-ivacaftor therapy on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in phe508del homozygous patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018;197(11):1433-1442. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1983OC>
14. Southern K. W., Patel S., Sinha I. P., Nevitt S. J. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;8:CD010966. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub2>
15. Кондратьева Е. И., Петрова Н. В., Красовский С. А., Поляков А. В., Шерман В. Д. [и др.]. Характеристика пациентов – носителей варианта E92K в гене CFTR. Актуальные проблемы муковисцидоза: сборник тезисов XIV национального конгресса. Красноярск, 2019:26-27. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/doc/kongress/kongress-tezis-2019.pdf>. Ссылка активна на 12.01.2020. [Kondratyeva E. I., Petrova N. V., Krasovsky S. A., Polyakov A. V., Sherman V. D. [et al.]. Characterization of patients with variant E92K in the CFTR gene. Actual Problems of Cystic Fibrosis: abstracts of the XIV National Congress. Krasnoyarsk, 2019:26-27. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/kongress/kongress-tezis-2019.pdf>. Accessed January 12, 2020. (In Russ.).]
16. Голубцова О. И., Красовский С. А., Кожевникова С. Л., Капранов Н. И. Клинические особенности поражения органов дыхания у детей с муковисцидозом в Чувашской республике. *Вопросы современной педиатрии.* 2012;11(4):54-59. [Golubtsova O. I., Krasovsky S. A., Kozhevnikova S. L., Kapranov N. I. Clinical features of respiratory damage in children with cystic fibrosis in the Chuvash Republic. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii. – Current Pediatrics.* 2012;11(4):54-59. (In Russ.).]
17. The clinical and functional translation of CFTR (CFTR2) Available at: <https://www.cftr2.org>. Accessed January 12, 2020.
18. Sosnay P. R., Siklosi K. R., Van Goor F., Kaniecki K., Yu H. [et al.]. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat. Genet.* 2013;45(10):1160-1167.
19. 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. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=40869338>. Ссылка активна на 12.01.2020. [Register of cystic fibrosis patients in Russian Federation. 2017. Edited by Voronkova A., Amelina E., Kashirskaya N., Kondratyeva E., Krasovsky S. [et al.]. Moscow: 2019. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=40869338>. Accessed January 12, 2020. (In Russ.).]
20. Шадрина В. В., Мерзлова Н. Б. Особенности течения мутации L138ins при муковисцидозе у ребенка, проживающего в Пермском крае. Актуальные проблемы современной педиатрии: материалы российской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 95-летию пермской педиатрической школы. Пермь: ПГМУ, 2017. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30704209>. Ссылка активна на 12.01.2020. [Shadrina V. V., Merzlova N. B. Osobennosti techeniya mutatsii L138ins pri mukoviscidoze u rebenka, prozhivayushhego v Permskom krae. Aktualnye problemy sovremennoj pediatrii: materialy rossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashhennoj 95-letiyu permskoj pediatricheskoj shkoly. Perm: PGMU, 2017. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30704209>. Accessed January 12, 2020. (In Russ.).]
21. Муковисцидоз (современные достижения и актуальные проблемы). Методические рекомендации под ред. Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской. Москва, 2005. [Mukoviscidoz (sovremennye dostizheniya i aktualnye problemy). Metodicheskie rekomendatsii pod red. Kapranova N. I., Kashirskoj N. Yu. Moscow, 2005. (In Russ.).]
22. Руквицкий Д. В. Клинико-генотипический полиморфизм муковисцидоза среди населения Краснодарского края. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2007. [Rukavichkin D. V. Kliniko-genotipicheskij polimorfizm mukoviscidoza sredi naseleniya Krasnodarskogo kraja. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2007. (In Russ.).]
23. Петрова Н. В. Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Москва, 2009. [Petrova N. V. Molekulyarno-geneticheskie i kliniko-genotipicheskie osobennosti mukoviscidoza v rossijskix populyatsiyax. Avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk. Moscow, 2009. (In Russ.).]
24. Аюпова А. Х., Караванова Е. А., Маданова А. К., Ахметова В. Л., Бермишева М. А. [и др.]. Молекулярно-генетическая диагностика наследственных заболеваний в медико-генетической консультации Республиканского перинатального центра Республики Башкортостан. Актуальные проблемы акушерства, гинекологии, медицинской генетики: сборник научных статей, посвященный 10-летию Республиканского перинатального центра. Уфа, 2013. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23026743>. Ссылка активна на 12.01.2020. [Ayupova A. X., Karavanova E. A., Mardanova A. K., Ahmetova V. L., Bermisheva M. A. [et al.]. Molekulyarno-geneticheskaya diagnostika nasledstvennykh zabolevanij v mediko-geneticheskoy konsul'tacii Respublikanskogo perinatalnogo centra Respubliki Bashkortostan. Aktualnye problemy akusherstva, ginekologii, medicinskoj genetiki: sbornik nauchnykh statej, posvyashhennykh 10-letiyu Respublikanskogo perinatalnogo centra. Ufa, 2013. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23026743>. Accessed January 12, 2020. (In Russ.).]
25. Васильева Т. Г., Шишацкая С. Н., Ни А. Н. Некоторые аспекты поражения органов дыхания и пищеварения при муковисцидозе у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2013;12(1):162-165. [Vasilieva T. G., Shishatskaya S. N., Ni A. N. Certain aspects of respiratory and digestive tract involvement in cystic fibrosis in children. *Voprosy sovremennoj pediatrii. – Current Pediatrics.* 2013;12(1):162-165. (In Russ.).]
26. Черных В. Б., Степанова А. А., Бескоровая Т. С., Красовский С. А., Амелина Е. Л. [и др.]. Сравнительный анализ частоты CFTR мутаций и генотипов у российских пациентов с муковисцидозом и мужчин с бесплодием. Муковисцидоз у детей и взрослых. Взгляд в будущее: сборник тезисов XI Национального конгресса. Москва, 2013. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/doc/tezis-kongress-11.pdf>. Ссылка активна на 12.01.2020. [Chernyx V. B., Stepanova A. A., Beskorovajna T. S., Krasovskij S. A., Amelina E. L. [et al.]. Sravnitelnyj analiz chastoty CFTR mutacij i genotipov u rossijskix pacientov s mukoviscidozom i muzhchin s besplodiem. Mukoviscidoz u detej i vzroslyx. Vzgljad v budushhee: sbornik tezisov XI Nacionalnogo kongressa. Moscow, 2013. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/tezis-kongress-11.pdf>. Accessed January 12, 2020. (In Russ.).]
27. Зинченко А. В. Трудный случай поздней диагностики легочной формы муковисцидоза у больной Р., 35 лет, матери двух здоровых детей. Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза: материалы XIII Национального конгресса. Сергей Посад, 2017. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/doc/kongress/2017/dopolnenie-tezis.pdf>. Ссылка активна на 12.01.2020. [Zinchenko A. V. Trudnyj sluchaj pozdnej diagnostiki legочноj formy mukoviscidoza u bol'noj R., 35 лет, матери двух здоровых детей. Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза: материалы XIII Национального конгресса. Сергей Посад, 2017. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/doc/kongress/2017/dopolnenie-tezis.pdf>. Ссылка активна на 12.01.2020. (In Russ.).]

- u bolnoj r., 35 let, materi dvux zdorovykh detej. Innovacionnye dostizheniya v diagnostike i terapii mukoviscidoza: materialy XIII Nacionalnogo kongressa. Sergiev Posad, 2017. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/kongress/2017/dopolnenie-tezis.pdf>. Accessed January 12, 2020. (In Russ.).]
28. 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 г.). *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>
 29. Петрова Н. В., Каширская Н. Ю., Васильева Т. А., Воронкова Н. Ю., Кондратьева Е. И. [и др.]. Фенотипические особенности у больных муковисцидозом с мутацией L138ins (p.Leu138dup). *Педиатрия*. 2017;96(6):64-72. [Petrova N. V., Kashirskaya N. Yu., Vasilyeva T. A., Voronkova N. Yu., Kondratyeva E. I. [et al.]. Phenotypic features in patients with cystic fibrosis with L138ins (p.Leu138dup) mutation. *Pediatrya*. – *Pediatrics*. 2017;96(6):64-72. (In Russ.).]. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-64-72>
 30. Cotton C., Rezaee M., Wilson M., Parsons A., Chmiel J. Identification of an Uncommon CFTR Mutation that Responds to Correctors. Available at: https://www.atsjournals.org/na101/home/literatum/publisher/thoracic/books/content/ajrcm_conference/2018/ajrcmconference.2018.197.1_meetingabstracts.a2838/20180430/ajrcm-conference.2018.197.1_meetingabstracts.a2838.fp.png_v01. Accessed January 12, 2020.
 31. Cotton C., Rezaee M., Chmiel J., McBenett K., Roesch E. Primary human nasal epithelial cell air/liquid interface cultures: an in vitro model system for assessing CFTR function. European Cystic Fibrosis Society 16th ECFS Basic Science Conference. Conference Programme & Abstract Book. Dubrovnik, Croatia, 2019. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/conferences/basic-science-meetings/Final_Abstract_Web_version.pdf. Accessed January 12, 2020.
 32. Han S. T., Rab A., Pellicore M. J., Davis E. F., McCague A. F. [et al.]. Residual function of cystic fibrosis mutants predicts response to small molecule CFTR modulators. *JCI Insight*. 2018;3(14):e121159. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.121159>
 33. Loo T. W., Clarke D. M. Corrector VX-809 promotes interactions between cytoplasmic loop one and the first nucleotide-binding domain of CFTR. *Biochem. Pharmacol.* 2017;136:24-31. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.03.020>
 34. Odera M., Furuta T., Sohma Y., Sakurai M. Molecular dynamics simulation study on the structural instability of the most common cystic fibrosis-associated mutant $\Delta F508$ -CFTR. *Biophys. Physicobiol.* 2018;15:33-44. https://doi.org/10.2142/biophysico.15.0_33
 35. Hwang T. C., Yeh J. T., Zhang J., Yu Y. C., Yeh H. I. [et al.]. Structural mechanisms of CFTR function and dysfunction. *J. Gen. Physiol.* 2018;150(4):539-570. <https://doi.org/10.1085/jgp.201711946>

Сведения об авторах:

Шадрина Вера Владиславовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии; тел.: (342)2218615; e-mail: verashadrina@mail.ru

Красовский Станислав Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза; тел.: (495)4657415; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза; тел.: (495)5873366; e-mail: elenafpk@mail.ru

Фурман Евгений Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии; тел.: (342)2218615; e-mail: furman1@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.36-002.2

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15070>

ISSN – 2073-8137

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Я. В. Киселева¹, Ю. О. Жариков¹, Р. В. Масленников¹, Ч. С. Павлов¹, В. Н. Николенко^{1,2}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Российская Федерация

MOLECULAR ASPECTS OF ALCOHOLIC LIVER FIBROSIS PROGRESSION

Kiseleva Ya. V.¹, Zharikov Yu. O.¹, Maslennikov R. V.¹, Pavlov Ch. S.¹, Nikolenko V. N.^{1,2}

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation

² M. V. Lomonosov Moscow State University, Russian Federation

Фиброз печени представляет собой патологический процесс, возникающий на фоне длительного хронического повреждения печени различной этиологии и характеризующийся избыточным синтезом соединительной ткани, активированными звездчатыми клетками печени. Среди многочисленных факторов фиброгенеза токсический эффект алкоголя является одним из наиболее значимых и распространенных. Активация звездчатых клеток является