

Вклад метода определения разницы кишечных потенциалов в оценку эффективности применения CFTR-модуляторов при муковисцидозе

Ю.Л. Мельяновская

- ¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1
- ² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

Резюме

Муковисцидоз (МВ) является заболеванием, обусловленным патогенными вариантами в гене *CFTR*. В последнее десятилетие наступила «новая эра» в лечении МВ, поскольку стали доступны препараты, восстанавливающие функцию CFTR хлорного канала, т. н. CFTR-модуляторы. Однако требуется дальнейшее изучение эффективности и безопасности таргетных препаратов дополнительными методами оценки. **Целью** исследования явилось изучение роли метода определения разницы кишечных потенциалов (ОРКП) в оценке эффективности таргетной терапии МВ. **Материалы и методы.** У пациентов с МВ ($n = 15$: 10 детей, 5 взрослых) оценена эффективность терапии CFTR-модуляторами. Согласно клиническим рекомендациям, кроме ОРКП, оценивались клинические показатели, потовая проба и функция внешнего дыхания. **Результаты.** Восстановления функции хлорного канала у пациентов с генотипами 2143delT/712-1G>T, G542X/R785X при терапии препаратом элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор и лиц с генотипом L467F;F508del при терапии препаратом лумакафтор + ивакафтор не отмечено. У пациентов с генотипами F508del/F508del, N1303K/G461E, N1303K/3321delG отмечена положительная динамика в восстановлении функции канала CFTR при терапии препаратом элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор, у пациентов с генотипом F508del/F508del – препаратами тезакафтор + ивакафтор и лумакафтор + ивакафтор. **Заключение.** Восстановление функции хлорного (CFTR) канала эпителия является основой для увеличения продолжительности жизни пациентов с МВ. При определении эффективности CFTR-модуляторов продемонстрирована решающая роль метода ОРКП.

Ключевые слова: муковисцидоз, метод определения разницы кишечных потенциалов, таргетная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

© Мельяновская Ю.Л., 2024

Для цитирования: Мельяновская Ю.Л. Вклад метода определения разницы кишечных потенциалов в оценку эффективности применения CFTR-модуляторов при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 283–288. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-283-288

Contribution of the intestinal current measurement method to assessment of the efficacy of CFTR modulators in cystic fibrosis

Yuliya L. Melyanovskaya

- ¹ State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Komintern 124A, build. 1, Moskovskaya obl., Mytishchi, 141009, Russia
- ² Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a disease caused by pathogenic variants of the *CFTR* gene. In the last decade, the treatment algorithm has entered a new era as several drugs have become available that restore the function of the CFTR chloride channel and are called CFTR modulators. The efficacy and safety of targeted drugs in cystic fibrosis needs to be further investigated using additional assessment methods. **The aim** of this study was to investigate the role of intestinal current measurement (ICM) in assessing the efficacy of targeted therapy for cystic fibrosis. **Methods.** The efficacy of CFTR modulator therapy was evaluated in 15 patients, of which 10 were children and 5 were adults. In addition to the ICM method, patients' clinical parameters, sweat test, and pulmonary function were also evaluated according to clinical guidelines. **Results.** Patients with genotypes 2143delT/712-1G>T and G542X/R785X had no restoration of chloride channel function with elxacaftor + tezacaftor + ivacaftor therapy, and patients with the L467F;F508del genotype with lumacaftor + ivacaftor therapy. In patients with the F508del/F508del, N1303K/G461E, N1303K/3321delG genotype, improvements were noted in terms of the restoration of CFTR channel function during therapy with elxacaftor + tezacaftor + ivacaftor therapy, and in patients with the F508del/F508del genotype during therapy with tezacaftor + ivacaftor therapy and lumacaftor + ivacaftor. **Conclusion.** Restoring the function of the epithelial chloride channel (CFTR) is the basis for increasing life expectancy in CF. The crucial role of the ICM method in determining the efficacy of CFTR modulators is shown.

Key words: cystic fibrosis, method for intestinal current measurement, targeted therapy.

Conflict of interest. No conflict of interest is declared by the author.

Funding. The work was carried out within the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

© Melyanovskaya Yu.L., 2024

For citation: Melyanovskaya Yu.L. Contribution of the intestinal current measurement method to assessment of the efficacy of CFTR modulators in cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 283–288 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-283-288

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) [1]. За последнее десятилетие благодаря передовым технологиям стали использоваться подходы высокопроизводительного скрининга при открытии лекарств, позволивших перорально получать биоидентичные низкомолекулярные соединения, способные воздействовать на основной дефект, – CFTR-модуляторы [2–4]. Для определения безопасности и эффективности CFTR-модуляторов при лечении МВ требуются тщательные исследования и новые методы оценки их результативности [5, 6].

В настоящее время у российских пациентов до 18 лет с определенными генетическими вариантами, указанными в инструкции к препаратам элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор и лумакафтор + ивакафтор, есть возможность получать терапию через фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими, – «Круг добра», в то время как пациенты с МВ старше 18 лет порой самостоятельно приобретают таргетные препараты с надеждой на их эффективность, несмотря на отсутствие информации о генетических вариантах в инструкции к препаратам. Оценить эффективность таргетной терапии позволяют лабораторные и инструментальные методы, такие как потовая проба, исследование функции внешнего дыхания (ФВД). «Золотым стандартом» диагностики МВ и оценки эффективности терапии CFTR-модуляторами является потовая проба [1], однако не всегда есть возможность ее проведения (отсутствие прибора, расходных материалов или проблемы со сбором пота у пациента), поэтому необходимы дополнительные методы. Таким методом является определение разницы кишечных потенциалов (ОРКП).

Целью исследования являлось изучение роли метода ОРКП в оценке эффективности лечения МВ CFTR-модуляторами.

Материалы и методы

У пациентов с МВ ($n = 15$: 10 детей до 18 лет, 5 взрослых старше 18 лет) оценена эффективность терапии CFTR-модуляторами. Согласно последним клиническим рекомендациям, оценивались клиническое состояние, потовая проба и показатели ФВД [7]. В случаях сомнения в эффективности терапии таргетными препаратами данные пациенты были направлены лечащими врачами для оценки ее результатов. Забор

ректальных биоптатов проводился на оборудовании *Olympus Disposable EndoTherapy EndoJaw Biopsy forceps (model #FB-23OU)*. ОРКП выполнялось согласно европейским стандартным операционных процедур V2.7_26.10.11 [8].

Результаты

Проведена оценка влияния CFTR-модуляторов на течение заболевания у пациентов с МВ (см. таблицу). Пациенты с генотипами N1303K/G461E, N1303K/3321delG, 2143delT/712-1GT, G542X/R785X, CFTRdele2,3/W1282X самостоятельно начинали принимать препарат элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор и были предупреждены лечащим врачом об отсутствии их вариантов в инструкции к препарату. Для дополнительной оценки эффективности терапии, кроме потовой пробы, проведено исследование методом ОРКП до начала и во время лечения.

У пациентов, получающих терапию таргетным препаратом элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор, в связи с отсутствием эффективности (отсутствие изменений потовой пробы и показателей ФВД), подтвержденной методом ОРКП, проведено секвенирование гена *CFTR*, по результатам которого выявлен комплексный аллель L467F;F508del. Таким образом, генотип пациентов был изменен на L467F;F508del/712-1G>T, L467F;F508del/W1310X, L467F;F508del/R1162X.

У пациента 8 лет с генотипом S466X;R1070Q/3821delT, принимающего в течение 8 мес. таргетный препарат элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор, изменений показателей потовой пробы и ФВД также не установлено, хотя мать ребенка отмечает снижение частоты обострений, при которой требовалась антибактериальная терапия, и улучшение самочувствия. С целью оценки эффективности терапии принято решение провести исследование методом ОРКП в динамике. Показатели на старте ($1,33 \pm 0,2 \mu\text{A} / \text{cm}^2$) и на фоне терапии ($1,5 \mu\text{A} / \text{cm}^2$) не различались.

Клиническое наблюдение № 1

Мужчина 21 года с диагнозом МВ, тяжелое течение; хронический гнойно-обструктивный бронхит; хронический обструктивный бронхит; хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Формирующийся цирроз печени (F3 по шкале METAVIR). Хроническая инфекция *Pseudomonas aeruginosa*. Генотип 2143delT/N1303K. Паци-

Таблица
Оценка влияния CFTR-модуляторов на течение заболевания у пациентов с муковисцидозом

Table
Assessment of the effect of CFTR modulators on the course of cystic fibrosis

№	Пациент (пол, возраст, мутации)	Время непрерывного приема	CFTR-модулятор	Динамика лечения	Результат полевой пробы, ммоль / л		Результаты спирометрии (ОФВ ₁), % _{доп.}		Результаты ОРКП (ΔI _{sc} на стимуляцию форсколином), μА / см ² (контрольная группа – 26,67 ± 15,60)	
					на старте	на терапии	на старте	на терапии	на старте	на терапии
1	Женский, 30 лет, 2143delT и 712-1G>T	14 дней	Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор	Эффект отсутствует, частые обострения, необходимость в/в АБТ	116	118	68	68	0	0,81 ± 0,2
2	Женский, 16 лет, F508del и F508del	90 дней	Тезакафтор + ивакафтор	Положительный эффект, уменьшилось количество мокроты, увеличилась сатурация	112	71	28	52	0,83 ± 0,2	9,5 ± 0,2
3	Женский, 16 лет, F508del и F508del	21 день	Лумакафтор + ивакафтор (после отмены другого CFTR-модулятора – тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор)	Отрицательная динамика, увеличились количество мокроты и число обострений	71	83	52	52	9,5 ± 0,2	4,3 ± 0,2
4	Женский, 34 года, N1303K и G461E	14 дней	Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор	Положительный эффект, увеличение сатурации, снижение частоты обострений	86	63	75	85	–	11,2 ± 0,4
5	Женский, 15 лет, L467F;F508del и F508del	60 дней	Лумакафтор + ивакафтор	Эффект отсутствует, кровохарканье, низкая сатурация, частые обострения	98	98	98	98	2,3 ± 0,2	2,27 ± 0,38
6	Женский, 23 года, G542X и R785X	14 дней	Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор	Эффект отсутствует, частые обострения, необходимость в/в АБТ	75	75	92	92	0,83 ± 0,2	1,17 ± 0,2
7	Женский, 27 лет, N1303K и 3321delG	21 день	Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор	Положительный эффект, увеличение ИМТ, снижение частоты обострений	110	62	78	92	0,47 ± 0,57	6,33 ± 1,78
8	Женский, 39 лет, CFTRdele2,3 и W1282X	24 дня	Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор	Эффект отсутствует, частые обострения, необходимость в/в АБТ	108	118	41,8	40,0	1,5 ± 0,61	1,33 ± 0,2
9	Мужской, 16 лет, CFTRdele2,3 и F508del	7 мес.	Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор	Эффект отсутствует, частые обострения, необходимость в частой в/в АБТ	119	96	82	87	–	2,5 ± 0,3
10	Женский, 12 лет, F508del и F508del	4 мес.	Лумакафтор + ивакафтор	Эффект отсутствует, частые обострения, необходимость в/в АБТ	114	114	101	100	–	2,83 ± 0,54
11	Мужской, 8 лет, S466X;R1070Q и 3821delT	8 мес.	Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор	Эффект отсутствует, стабильное состояние	119	122	124	116	1,33 ± 0,2	1,5
12	Женский, 16 лет, L467F;F508del и 712-1G>T	11 мес.	Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор	Эффект отсутствует, частые обострения, необходимость в/в АБТ	112	112	89	88	–	1,67 ± 1,24
13	Женский, 10 лет, L467F;F508del и W1310X	10 мес.	Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор	Эффект отсутствует, частые обострения, необходимость в/в АБТ	114	114	94,4	94	–	0
14	Мужской, 13 лет, L467F;F508del и R1162X	11 мес.	Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор	Эффект отсутствует, частые обострения, необходимость в/в АБТ	96	96	94	94	1,33 ± 0,2	
15	Мужской, 21 год, N1303K и 2143delT	10 нед.	Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор	Положительный эффект, увеличение ИМТ, снижение частоты обострений	109	111	85,2	88,8	4,33 ± 2,51	8,33 ± 3,47

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; в/в – внутривенно; АБТ – антибактериальная терапия; ИМТ – индекс массы тела.

ент в течение 10 нед. получал терапию CFTR-модулятором (элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор).

Проводилась оценка эффективности терапии: потовая проба, ФВД, оценено самочувствие пациента. На старте показатель потовой пробы составил 109 ммоль / л, на фоне таргетной терапии – 111 ммоль / л (положительный результат).

Функция легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁) повысилась с 85,2 до 88,8 %_{долж.}, уменьшилось количество мокроты, нормализовались прямые и косвенные показатели воспалительной реакции.

До начала терапии и через 10 нед. приема препарата элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор проведено обследование пациента методом ОРКП. Отмечено позитивное изменение в работе хлорного CFTR-канала при применении CFTR-модулятора (см. рисунок, А, В).

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка 19 лет с диагнозом МВ, тяжелое течение, хронический гнойно-обструктивный бронхит; диффузные бронхоэктазы и пневмосклероз; хроническая синегнойная

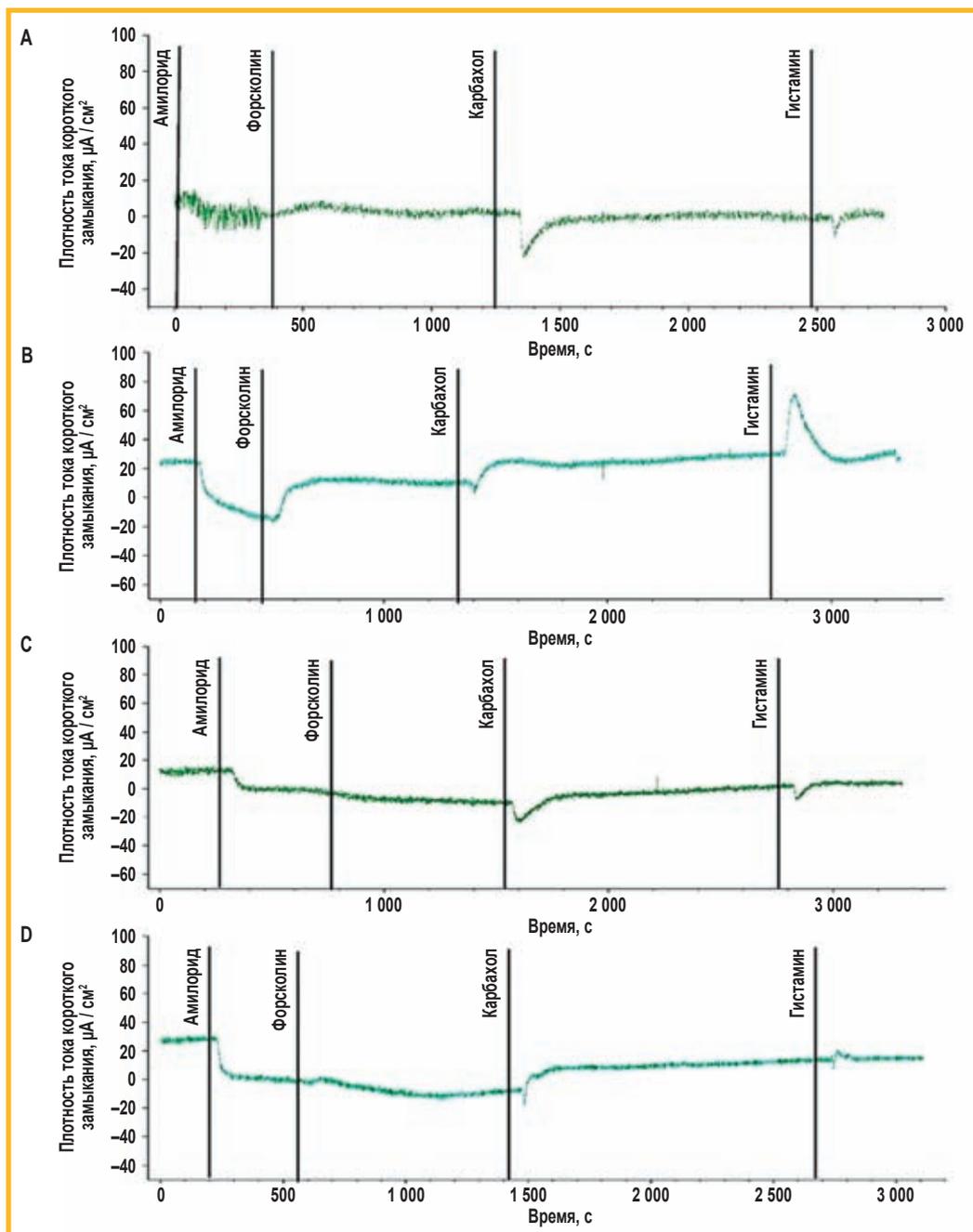


Рисунок. Результаты обследования пациента методом определения разницы кишечных потенциалов: А – ΔI_{sc} у пациента с генотипом N1303K/2143delT до старта таргетной терапии; В – ΔI_{sc} у пациента с генотипом N1303K/2143delT через 10 нед. таргетной терапии; С – ΔI_{sc} у пациента с генотипом G542X/R785X до старта таргетной терапии; D – ΔI_{sc} у пациента с генотипом G542X/R785X через 10 нед. таргетной терапии

Примечание: ΔI_{sc} – плотность тока короткого замыкания.

Figure. Results of a patient examination using the intestinal current measurement method: A – ΔI_{sc} in a patient with the N1303K/2143delT genotype before the start of targeted therapy; B – ΔI_{sc} in a patient with the N1303K/2143delT genotype after 10 weeks of targeted therapy; C – ΔI_{sc} in a patient with the G542X/R785X genotype before the start of targeted therapy; D – ΔI_{sc} in a patient with the G542X/R785X genotype after 10 weeks of targeted therapy

инфекция. Аллергический бронхолегочный аспергиллез. Хроническая панкреатическая недостаточность. Белково-энергетическая недостаточность 3-й степени. Генотип G542X/R785X. Варианты G542X (с.1624G>T, р.Gly542*) и R785X (с.2353C>T, р.Arg785*) относятся к I классу.

Начала прием CFTR-модулятора элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор, ивакафтор.

При оценке стартовых значений проводимости пота (Нанодакт) до терапии (119 ммоль / л) и ФВД (ОФВ₁ – 63 %_{долж.}), а также функциональных значений ОРКП до начала терапии установлено (см. рисунок, С), что функция канала CFTR отсутствует.

В течение 2 нед. пациентка без перерыва получала лечение CFTR-модулятором, положительной динамики не отмечено:

- проводимость пота (Нанодакт) – 119 ммоль / л;
- ОФВ₁ (68%_{долж.}) – без изменений.

Улучшения самочувствия не отмечено. По результатам ОРКП при терапии препаратом элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор и ивакафтор (см. рисунок, D) в сравнении со стартовыми значениями показано отсутствие позитивного изменения в работе хлорного CFTR-канала.

Благодаря полученным данным обоснована необходимость в применении инновационного для Российской Федерации метода ОРКП для диагностики пациентов, получающих лечение CFTR-модуляторами, с целью оценки эффективности терапии.

Обсуждение

С появлением в клинической практике препаратов, направленных на улучшение работы белка CFTR, ОРКП как чувствительный метод оценки функции CFTR-канала становится все более актуальным в Российской Федерации, поскольку позволяет осуществлять персонализированный подход к терапии пациентов с МВ. В связи с этим показано, что метод ОРКП наиболее чувствителен к улучшению функции CFTR-канала, когда биоптаты кишечной ткани обрабатывались CFTR-модуляторами *ex vivo* или были получены от пациентов с МВ, которые системно лечились модуляторами CFTR [9].

Использование метода ОРКП способствует определению потенциальных вариантов лечения для многих пациентов с уникальными вариантами CFTR в связи с их большим разнообразием у российских пациентов с МВ [9] и отсутствием доступа к лечению таргетными препаратами.

Установлено также, что исследуемая методом ОРКП функциональная активность CFTR-канала при оценке ответа на стимуляцию форсколином находится в обратной корреляционной зависимости средней степени значимости от показателей «золотого стандарта» диагностики МВ – потовой пробы и в большей степени коррелирует со снижением ФВД [9].

Отсутствие высокой степени корреляции метода ОРКП с показателями потовой пробы объясняется наличием пограничных результатов потовых проб для «мягких» генотипов или их нормальными значениями для некоторых вариантов, например 3849+10kbC>T [9], что доказывает необходимость

расширения диагностического арсенала при лечении МВ за счет применения метода ОРКП как наиболее точного метода диагностики остаточной функции хлорного канала.

Заключение

Значительный прогресс в разработке высокоэффективных CFTR-модуляторов дает надежду на улучшение результатов лечения пациентов с МВ. Метод ОРКП как наиболее чувствительный маркер оценки ответа на таргетную терапию, направленную на белок CFTR на уровне основного дефекта при МВ, имеет высокий потенциал для оптимизации персонализированной медицины для пациентов с распространенными и редко встречающимися генотипами CFTR.

Литература

1. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (5): 893–899. DOI: 10.1111/apa.15155.
2. Bierlaagh M.C., Muilwijk D., Beekman J.M., van der Ent C.K. A new era for people with cystic fibrosis. *Eur. J. Pediatr.* 2021; 180 (9): 2731–2739. DOI: 10.1007/s00431-021-04168-y.
3. Roda J., Pinto-Silva C., Silva I.A.I. et al. New drugs in cystic fibrosis: what has changed in the last decade? *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2022; 13: 20406223221098136. DOI: 10.1177/20406223221098136.
4. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология.* 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
5. Allen L., Allen L., Carr S.B. et al. Future therapies for cystic fibrosis. *Nat. Commun.* 2023; 14 (1): 693. DOI: 10.1038/s41467-023-36244-2.
6. Mall M.A., Mayer-Hamblett N., Rowe S.M. Cystic fibrosis: Emergence of highly effective targeted therapeutics and potential clinical implications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (10): 1193–1208. DOI: 10.1164/rccm.201910-1943so.
7. Krainer G., Schenkel M., Hartmann A. et al. CFTR transmembrane segments are impaired in their conformational adaptability by a pathogenic loop mutation and dynamically stabilized by Lumacaftor. *J. Biol. Chem.* 2020; 295 (7): 1985–1991. DOI: 10.1074/jbc.AC119.011360.
8. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T. et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax.* 2010; 65 (7): 594–599. DOI: 10.1136/thx.2009.125088.
9. Мельяновская Ю.Л. Молекулярная эпидемиология муковисцидоза в РФ и комплексная оценка патогенетической роли вариантов гена CFTR на основе изучения функции эпителиальных ионных каналов (ENaC, CFTR, CaCCs): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2023.

Поступила: 09.02.24
Принята к печати: 01.04.24

References

1. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (5): 893–899. DOI: 10.1111/apa.15155.
2. Bierlaagh M.C., Muilwijk D., Beekman J.M., van der Ent C.K. A new era for people with cystic fibrosis. *Eur. J. Pediatr.* 2021; 180 (9): 2731–2739. DOI: 10.1007/s00431-021-04168-y.
3. Roda J., Pinto-Silva C., Silva I.A.I. et al. New drugs in cystic fibrosis: what has changed in the last decade? *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2022; 13: 20406223221098136. DOI: 10.1177/20406223221098136.
4. Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. [Targeted therapy for cystic fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236 (in Russian).
5. Allen L., Allen L., Carr S.B. et al. Future therapies for cystic fibrosis. *Nat. Commun.* 2023; 14 (1): 693. DOI: 10.1038/s41467-023-36244-2.
6. Mall M.A., Mayer-Hamblett N., Rowe S.M. Cystic fibrosis: Emergence of highly effective targeted therapeutics and potential clinical

- implications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (10): 1193–1208. DOI: 10.1164/rccm.201910-1943so.
7. Krainer G., Schenkel M., Hartmann A. et al. CFTR transmembrane segments are impaired in their conformational adaptability by a pathogenic loop mutation and dynamically stabilized by Lumacaftor. *J. Biol. Chem.* 2020; 295 (7): 1985–1991. DOI: 10.1074/jbc.AC119.011360.
8. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T. et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax.* 2010; 65 (7): 594–599. DOI: 10.1136/thx.2009.125088.
9. Melyanovskaya Yu.L. [Molecular epidemiology of cystic fibrosis in the Russian Federation and a comprehensive assessment of the pathogenetic role of CFTR gene variants based on studying the function of epithelial ion channels (ENaC, CFTR, CaCCs)]; Dis. Moscow; 2023 (In Russian).

Received: February 09, 2024

Accepted for publication: April 01, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Мельяновская Юлия Леонидовна – научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Yuliya L. Melyanovskaya, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)