

35 лет научно-клиническому отделу муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»

Е.И.Кондратьева^{1,2} , С.И.Куцев¹

¹ 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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1

Резюме

В 2025 г. научно-клинический отдел муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации отмечает 35-летие с начала своей деятельности. **Целью** данной работы являлась демонстрация различных направлений исследований, проведенных специалистами отдела муковисцидоза за последние 5 лет, и конкретных результатах. **Результаты.** Приводятся результаты исследований за 5-летний период, опубликованные в 150 статьях, 4 монографиях, 3 национальных руководствах, 4 клинических рекомендациях, 1 докторской и 6 кандидатских диссертациях. **Заключение.** Продемонстрированы основные достижения по организации медицинской помощи больным МВ и другими орфанными заболеваниями в Российской Федерации.

Ключевые слова: муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, ген *CFTR*, определение разности кишечных потенциалов, форсколиновый тест, кишечные органойды, остеопороз, цирроз, микробиом.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка публикации отсутствовала.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам лабораторий и отделов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации Минздрава России, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», региональным центрам муковисцидоза, благотворительному центру «Острова» за оказанную помощь и участие в работе.

© Кондратьева Е.И., Куцев С.И., 2025

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Куцев С.И. 35 лет научно-клиническому отделу муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова». *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 151–166. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-151-166

35 years of the scientific and clinical department of cystic fibrosis of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”

Elena I. Kondratyeva^{1,2} , Sergey I. Kutsev¹

¹ 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

² 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

Abstract

In 2025, the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics” of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation celebrates its 35th anniversary. **The aim** of this publication was to demonstrate various areas of research conducted by specialists of the Cystic Fibrosis Department over the past 5 years, and some of their results. **Results.** Over 5 years, the research findings have been presented and published in 150 articles, 4 monographs, 3 national guidelines, 4 clinical guidelines, 6 candidate theses, and 1 doctoral thesis. **Conclusion.** The main achievements in organizing medical care for patients with CF and other orphan diseases in the Russian Federation were demonstrated.

Key words: cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, *CFTR* gene, intestinal potential difference determination, forskolin test, intestinal organelles, osteoporosis, cirrhosis, microbiome.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The publication had no financial support.

Acknowledgements. The authors would like to thank the staff of the laboratories and departments of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, the Laboratory of Molecular Epidemiology of Nosocomial Infections of the National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood" of the Ministry of Healthcare of Moscow Region, the National Medical Research Center for Pulmonology, regional centers for cystic fibrosis, and the charity foundation "Ostrova" for the assistance and participation in the project.

© Kondratyeva E.I., Kutsev S.I., 2025

For citation: Kondratyeva E.I., Kutsev S.I. 35 years of the scientific and clinical department of cystic fibrosis of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics". *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 151–166 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-151-166

В 2025 г. Научно-клинический отдел муковисцидоза (МВ) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «МГНЦ») подводит итоги 5-летней работы и кооперации с различными подразделениями ФГБНУ «МГНЦ» и научными и образовательными учреждениями страны и мира.

Научно-клинический отдел МВ сформирован в 1990 г. на базе Института медицинской генетики Академии медицинских наук СССР (в настоящее время – ФГБНУ «МГНЦ») заслуженным деятелем науки, профессором *Н.И. Капрановым*. В течение 315 лет специалистами научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ» активно разрабатываются проблемы МВ. Статья об истории и достижениях отдела за 30 лет успешной работы опубликована 5 лет назад в журнале «Пульмонология» [1].

Актуальность проведенных за 2020–2025 гг. исследований обусловлена определенными пробелами в эпидемиологии МВ, распространенности респираторных инфекций и осложнений МВ, отсутствием полного представления о разнообразии генетических вариантов *CFTR* в Российской Федерации, понимании региональных и национальных особенностей аллельной частоты вариантов гена *CFTR*, необходимостью определения клинического значения впервые выявленных (отсутствующих в международных базах) вариантов гена *CFTR* и вариантов с неустановленным клиническим значением и необходимостью подбора таргетной терапии без проведения клинических исследований с учетом единичных случаев или малочисленностью групп.

Существующий алгоритм диагностики заболевания не отражал потребности клинической практики, формировались группы пациентов с пограничными значениями потового теста и носителей редких генетических вариантов *CFTR* без определенного клинического значения. До 2000 г. в Российской Федерации отсутствовали методы определения функции хлорного и альтернативных каналов при МВ. Необходимость изучения эффективности и безопасности таргетной терапии, причины отсутствия эффективности и развития нежелательных реакций (НР) обусловлена стартом таргетной терапии в 2021 г.

Целью данной работы являлась демонстрация исследований отдела МВ за последние 5 лет и полученных результатов.

В отличие от других стран, для Российской Федерации характерно разнообразие генетических вариантов *CFTR* (233 – в 2021 г., 264 – в 2022 г., 275 – в 2023 г.), наличие генетических вариантов, характерных для РФ и редко встречающихся в мире, а также высокая частота мутаций, встречающихся однократно, – 127, из которых преобладают мутации, не входящие в международные базы данных [2–5].

Согласно Европейскому регистру больных МВ (2020), составленному по анализу 49 111 генотипов пациентов с МВ из 39 стран, определены отличные от РФ аллельные частоты 18 частых мутаций в гене *CFTR*:

- F508del – 60,41 % (в РФ – 51,55 %);
- G542X – 2,75 % (в РФ – 1,49 % – 11-е место);
- N1303K – 2,18 % (в РФ – 1,52 %);
- G551D – 1,26 % (в РФ – 0,04 %);
- W1282X – 1,07 % (в РФ – 1,72 %);
- 2789+5G->A – 1,07 % (в РФ – 0,39 %);
- 3849+10kbC->T – 1,00 % (в РФ – 2,22 %);
- CFTRdels2,3 – 0,96 % (в РФ – 6,11 %);
- R117H – 0,95 % (в РФ – 0,03 %);
- 1717-1G->A – 0,88 % (в РФ – 0,05 %);
- R553X – 0,85 % (в РФ – 0,18 %);
- 2183AA->G – 0,71 % (в РФ – 0,11 %);
- D1152H – 0,63 % (в РФ – 0,12 %);
- 621+1G->T – 0,62 % (в РФ – 0,19 %);
- R347P – 0,60 % (в РФ – 0,12 %);
- G85E – 0,53 % (в РФ – 0,11 %);
- 3272-26A->G – 0,52 % (в РФ – 0,05 %);
- R1162X – 0,51 % (в РФ – 0,16 %) [6].

Проведен анализ генетической гетерогенности по данным регистра (2021) [2]. Список частых генетических вариантов в РФ характеризуется своей специфичностью как по спектру мутаций, так и по частотам в сравнении с Европой и другими странами мира [2]. В международных базах *CFTR* отсутствуют 47 генетических вариантов – W1282R, 3272-16T>A, A96E, D579Y, G509R, E403D, G1047S, G480S, I175V, p.Asp993Ala, p.Gly509Val, p.Pro205Thr, p.Trp277X, Q493R, R153I, Y569H, -461A->G, -741T->G, c.1584+18672A>G, c.1761del, c.2312delA, c.264_268del, c.353delC, c.3615_3625del, c.3717+1219C>A,

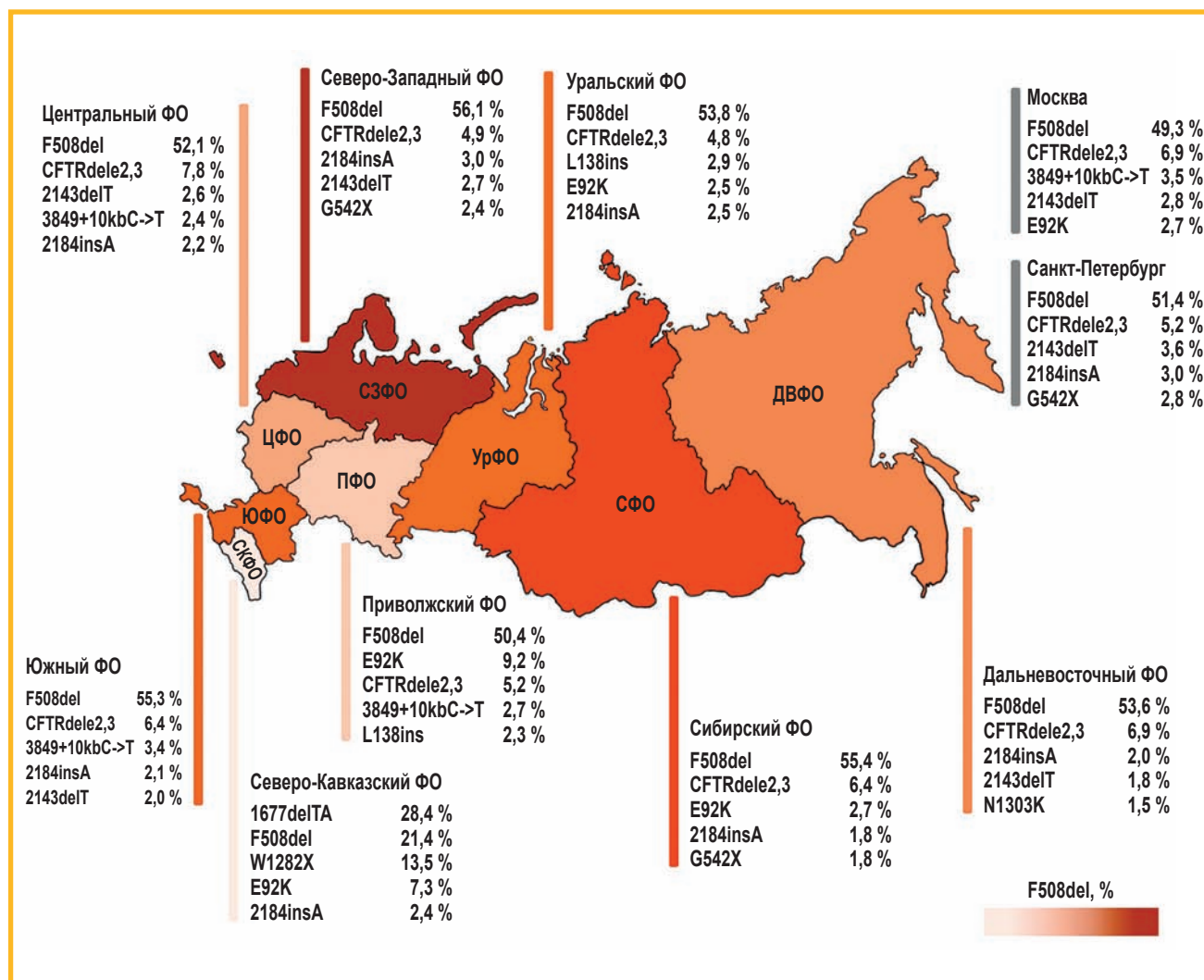


Рис. 1. Частота первых 5 вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в разных федеральных округах [2]

Примечание: ЦФО – Центральный, СЗФО – Северо-Западный, ПФО – Приволжский, ЮФО – Южный, СКФО – Северо-Кавказский, УрФО – Уральский, СФО – Сибирский, ДВФО – Дальневосточный федеральных округ.

Figure 1. Frequency of the first five variants of the *CFTR* gene nucleotide sequence in different federal districts [2]

c.37dupT, c.3873+4485A>T, c.3983T>A, c.546T>A, c.743+2T>A, C590Y, D572N, F1286S, G1249E, G314R, G509D;E217G, I506T, L1093P, L159S, L233F, L568F, p.Asn505His, p.Glu1433Gly, p.Lys1468Asn, p.Phe1078Ile, T604I, V392G [2].

Частота первых 5 вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в разных федеральных округах представлена на рис. 1 [2].

Из 47 выявленных редких генетических вариантов 18 относятся к тяжелым, 16 – к мягким вариантам, 13 (G480S, I175V, p.Gly509Val, Q493R, R153I, -461A->G, -741T->G, c.3983T>A, c.546T>A, C590Y, G1249E, L233F, p.Phe1078Ile) – неясного клинического значения. Наибольшее число вариантов гена *CFTR* у российских пациентов ($n = 116$) относится к мутациям I класса, 6 вариантов – II, 5 вариантов – III, 11 вариантов – IV, 11 вариантов – V, 1 вариант – VI и 11 вариантов – VII класса. У 83 вариантов класс неизвестен. Первые 44 генетических варианта являются мажорными для РФ и встречаются с частотой $\geq 0,10\%$ [2].

В 2023 г. всего выявлено 275 патогенных вариантов, 148 из них неоднократно; 26 генетических ва-

риантов отсутствуют в международных базах *CFTR*: G509R, M1028fs, R153I, 1341+2T->C, 3321delG, 3849+1219C>A, 4005+4485A>T, -461A->G, A1256P, c.1017del, c.1279del, c.1580dupA, c.1761del, c.2312del, c.3615_3625del, c.37dup, c.3927_3938del, c.4094_4098delins, c.527del, CFTRdele12,13(11-12*), G1265V, K598ins, N505H, S182R, W202L, Y275del.

За прошедший период проведена клиничко-генетическая характеристика носителей впервые выявленных генетических вариантов, отсутствующих в международных генетических базах, опубликованы клиничко-генетические особенности фенотипов пациентов-носителей. Например, описаны редкие 10 генетических вариантов гена *CFTR* (p.Tyr84*, G1047S, 3321delG, c.583delC, CFTRdele13,14dele18, CFTRdele19-22, c.2619+1G>A, c.743+2T>A, p.Glu1433Gly, CFTRdel4-8del10-11) [7], а также результаты метода определения разности кишечных потенциалов (ОРКП) у пациентов с исследуемыми вариантами в генотипе [8–13].

Опубликовано 20 статей, посвященных редким мутациям гена *CFTR* [8–26].

Активно изучалось распространение комплексных аллелей в популяции пациентов РФ, их влияние на течение заболевания, эффективность таргетной терапии. Самым распространенным в Российской Федерации является комплексный аллель L467F;F508del – 4,42 %, затем F508del;T854=;Q1463= – 2,2 % [27]. В настоящее время в регистре (2023) зафиксированы 7 комплексных аллелей.

Для подтверждения или исключения диагноза МВ и оценки эффективности CFTR-модуляторов был необходим надежный критерий оценки функции ионных каналов и критерии отмены препаратов при отсутствии эффекта. С этой целью проведена оценка функциональной активности ионных каналов (ENaC, CFTR, CaCCs) эпителиальных клеток в контрольной группе здоровых доноров и при различных генетических вариантах гена *CFTR* [28] (рис. 2, 3). Установлено, что функциональная активность ENaC натриевого и CFTR хлорного каналов не изменяется с возрастом, а активность CaCCs кальциевого канала с возрастом снижается ($p < 0,05$), что вероятно, отражает процессы старения [29]. Данные вошли в клинические (2021) и методические (2023) рекомендации [30, 31].

По результатам анализа работы ионных каналов в группе пациентов с «тяжелыми» генотипами при МВ показано, что функциональная активность ENaC натриевого и CFTR хлорного каналов не изменяется с возрастом, при этом активность CaCCs кальциевого канала снижается аналогично в группе контроля ($p < 0,05$). По результатам анализа ионных каналов в группе пациентов с «мягкими» генотипами установлено, что функциональная активность ENaC натриевого канала не изменяется, а CaCCs кальциевого канала – снижается с возрастом ($p < 0,001$), как и в группах

здоровых и носителей «тяжелых» генотипов. Функциональная активность CFTR хлорного канала также снижалась ($p < 0,05$). Вероятно, при «мягких» генотипах изначально функция хлорного канала более высокая, чем при «тяжелых» генотипах, и с возрастом снижается.

В диссертационной работе Ю.Л. Мельяновской, по оценке Высшей аттестационной комиссии ставшей лучшей работой по специальности «Генетика» (2023), исследование методом определения разницы кишечных потенциалов (ОРКП) *ex vivo* проведено у детей ($n = 34$) с подозрением на МВ и пограничными и / или отрицательными потовыми пробами [28]. Диагноз МВ был подтвержден у 8 пациентов, исключен – у 26. Показатели чувствительности и специфичности, согласно ROC-анализу, составили $1,000 \pm 0,000$ (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – $1,000-1,000$ (100 %); $p = 0,005$). Таким образом, метод ОРКП может применяться как для исключения, так и подтверждения диагноза МВ в сложных диагностических случаях.

Разработаны референсные значения контрольной группы и группы сравнения (гомозиготы F508del, пациенты с мутациями I, II, IV и V класса) для метода ОРКП *ex vivo*.

В результате исследования фенотипических особенностей пациентов с характерными для РФ и редкими для Европы вариантами E92K, R334W, 3272-16T>A гена *CFTR* отмечены сниженная функция эпителиального CFTR-канала и сохранная функция поджелудочной железы. При варианте W1282R в компаунд-гетерозиготном состоянии с тяжелыми мутациями установлено отсутствие функции CFTR хлорного канала и тяжелое течение заболевания (панкреатическая недостаточность, полиорганное поражение) [18–20, 23, 32, 33].

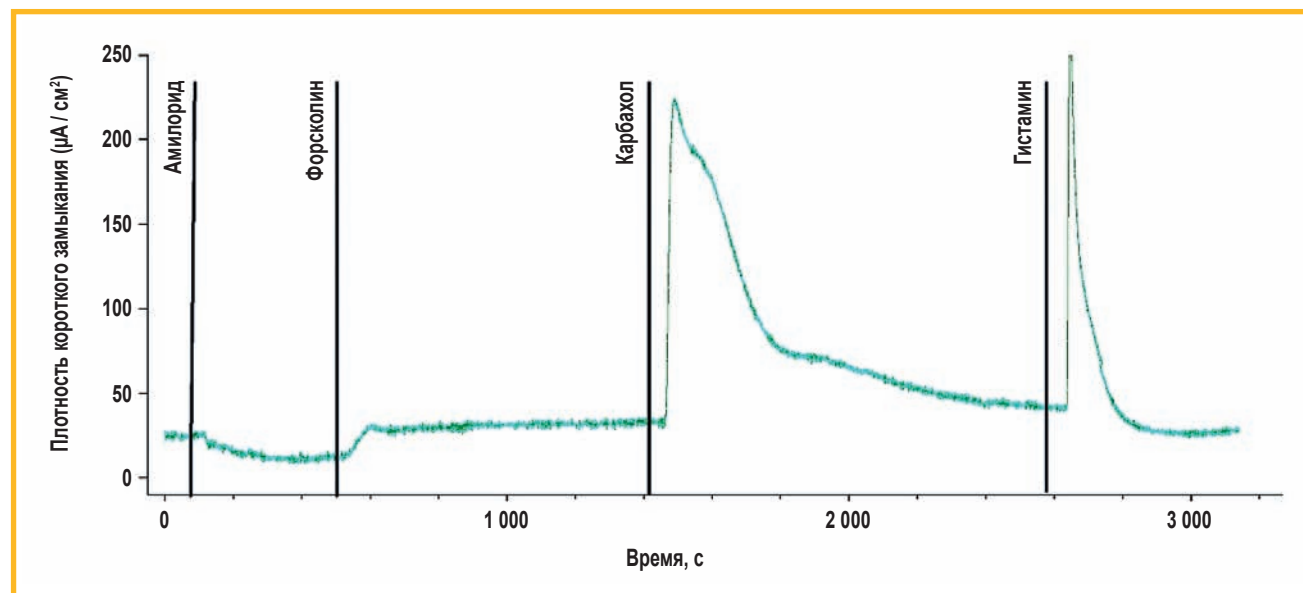


Рис. 2. Метод определения разности кишечных потенциалов: контрольная группа

Примечание: при добавлении амилорида (ENaC-канал) наблюдается слабое снижение кривой. При введении форсколина / IBMX (CFTR-канал) происходит увеличение тока короткого замыкания, а при добавлении карбахола и гистамина (CaCCs-канал) наблюдалось изменение тока короткого замыкания в положительную сторону, что характерно для здоровых.

Figure 2. Intestinal current measurement: Control group

Note: A slight decrease in the curve was observed with the addition of amiloride (ENaC channel). An increase in the short-circuit current occurs with the introduction of forskolin/IBMX (CFTR channel) and a surge in the short-circuit current was observed with the addition of carbachol and histamine (CaCCs channel), which is typical for healthy subjects.

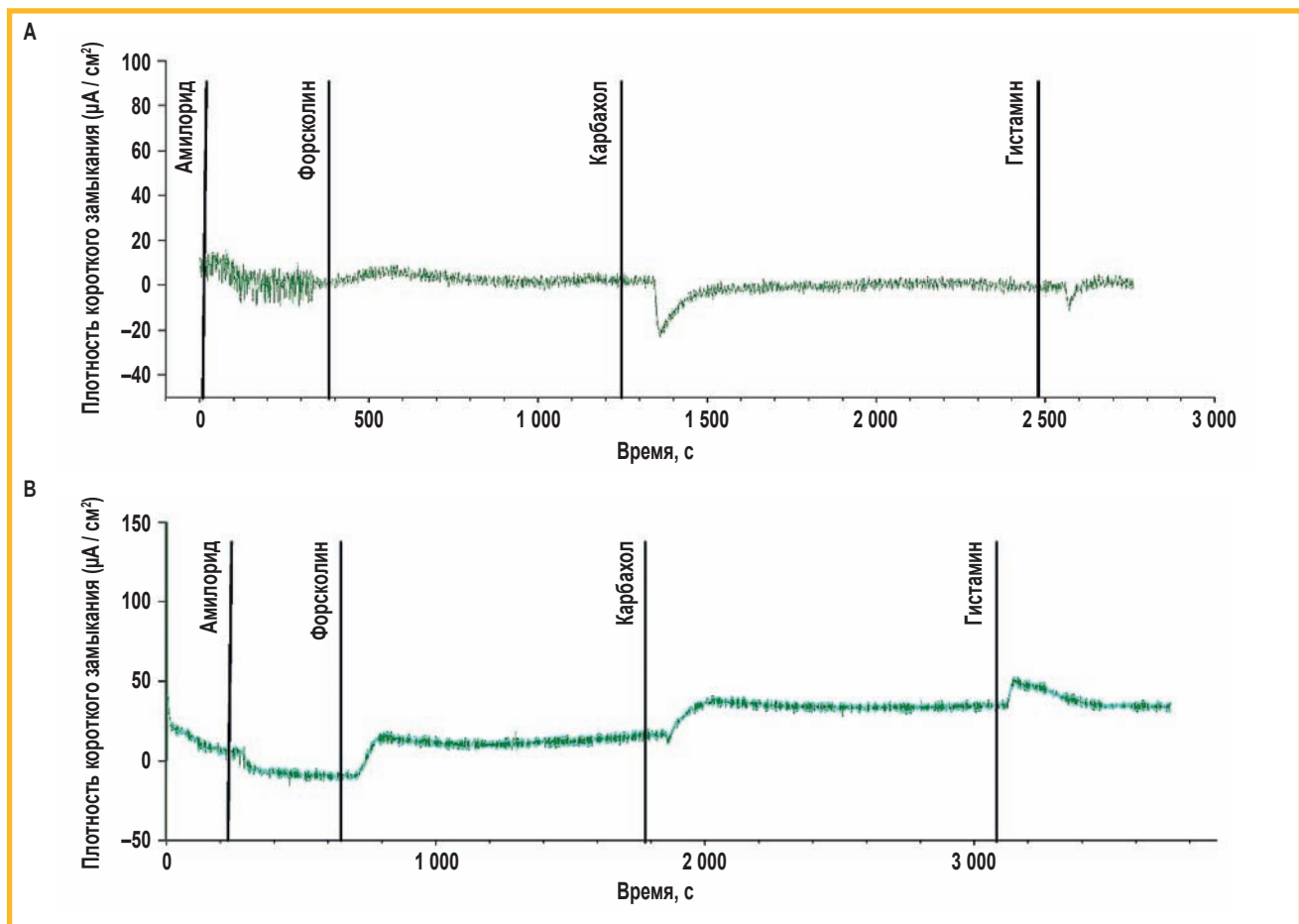


Рис. 3. Метод определения разности кишечных потенциалов: А – группа PI-CF (пациент с генотипом F508del/F508del); В – группа PS-CF (пациент с генотипом F508del/R334W)

Примечание: А – при введении амилорида (ENaC-канал) происходило снижение тока короткого замыкания, ответ на форсколин / IBMX (CFTR-канал) отсутствует, а на добавление карбахола и гистамина (CaCCs-канал) наблюдалось изменение тока короткого замыкания в отрицательную сторону, что характерно для пациентов с муковисцидозом; В – при введении амилорида (ENaC-канал) происходило снижение тока короткого замыкания, ответ на форсколин / IBMX (CFTR-канал) ослабленный, а на добавление карбахола и гистамина (CaCCs-канал) наблюдалось изменение тока короткого замыкания в отрицательную сторону, что также характерно для пациентов с муковисцидозом.

Figure 3. Method for intestinal current measurement: A – PI-CF group (patient with F508del/F508del genotype); B – PS-CF group (patient with F508del/R334W genotype)

Note: A – upon administration of amiloride (ENaC channel), there was a decrease in short-circuit current, there was no response to forskolin/IBMX (CFTR channel), and the addition of carbachol and histamine (CaCCs channel) decreased the short-circuit current, which is typical for patients with cystic fibrosis; B – upon administration of amiloride (ENaC channel), there was a decrease in short-circuit current, the response to forskolin/IBMX (CFTR channel) was weakened, and the addition of carbachol and histamine (CaCCs channel) caused a drop in short-circuit current, which is typical for patients with cystic fibrosis.

Определены фенотипические особенности ранее не описанных редких вариантов (E403D, Y569D, 3849G->A, p.Trp277X, p.Trp361X, D579Y, 2789+5G>A, c.1584+18672A>G) в компаунд-гетерозиготном состоянии с тяжелыми вариантами. Для вариантов E403D, Y569D, 3849G->A, p.Trp277X, p.Trp361X, D579Y установлено отсутствие функции CFTR-канала и тяжелое течение заболевания. При мутациях 2789+5G>A, c.1584+18672A>G в генотипе отмечается сниженная функция хлорного канала и мягкое течение заболевания [8–13].

Комплексные аллели при муковисцидозе

Установлены фенотипические особенности пациентов с MB, имеющих в генотипе комплексные аллели. При L467F;F508del, S466X;R1070Q отмечается тяжелое течение заболевания и отсутствие функции CFTR-канала, при комплексном аллеле

E217G;G509D – сниженная функция хлорного канала CFTR и мягкое течение заболевания в сравнении с пациентами гомозиготами по варианту F508del и контрольной группой.

Оценка эффективности патогенетической терапии у пациентов при отсутствии клинического эффекта на основе данных о восстановлении функции хлорного канала очень важна. У пациентов с генотипами 2143delT/712-1G>T, G542X/R785X, L467F;F508del/W1310X не отмечено положительного эффекта восстановления функциональной активности хлорного канала CFTR на терапии комбинацией элексафтор / тезакафтор / ивакафтор. У пациентов с генотипами F508del/L467F;F508del, N1303K/G461E, N1303K/3321delG, N1303K/2143delT (рис. 4) отмечена положительная динамика в виде восстановления функциональной активности хлорного канала CFTR при назначении препарата элексафтор / тезакафтор / ивакафтор.

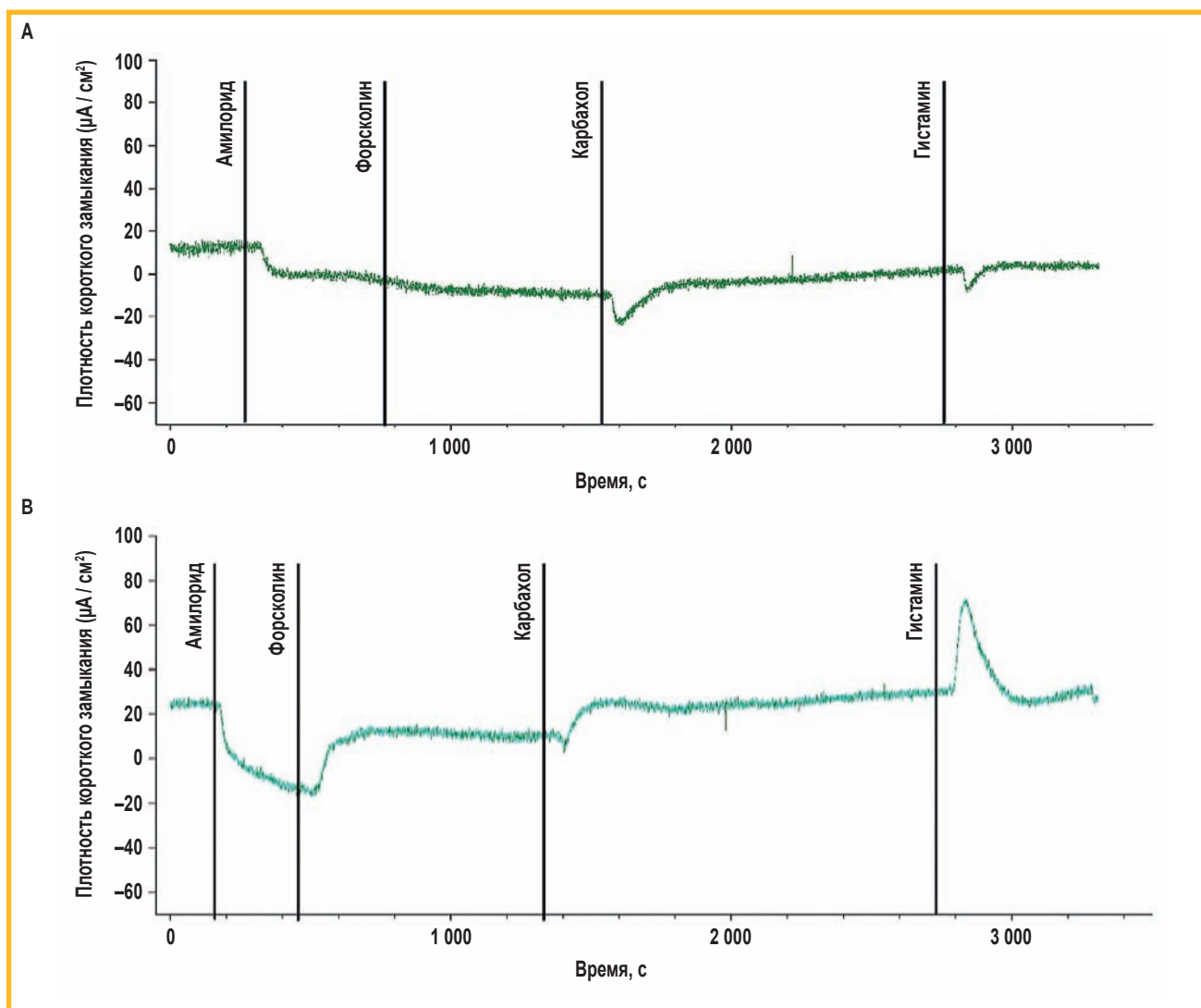


Рис. 4. Пациент с генетическим диагнозом N1303K/2143delT (II / I класс): А – до таргетной терапии; В – через 10 нед. после терапии (результаты потовой пробы снизились с 101 до 56 ммоль / л)

Figure 4. Patient with genetic diagnosis N1303K/2143delT (class II/class I): A, before targeted therapy; B, 10 weeks after therapy (the sweat test decreased from 101 to 56 mmol/l)

Существенных различий течения МВ у гомозигот F508del без комплексного аллеля и гомозигот F508del с комплексным аллелем [L467F; F508del] не выявлено [22]. Результаты теста ОРКП свидетельствовали об отсутствии функции хлорного канала CFTR в обеих группах и соответствовали показателям, характерным для «тяжелых» мутаций. На культурах кишечных органоидов, полученных от 10 пациентов, при сотрудничестве с лабораторией стволовых клеток ФГБНУ «МГНЦ» показана незначительная остаточная функциональная активность хлорного канала CFTR у пациентов с комплексным аллелем и низкая эффективность препаратов ивакафтор / лумакафтор и ивакафтор / тезакафтор. Сделан вывод, что терапия этими препаратами пациентам с генотипом F508del/[L467F;F508del] не может быть рекомендована, показана патогенетическая терапия комбинированным препаратом ивакафтор / тезакафтор / элексакафтор [15, 22, 24, 25].

В 2023 г. проанализированы следующие данные носителей комплексных аллелей в генотипе:

- 4 пациента – с генотипами [L467F;F508del] / другой патогенный вариант;
- 1 пациент – [L467F;F508del]/[L467F;F508del];
- 3 пациента – [S466X;R1070Q]/I класс;
- 2 пациента – [S466X;R1070Q]/F508del;
- 1 пациент – носитель редкого комплексного аллеля [E217G;G509D] в гетерозиготном состоянии с F508del.

Никаких особенностей для пациентов определенного генотипа не обнаружено. Результаты теста ОРКП у носителей комплексных аллелей [L467F;F508del] и [S466X;R1070Q] характерны для «тяжелых» вариантов гена CFTR. У пациента с генотипом [E217G;G509D] результаты теста свидетельствуют о сниженной функции CFTR-канала и подтверждают патогенность данной мутации [14, 15, 22, 24, 25].

Результаты, полученные на культурах кишечных органоидов пациентов с генотипом [L467F;F508del]/I класс и [L467F;F508del]/[L467F;F508del], классифицируют вариант как «тяжелый», приводящий к полной утрате функциональной активности белка CFTR

и отсутствию его восстановления при воздействии указанных CFTR-модуляторов. Комплексный аллель [S466X;R1070Q] характеризуется как «тяжелый», а генотипы, сочетающие [S466X;R1070Q] с вариантом I или II класса, характеризуются отсутствием остаточной функциональной активности CFTR-канала по результатам ОРКП. Генотипы [S466X;R1070Q] / мутация I класса не отвечают на стимуляцию CFTR-модуляторами и их комбинациями в *in vivo* и *in vitro* [34]. Комплексный аллель [E217G;G509D] вызывает нарушение активности CFTR-канала, однако относится к «мягким» вариантам гена *CFTR*, чувствительным к таргетной терапии.

По данным исследования предложено включить метод ОРКП в алгоритм оценки эффективности терапии [8–28, 30–34], а результаты, полученные на культурах кишечных органоидов, позволяют подобрать таргетную терапию.

Анализ эффективности таргетной и базисной терапии

При участии научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ» опубликованы клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020) [35]. Рекомендации (2025) в настоящее время дополнены и находятся на утверждении. Проведен расчет стоимости терапии при МВ [36, 37].

Оценена эффективность CFTR-модуляторов в клинической практике. В 2024 г. проведен анализ эффективности терапии препаратом ивакафтор / лумакафтор у гомозигот F508del без комплексного аллеля [L467F;F508del]. При терапии препаратом ивакафтор / лумакафтор наблюдалось значимое снижение частоты обострений, количества дней антибактериальной терапии (АБТ), изменение нутритивного статуса, потового теста (снижение до нормальных значений произошло только у 6,8 % пациентов 2–6 лет). По данным исследования эффективности тройной терапии (ивакафтор / тезакафтор / элексакафтор) отмечены лучшие результаты в отношении всех показателей, в т. ч. достижение нормальных значений потового теста у детей с МВ старше 6 лет [38, 39]. Доказана эффективность комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор для носителей генотипов N1303K/G461E, F508del/L467F;F508del, N1303K/3321delG. Показано, что применение препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор у носителей генотипов 2143delT/712-1GT, G542X/R785X, CFTRdele2.3/W1282R нецелесообразно. Результаты внесены в клинические и методические рекомендации [28, 30, 31].

В последнее время широко распространена практика переключения с референтного (оригинального) препарата на биоаналоги и дженерики. Сотрудниками научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ» проведены исследования российского биоаналога дорназы альфа, показаны его сопоставимость с референтным препаратом, хорошая переносимость и безопасность [40, 41].

По данным многоцентрового постмаркетингового исследования проведена оценка переносимости применения лекарственного препарата Тигераза

у 715 пациентов с МВ разного возраста из 10 центров России [40]. У 93,4 % пациентов с МВ отмечена хорошая переносимость препарата Тигераза, однако у 47 (6,6 %) пациентов зарегистрированы НР. Чаще наблюдались НР со стороны дыхательной системы. При развитии НР прекращения терапии препаратом Тигераза не потребовалось.

По данным проспективного открытого наблюдательного исследования по применению препарата дорназы альфа в составе комплексной терапии пациентов с МВ ($n = 165$: 120 (72,7 %) – в возрасте 5–18 лет, 45 (27,3 %) – старше 18 лет) из 5 округов Российской Федерации (9 городов, 11 исследовательских центров) показано, что применение биоаналога дорназы альфа в течение 12 мес. не сопровождается снижением функции легких. У 9 (5,45 %) пациентов (8 взрослых, 1 ребенок) зарегистрировано 15 НР [41].

Также проведены исследования безопасности и эффективности ингаляционного маннитола [42]. По данным пролонгированного исследования изучены эффективность, безопасность ингаляционным препаратом Тобрамицин-ГОББИ [43]. Особого внимания заслуживает терапия хронического риносинита оперативными и консервативными способами, при этом особенно эффективной оказалась таргетная терапия [44].

Одним из направлений работы научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ» является изучение влияния специализированного питания на нутритивный статус пациентов и применение панкреатина на основе мобильных программ расчета диеты для пациентов с МВ [45–48].

Впервые в стране предложен индивидуальный подход к диагностике нарушений углеводного обмена при МВ при длительном мониторингировании гликемии и описаны особенности МВ-ассоциированного сахарного диабета [49–51].

По результатам многоцентрового исследования изучалась обеспеченность витамином D у детей с МВ ($n = 283$) в регионах РФ с разным уровнем инсоляции в течение 1 года [52]. Определено влияние уровня кальцидиола на активность антимикробных пептидов [53]. Разработана модель развития дефицита витамина D при МВ и алгоритм его диагностики и профилактики, которые были внесены в клинические и методические рекомендации [54]. В ходе мониторингирования обеспеченности витамином D детей в 2018 г. показана эффективность организации профилактики гиповитаминоза D при МВ с помощью разработанного алгоритма в виде увеличения уровня 25(OH)D, снижения доли детей с недостаточностью и дефицитом витамина D с 65 до 24 % в общей группе и с 87 до 15 % – у подростков. У 62 (62 %) пациентов с МВ установлена нормальная минеральная плотность кости (МПК) ($> (-1)$ Z-score), у 19 (19 %) детей – $< (-1)$ Z-score $> (-2)$, у 9 (9 %) – $< (-2)$ Z-score [55]. Ведущими факторами при МВ, влияющими на МПК, являются мекониевый илеус в анамнезе, хроническое инфицирование синегнойной палочкой, показатели нутритивного статуса и функция легких [56].

Встречаемость мультилобулярного цирроза с синдромом портальной гипертензии к 10 годам жизни

составляет 5–10 % [57]. Несмотря на высокую эффективность таргетной терапии, на сегодняшний день не описано положительной динамики в отношении состояния печени у пациентов с циррозом, получающих терапию CFTR-модуляторами. У пациентов с циррозом при таргетной терапии чаще наблюдались повышение трансаминаз ($p = 0,003$) и НР ($p = 0,014$).

Микробные патогены респираторного тракта и антибактериальная терапия

Специалистами научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ» Минобрнауки России изучены такие направления, как микробиом нижних дыхательных путей при МВ, роль микробных ассоциаций, анаэробной флоры. При этом определены возрастные особенности распространенности микрофлоры, особенности микробиома при МВ в регионах РФ. Показано, что с возрастом увеличивается число случаев высева грамотрицательной и полирезистентной флоры [58–61]. При внедрении мониторинга антибактериальной чувствительности оптимизирована тактика АБТ с учетом пересмотра критериев Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST*) [62].

По данным исследования влияния полиморфизма генов I фазы метаболизма ксенобиотиков на эффективность АБТ при МВ установлена ассоциация снижения функции легких с генотипами СС гена *NAT2* (вариант с.282С>Т) и АА (вариант с.803Г>А), «нулевыми» генотипами генов *GSTT1*. Выявлена ассоциация полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с эффективностью АБТ для генотипа СС гена *GCLC* (с.-129С>Т) и ее безопасностью (генотипы АГ и ГГ гена *NAT2* (вариант с.803А>Г), СТ и ТТ (вариант с.481С>Т) гена *NAT2*) [63].

Проведены исследования по фармакокинетике АБТ. Общий клиренс амоксициллина снижается с возрастом. Высокий клиренс цiproфлоксацина выявлен в группе детей 2–5 лет, поэтому существует риск недостаточного эффекта и риска развития антибактериальной резистентности. Одним из метаболических путей цiproфлоксацина может быть биотрансформация с участием натдегидрогеназ (*NAT2* (341Т>С), семейства глутатион-S-трансферазы P1 (*GSTP1*), *GSTM1*), участвующих в конъюгации GSH. Полученные данные составили основу рекомендаций по подходу к АБТ при МВ [64–67].

Продемонстрирована возможность применения полимеразной цепной реакции для количественного определения ДНК *Pseudomonas aeruginosa* у больных МВ для экспресс-диагностики патогена в дыхательном тракте [68].

При сравнении частоты выявления детерминант антибактериальной резистентности в мазках слизистой оболочки ротоглотки у детей с МВ показано, что чаще выявлялись ДНК генов β -лактамаз расширенного спектра группы СТХ-М ($p < 0,001$) и ДНК генов *tesA* ($p = 0,035$) [69].

Исследования по первичной цилиарной дискинезии

С 2022 г. сотрудниками Научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ» ведутся исследования по диагностике и лечению первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) [70]. Европейским респираторным обществом рекомендуется использовать 3 основных метода для диагностики ПЦД:

- анализ частоты и паттерна биения ресничек;
- трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ);
- молекулярно-генетическое обследование.

Сотрудники научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ» владеют методами забора браш-биопсии реснитчатого эпителия носовой полости, что позволяет проводить ТЭМ, видеомикроскопию реснитчатого эпителия для оценки биения ресничек. Совместно с отделом редактирования генома освоен метод получения ALI-культур для высокоскоростной микроскопии. В перспективе ALI-культуры могут использоваться в качестве моделей для тестирования доставки таргетных препаратов. Разработана программа *PCD High-Speed Video Microscopy Analysis* (PCD HSVMA) для повышения точности диагностики при проведении видеомикроскопии (регистрационный номер 2023687245, 2023) [71].

Сформирован регистр пациентов с ПЦД ($n = 350$) [72, 73]. Найдено 37 генов и 143 генетических варианта, ассоциированных с ПЦД в РФ. У 80 пациентов диагноз ПЦД подтвержден молекулярно-генетическими методами, у остальных дополнительно проводятся сегрегационный или функциональный анализ.

У 75 пациентов выявлено 97 генетических вариантов в 23 генах: 93 (95,9 %) варианта с аутосомно-рецессивным типом наследования, 23 (24,7 %) из них имели гомозиготные варианты, 70 (75,2 %) – гетерозиготные варианты. У 3 (4 %) пациентов диагностированы варианты в гене *OFD1* – X-сцепленный тип наследования; зарегистрирован 1 (1,3 %) пациент с *FOXJ1* аутосомно-доминантным вариантом наследования. Спектр генов отличается от представленных в международных базах данных и базе *Varsome* [74].

Спектр 10 самых часто встречающихся генов также отличается от азиатской и европейской популяций, кроме лидирующего гена *DNAH5* (см. таблицу). Частота генов представлена в порядке убывания. Только у российских пациентов встретились гены, *CFAP300*, *OFD1*, *DNAH14* и *ODAD1*. Остальные были представлены в обеих популяциях, но с разной частотой [75].

Уникальные гены, зарегистрированные только в Российской Федерации: *CFAP300*, *OFD1*, *DNAH14*, *ODAD1*. Впервые выявлены генетические варианты в 4 генах: *DNAH5* (с.12850dup, р.(Tyr4284LeufsTer14)), *OFD1* (с.2674С>Т, р.(Gln892Ter)), *DNAH14* (с.9011Г>С, р.(Arg3004Pro)) и с.12068С>Т, р.(Pro4023Leu)), *DNAH2* (с.5372С>Т, р.(Thr1791Met)).

Показано, что в Российской Федерации встречаются нонсенс-варианты в 29,9 % случаев, мутации со сдвигом рамки – 27,8 %, миссенс – 25,8 %, интронные – 5,2 %, акцептор сплайсинга – 4,1 %, донор сплайсинга – 3,1 %, синонимичная – 1 %, индел –

Таблица

Сравнение частоты встречаемости 10 самых распространенных генов в российской, европейской и азиатской популяциях

Table

Comparison of the incidence of 10 most common genes in Russian, European and Asian populations

Российская Федерация (собственные данные)		США / Европа		Китай	
ген	доля, %	ген	доля, %	ген	доля, %
<i>DNAH5</i>	40	<i>DNAH5</i>	27	<i>DNAH5</i>	15–29
<i>CFAP300</i>	9,3	<i>DNAH11</i>	23	<i>DNAH11</i>	6–9
<i>DNAAF11(LRRC6)</i>	6,7	<i>CCDC39</i>	14	<i>CCDC39</i>	4–9
<i>DNAH11</i>	6,7	<i>CCDC40</i>	8	<i>DNAI1</i>	2–10
<i>CCDC39</i>	5,3	<i>HYDIN</i>	6	<i>CCDC103</i>	< 4
<i>OFD1</i>	4	<i>CCNO</i>	6	<i>SPAG1</i>	< 4
<i>DNAH14</i>	2,6	<i>DNAAF3</i>	6	<i>CCDC40</i>	3–4
<i>ODAD1</i>	2,6	<i>DNAH1</i>	4	<i>ZMYND10</i>	< 2–4
<i>HYDIN</i>	2,6	<i>DNAAF11(LRRC6)</i>	4	<i>ODAD2(ARMC4)</i>	< 3
<i>CCDC40</i>	2,6	<i>DNAI1*</i>	4	<i>ODAD3 (CCDC151)</i>	< 3

1 %, инсерция без сдвига рамки считывания — 1 %, делеция без сдвига рамки считывания — 1 %. Российская популяция пациентов с ПЦД отличается высокой частотой нонсенс-мутации и генетическими вариантами со сдвигом рамки, которые могут вызывать тяжелые клинические проявления.

Изучена характеристика пациентов с ПЦД с синдромом Зиверта—Картагенера (СЗК) и без СЗК, установлены однотипные анамнестические данные (наличие синуситов, бронхитов, пневмоний, отитов), при этом зарегистрировано снижение показателей функции внешнего дыхания, биение реснитчатого эпителия < 6 Гц (методом видеомикроскопии), преобладание дефекта динеиновых ручек (методом ТЭМ). В группе пациентов с СЗК показатель по шкале PICADAR был выше, чаще отмечались врожденные пороки сердца и почек, а у пациентов без СЗК — снижение слуха и назальный полипоз [73].

В обеих группах у 50 % пациентов обнаружены дефекты наружных и внутренних динеиновых ручек ресничек эпителия носовой полости и тенденция к отсутствию центральной пары микротрубочек (у 18 % пациентов без СЗК). Патогенные варианты в генах *DNAH5*, *CFAP300*, *HYDIN*, ответственных за ПЦД, регистрировались в обеих группах. При синдроме СЗК и без такового разницы между спектром генов не выявлено. Отмечена тенденция к более частому выявлению гена *DNAH5* у пациентов с СЗК ($\chi^2 = 4,27$; $p = 0,06$; OR = 2,98; 95%-ный ДИ — 1,04–8,5) [73, 76]. Варианты в гене *OFD1* встречались только у 3 (7,5 %) пациентов без обратного расположения органов [77].

ТЭМ выполнена 301 пациенту: у 56,3 % встречался дефект наружных и внутренних динеиновых ручек (ODA + IDA), у 12,5 % — изолированный дефект IDA, у 6,7 % — дефект центрального комплекса

(Central complex), у 7,5 % — сочетанные дефекты Central complex + Microtubular doublet + IDA, нормальная структура встречалась в 5,3 % случаев, у 4 % зарегистрировано отсутствие радиальных спиц, у 1,3 % пациентов диагностирован изолированный дефект ODA.

Предложена классификация ПЦД [78]. На основе заявки Научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ» 31.05.24 ПЦД вошла в перечень орфанных заболеваний, подготовлены новые клинические рекомендации [70]. Благодаря сотрудникам отдела 15 октября объявлен днем осведомленности о ПЦД в России¹.

Научно-организационные мероприятия и публикации

В 2022 г. в России стартовал проект «Бронхоэктазы: муковисцидоз и не только». Целью проекта явилась организация диагностики заболеваний, сопровождающихся бронхоэктазами, для оказания адекватной медицинской помощи пациентам в регионах Российской Федерации. В настоящее время проведены 24 конференции, > 500 консультаций, обследованы > 300 пациентов. Информация о проекте представлена на сайте². Результаты внедрения проекта доложены на I Национальном конгрессе по наследственным заболеваниям легких с международным участием 26–28 апреля 2024 г. в Санкт-Петербурге³. Идеология конгресса, как и 3 национальных конгрессов по МВ, состоявшихся в данный период, сформирована сотрудниками научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ».

Всего за 5 лет опубликовано 150 статей, из них 119 вошли в базу данных *Scopus*, 22 — в *Web of Science*, 15 работ опубликованы в журналах Q1, подготовлено

¹ <https://rutube.ru/video/19500b76859edc09fb849c881fef952c/>

² <https://bronhoektazi.ru/>

³ <https://lunggenetics.ru/>



Рис. 5. Коллектив 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 (слева направо): Шадрина В.В., Мельяновская Ю.Л., Киян Т.А., Жекайте Е.К., заведующая отделом д. м. н., профессор Кондратьева Е.И., Максимычева Т.Ю., Воронкова А.Ю., Фатхуллина И.Р.

Figure 5. The staff of the scientific and clinical department of cystic fibrosis of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (left to right): Shadrina V.V., Melyanovskaya Yu.L., Kyian T.A., Zhekaite E.K., Head of the Department, Doctor of Medicine, Professor Kondratyeva E.I., Maksimychева T.Yu., Voronkova A.Yu., Fatkhullina I.R.

4 монографии, 3 национальных руководства, 4 клинических рекомендации, 1 докторская и 6 кандидатских диссертаций.

В настоящее время специалисты научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ» (рис. 5) продолжают исследования МВ и других наследственных заболеваний легких.

Заключение

За 35 лет деятельности научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ» достигнуты впечатляющие успехи в организации медицинской помощи, персонализированной диагностики и терапии пациентов с МВ и другими орфанными заболеваниями в Российской Федерации.

Литература

- Куцев С.И., Кондратьева Е.И. 30 лет научно-клиническому отделу муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова». *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 367–374. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1317>
- Kondratyeva E., Melyanovskaya Y., Sherman V. et al. Study of the genetic and molecular epidemiology of cystic fibrosis based on the patient registry for planning targeted therapy in Russian Federation. *Front. Genet.* 2024; 15: 1383033. DOI: 10.3389/fgene.2024.1383033.
- Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: Медпрактика-М; 2022. Доступно на: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf
- Красовский С.А., Старинова М.А., Воронкова А.Ю. и др. (ред.). Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. СПб: Благотворительный фонд «Острова»; 2023. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf
- Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. (ред.). Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2022 год. М.: Медпрактика-М; 2024. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_Registre_2022.pdf
- ECFSPR Annual Data Report 2020. Orenti A., Zolin A., Jung A. et al. ECFSPR patient registry. European Cystic Fibrosis Society: Denmark, Karup; 2022. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_web-site.pdf
- Воронкова А.Ю., Мельяновская Ю.Л., Петрова Н.В. и др. Клинико-генетическая характеристика редких патогенных вариантов в гене CFTR у российских больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 148–158. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-148-158.
- Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Булатенко Н.В. и др. Описание редких аллелей гена CFTR при муковисцидозе с помощью функциональных тестов и форсколинового теста на ректальных органах. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 178–188. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-178-188.
- Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Ефремова А.С. и др. Клинико-генетическая характеристика больных муковисцидозом с впервые описанным патогенным вариантом CFTR с.1083G>A (p.Trp361*) и функциональной оценкой работы хлорного канала. *Медицинская генетика*. 2019; 18 (9): 9–18. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.09.9-18.
- Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Петрова Н.В. и др. Клинико-генетическая характеристика больных муковисцидозом и функциональная оценка работы хлорного канала с впервые описанным патогенным вариантом D579Y (C.1735G>T). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020; 15 (2): 166–169. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15040.

11. Kondratyeva E., Efremova A., Melyanovskaya Y. et al. Clinical and genetic characterization of patients with cystic fibrosis and functional assessment of the chloride channel with the pathogenic variant c.831G>A (p.Trp277*), described for the first time. *Gene*. 2020; 761: 145023. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145023.
12. Кондратьева Е.И., Краснова М.Г., Мельяновская Ю.Л. и др. Изучение редкого варианта гена CFTR с.1329_1350del в гомозиготном состоянии у ребенка с муковисцидозом с помощью функциональных тестов. *Медицинская генетика*. 2024; 23 (1): 60–68. DOI: 10.25557/2073-7998.2024.01.60-68.
13. Мельяновская Ю.Л., Кондратьева Е.И. Впервые описанный патогенный вариант с.2617G>T гена CFTR. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2024; 2 (1): 142–147. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-2-1-142-147.
14. Kondratyeva E., Melyanovskaya Y., Efremova A. et al. Clinical and genetic characteristics of a patient with cystic fibrosis with a complex allele [E217G; G509D] and functional evaluation of the CFTR channel. *Genes*. 2023; 14: 1705. DOI: 10.3390/genes14091705.
15. Kondratyeva E., Bulatenko N., Melyanovskaya Y. et al. Personalized selection of a CFTR modulator for a patient with a complex allele [L467F; F508del]. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022, 44: 5126–5138. DOI: 10.3390/cimb44100349.
16. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Шерман В.Д. и др. Клиническое наблюдение пациента с муковисцидозом с патогенным вариантом N1303K в генотипе с исследованием функции канала CFTR с помощью метода определения разницы кишечных потенциалов и форсколинового теста на кишечных органоидах. *Альманах клинической медицины*. 2021; 49 (3): 219–225. DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-019.
17. Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Ефремова А.С. и др. Опыт применения методов оценки функциональности анионного канала CFTR у пациентов с установленным и предполагаемым диагнозом муковисцидоза. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; 116 (2): 60–69. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-60-69.
18. Шадрина В.В., Мельяновская Ю.Л., Фурман Е.Г. Фенотипические проявления варианта гена CFTR с.3140-16T>A (3272-16T>A) в гомозиготном состоянии у ребенка с муковисцидозом. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17 (3): 109–112. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-109-112.
19. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Ефремова А.С. и др. Состояние здоровья близнецов с генотипом F508del/R334W при муковисцидозе и возможности таргетной терапии. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17 (3): 74–82. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-74-82.
20. Воронкова А.Ю., Булатенко Н.В., Мельяновская Ю.Л. и др. Подбор CFTR-модуляторов для детей – носителей генетического варианта W1282R. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17 (3): 83–91. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-83-91.
21. Мельяновская Ю.Л., Красовский С.А., Ефремова А.С. и др. Течение заболевания с оценкой функции хлорного 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: 10.14300/mnnc.2020.15041.
22. Kondratyeva E., Efremova A., Melyanovskaya Y. et al. Evaluation of the complex p.[Leu467Phe;Phe508del] CFTR allele in the intestinal organoids model: implications for therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (18): 10377. DOI: 10.3390/ijms231810377.
23. Kondratyeva E., Bukharova T., Efremova A. et al. Health characteristics of patients with cystic fibrosis whose genotype includes a variant of the nucleotide sequence c.3140-16T>A and functional analysis of this variant. *Genes (Basel)*. 2021; 12 (6): 837. DOI: 10.3390/genes12060837.
24. Краснова М.Г., Мокроусова Д.О., Ефремова А.С. и др. Изучение функциональной активности канала CFTR у пациента с генотипом [L467F;F508del]/W1310X. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 264–270. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-264-270.
25. Efremova A., Melyanovskaya Y., Krasnova M. et al. Estimation of chloride channel residual function and assessment of targeted drugs efficiency in the presence of a complex allele [L467F; F508del] in the CFTR gene. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (19): 10424. DOI: 10.3390/ijms251910424.
26. Efremova A., Kashirskaya N., Krasovskiy S. et al. Comprehensive assessment of CFTR modulators' therapeutic efficiency for N1303K variant. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (5): 2770. DOI: 10.3390/ijms25052770.
27. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Vasilyeva T.A. et al. High frequency of complex CFTR alleles associated with c.1521_1523delCTT (F508del) in Russian cystic fibrosis patients. *BMC Genomics*. 2022; 23 (1): 252. DOI: 10.1186/s12864-022-08466-z.
28. 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): Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2023.
29. Kass R.S. The channelopathies: novel insights into molecular and genetic mechanisms of human disease. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (8): 1986–1989. DOI: 10.1172/JCI26011.
30. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/372_2
31. Союз педиатров России. Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза). Методические рекомендации. 2023. Доступно на: https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Targetnaya_terapiya_MB_memoedokom_2023_compressed.pdf
32. Kondratyeva E., Melyanovskaya Y., Bulatenko N. et al. Clinical and functional characteristics of the E92K CFTR Gene variant in the Russian and Turkish population of people with cystic fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (7): 6351. DOI: 10.3390/ijms24076351.
33. Ефремова А.С., Шерман В.Д., Мельяновская Ю.Л. и др. Исследование функциональной активности CFTR-канала у пациента с муковисцидозом и генотипом E92K/4428insGA. *Вопросы детской диетологии*. 2022; 20 (5): 72–79. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-5-72-79.
34. Краснова М.Г., Мельяновская Ю.Л., Красовский С.А. и др. Описание клинической картины и оценка функциональной активности канала CFTR у пациента с комплексным аллелем [S466X; R1070Q]. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 233–242. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-233-242.
35. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146.
36. Фурман Е.Г., Шадрина В.В., Максимычева Т.Ю. и др. Стоимость терапии пациентов с муковисцидозом в разных возрастных группах с учетом инфекции дыхательного тракта и осложнений. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 238–249. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-238-249.
37. 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.
38. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Паснова Е.В. и др. Эффективность и безопасность тройной терапии (элексафтор / тезакафтор / ивакафтор) у детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 218–224. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224.
39. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Шерман В.Д. и др. Первые результаты терапии двумя CFTR-модуляторами при муковисцидозе в детском возрасте. *Педиатрия им. Г.Н.Сперанского*. 2022; 101 (3): 98–105. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-98-105.
40. Кондратьева Е.И., В.В. Шадрина, Е.Г. Фурман и др. Оценка переносимости применения лекарственного препарата Тигераза® (Дорназа альфа) по результатам многоцентровой научной программы постмаркетингового применения препарата. *Педиатрия им. Г.Н.Сперанского*. 2021; 100 (3): 218–226. Доступно на: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=382§ion=6227&ysclid=m8d5n-28trz295951755>
41. Шадрина В.В., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю. и др. Результаты проспективного открытого наблюдательного исследования применения препарата дорназа альфа в составе комплексной терапии пациентов с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 206–217. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-206-217.
42. Шадрина В.В., Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю. и др. Переносимость первой дозы ингаляционного маннитала у детей с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 515–521. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-515-521.
43. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Тришина С.В. и др. Изучение эффективности, безопасности и оценка удовлетворенности

- ингаляционной терапией препаратом Тобрамицин-Гобби при синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 197–206. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-197-206.
44. Поляков Д.П., Дайхес Н.А., Юнусов А.С. и др. Риносинусохирургия у детей с муковисцидозом. *Голова и шея*. 2021; 9 (1): 35–44. Доступно на: <https://hnj.science/wp-content/uploads/2021/09/Rhinossinusosurgery-in-children-with-cystic-fibrosis.pdf>
 45. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Будзинский Р.М. Фульминантная форма псевдомембранозного колита у ребенка с муковисцидозом. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2023; 1 (2): 40–52. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-40-52.
 46. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К. и др. Влияние специализированного энтерального питания, обогащенного пробиотиками, на нутритивный статус и микробиоценоз кишечника у детей с муковисцидозом. *Вопросы детской диетологии*. 2024; 22 (3): 20–28. DOI: 10.20953/1727-5784-2024-3-20-28.
 47. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Тлиф А.И., Басова А.В. Опыт коррекции ферментной терапии у детей с муковисцидозом с использованием компьютерных систем и средств сетевой коммуникации. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2023; 1 (2): 116–124. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-116-124.
 48. Максимычева Т.Ю., Крысанов И.С., Куркин Д.В. и др. Энтеральные смеси для нутритивной поддержки больных с муковисцидозом. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2024; 2 (1): 208–215. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-2-1-208-215.
 49. Кондратьева Е.И., Тлиф А.И., Воронкова А.Ю. и др. Характеристика пациентов с муковисцидозом с сахарным диабетом в детском возрасте по данным регистра пациентов с муковисцидозом Российской Федерации 2021 года. *Сахарный диабет*. 2023; 26 (5): 418–426. DOI: 10.14341/DM13064.
 50. Тлиф А.И., Воронкова А.Ю., Кураева Т.Л., Кондратьева Е.И. Показатели углеводного обмена у пациентов школьного возраста с муковисцидозом. *Вопросы детской диетологии*. 2024; 22 (6): 16–24. DOI: 10.20953/1727-5784-2024-6-16-24.
 51. Тлиф А.И., Воронкова А.Ю., Одинаева Н.Д. и др. Влияние таргетной терапии на течение муковисцидоз-зависимого сахарного диабета у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2024; 19 (6): 129–136. Доступно на: <https://www.phdynasty.ru/upload/medialibrary/a12/3yl3pnafwbevdz4jmbcyqvwdawt2.pdf>
 52. Kondratyeva E.I., Zakharova I.N., Ilyenkova N.A. et al. Vitamin D status in Russian children and adolescents: contribution of genetic and exogenous factors. *Front. Pediatr.* 2020; 8: 583206. DOI: 10.3389/fped.2020.583206
 53. Жекайте Е.К., Климов Л.Я., Долбня С.В. и др. Активность антимикробных пептидов у детей с муковисцидозом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020; 15 (2): 195–200. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15047.
 54. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова И.Н. и др. Оценка обеспеченности витамином D детей Москвы и Московской области. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66 (2): 78–84. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-78-84.
 55. Жекайте Е.К., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю. и др. Диагностика и профилактика остеопороза у детей с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 289–294. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-289-294.
 56. Жекайте Е.К., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В. и др. Снижение минеральной плотности кости у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2023; 18 (1): 111–123. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-111-123.
 57. Кондратьева Е.И., Ильенкова Н.А., Чикунов В.В. и др. Состояние здоровья пациентов с циррозом печени при муковисцидозе и после трансплантации. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17 (3): 65–73. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-65-73.
 58. Бурмистров Е.М., Краснослободцев К.Г., Аветисян Л.Р. и др. Смешанные бактериально-вирусные инфекции легких у пациентов с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 488–496. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-488-496.
 59. Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Жуховицкий В.Г. и др. Микробиологический мониторинг хронической инфекции легких, вызванной *Achromobacter* spp., у пациентов с муковисцидозом. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17 (3): 26–32. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-26-32.
 60. Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. и др. Эпидемиологический надзор за хроническими инфекциями легких, вызванными бактериями *Burkholderia cepacia* complex, бактериями рода *Achromobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* и метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus*, у больных муковисцидозом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020; 19 (1): 14–23. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-14-23.
 61. Аветисян Л.Р., Медведева О.С., Чернуха М.Ю. и др. Эпидемиологические и микробиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной *Staphylococcus aureus*. *Педиатрия*. 2020; 99 (2): 102–111. Доступно на: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=375§ion=5848&ysclid=m8e6g6q05147429125>
 62. Тронза Т.В., Воронкова А.Ю., Федотова Н.Я. и др. Частота выделения и чувствительность изолятов *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* из нижних дыхательных путей к антимикробным препаратам у детей с муковисцидозом. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2023; (1): 62–68. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-1-62-68.
 63. Новоселова О.Г., Кондратьева Е.И., Петрова Н.В. и др. Влияние полиморфизма генов первой и второй фазы биотрансформации ксенобиотиков и генов, участвующих в метаболизме глутатиона, на тяжесть течения муковисцидоза и риск развития нежелательных побочных реакций на антибактериальную терапию. *Медицинская генетика*. 2020; 19 (10): 64–65. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.10.64-65.
 64. Кондакова Ю.А., Воронкова А.Ю., Зырянов С.К., Бондарева И.Б. Фармакокинетика антибактериальных препаратов при муковисцидозе в детском возрасте. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; (2): 5–13. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-5-13.
 65. Дронов И.А., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю. и др. Возрастные особенности фармакотерапии препаратами амоксицилина у детей, больных муковисцидозом. *Педиатрия*. 2019; 98 (4): 179–188. Доступно на: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=371§ion=5629&ysclid=m8e6uq2b2m364245380>
 66. Кондратьева Е.И., Кондакова Ю.А., Зырянов С.К. и др. Возрастные особенности фармакокинетики ципрофлоксацина у детей, больных муковисцидозом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21 (Прил. 1): 37. Доступно на: <https://drive.google.com/file/d/1f7xMEfiU-en4INTwOmSI7seagrDGeTp/view>
 67. Новоселова О.Г., Кондратьева Е.И., Петрова Н.В. и др. Влияние полиморфизма генов первой и второй фазы биотрансформации ксенобиотиков и генов, участвующих в метаболизме глутатиона, на тяжесть течения муковисцидоза и риск развития нежелательных побочных реакций на антибактериальную терапию. *Медицинская генетика*. 2020; 19 (10): 64–65. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.10.64-65.
 68. Скачкова Т.С., Князева Е.В., Головешкина Е.Н. и др. Количественное определение ДНК *Pseudomonas aeruginosa* в отделяемом слизистой оболочки ротоглотки у больных муковисцидозом с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. В кн.: Материалы научно-практических конференций в рамках VIII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2022): сборник тезисов. М.; 2022. Доступно на: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=bmpyjr&ysclid=m8e8f8pp1j481845960>
 69. Скачкова Т.С., Князева Е.В., Головешкина Е.Н. и др. Распространенность генетических детерминант антибиотикорезистентности, имеющих особое эпидемиологическое значение, в микробиоте мазков со слизистой оболочки ротоглотки больных муковисцидозом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2023; 22 (4): 44–48. DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-4-44-48.
 70. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
 71. Киян Т.А., Смирнихина С.А., Демченко А.Г. и др. Новая компьютерная программа автоматизированного анализа движения цилиарного эпителия респираторного тракта для диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 184–193. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-184-193.
 72. Николаева Е.Д., Овсянников Д.Ю., Стрельникова В.А. и др. Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией.

Пульмонология. 2023; 33 (2): 198–209. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209.

73. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А. и др. Сравнительная характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией с наличием или без синдрома Картагенера. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 194–205. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-194-205.
74. Raidt J.H., Riepenhausen S., Pennekamp P. Analyses of 1236 genotyped primary ciliary dyskinesia individuals identify regional clusters of distinct DNA variants and significant genotype-phenotype correlations. *Eur. Respir. J.* 2024; 64 (2): 2301769. DOI: 10.1183/13993003.01769-2023.
75. Lucas J.S., Davis S.D., Omran H., Shoemark A. Primary ciliary dyskinesia in the genomics age. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (2): 202–216. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30374-1.
76. Кондратьева Е.И., Киян Т.А., Попова В.М., Брагина Е.Е. Клинический случай первичной цилиарной дискинезии у ребенка до года с впервые описанным патогенным генетическим вариантом гена DNAH5. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2023; 1 (1): 78–87. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-1-1-78-87.
77. Kyian T., Borovikov A., Anisimova I. et al. Expanding the genotypic and phenotypic spectrum of OFD1-related conditions: three more cases. *Genes (Basel)*. 2024; 15 (12): 1633. DOI: 10.3390/genes15121633.
78. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мизерницкий Ю.Л. Классификация первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 731–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738.
10. Kondratyeva E.I., Melyanovskaya Yu.L., Petrova N.V. et al. [Clinical and genetic characteristics of patients with cystic fibrosis and functional assessment of the chloride channel with the newly described pathogenic variant D579Y (C.1735G>T)]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2020; 15 (2): 166–169. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15040 (in Russian).
11. Kondratyeva E., Efremova A., Melyanovskaya Y. et al. Clinical and genetic characterization of patients with cystic fibrosis and functional assessment of the chloride channel with the pathogenic variant c.831G>A (p.Trp277*), described for the first time. *Gene*. 2020; 761: 145023. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145023.
12. Kondratyeva E.I., Krasnova M.G., Melyanovskaya Yu.L. et al. [Study of a rare variant of the CFTR gene c.1329_1350del in a homozygous state in a child with cystic fibrosis using functional tests]. *Meditsinskaya genetika*. 2024; 23 (1): 60–68. DOI: 10.25557/2073-7998.2024.01.60-68 (in Russian).
13. Melyanovskaya Yu.L., Kondratyeva E.I. [The first described pathogenic variant c.2617G>T of the CFTR gene]. *Arkhiv pediatrii i detskoy khirurgii*. 2024; 2 (1): 142–147. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-2-1-142-147 (in Russian).
14. Kondratyeva E., Melyanovskaya Y., Efremova A. et al. Clinical and genetic characteristics of a patient with cystic fibrosis with a complex allele [E217G; G509D] and functional evaluation of the CFTR channel. *Genes*. 2023; 14: 1705. DOI: 10.3390/genes14091705.
15. Kondratyeva E., Bulatenko N., Melyanovskaya Y. et al. Personalized selection of a CFTR modulator for a patient with a complex allele [L467F; F508del]. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022; 44: 5126–5138. DOI: 10.3390/cimb44100349.
16. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Sherman V.D. et al. [A clinical case of cystic fibrosis patient with pathogenic N1303K genotype variant with assessment of the CFTR channel function by intestinal current measurement and forskolin-induced swelling in rectal organoids]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2021; 49 (3): 219–225. DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-019 (in Russian).
17. Kondratyeva E.I., Melyanovskaya Yu.L., Efremova A.S. et al. [Experience in using methods for assessing the functionality of the CFTR anion channel in patients with established and presumptive diagnosis of cystic fibrosis]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; 116 (2): 60–69. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-60-69 (in Russian).
18. Shadrina V.V., Melyanovskaya Yu.L., Furman E.G. [Phenotypic manifestations of the CFTR gene variant c.3140-16T>A (3272-16T>A) in a homozygous state in a child with cystic fibrosis]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17 (3): 109–112. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-109-112 (in Russian).
19. Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Efremova A.S. et al. [Health status of twins with the F508del/R334W genotype in cystic fibrosis and the possibilities of targeted therapy]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17 (3): 74–82. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-74-82 (in Russian).
20. Voronkova A.Yu., Bulatenko N.V., Melyanovskaya Yu.L. et al. [Selection of CFTR modulators for children – carriers of the W1282R genetic variant]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17 (3): 83–91. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-83-91 (in Russian).
21. Melyanovskaya Yu.L., Krasovskiy S.A., Efremova A.S. et al. [The course of the disease with an assessment of the chloride channel function and the selection of targeted therapy in vitro in an adult patient with cystic fibrosis with the 2184insA/L138ins genotype]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2020; 15 (2): 170–174. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15041 (in Russian).
22. Kondratyeva E., Efremova A., Melyanovskaya Y. et al. Evaluation of the complex p.[Leu467Phe;Phe508del] CFTR allele in the intestinal organoids model: implications for therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (18): 10377. DOI: 10.3390/ijms231810377.
23. Kondratyeva E., Bukharova T., Efremova A. et al. Health characteristics of patients with cystic fibrosis whose genotype includes a variant of the nucleotide sequence c.3140-16T>A and functional analysis of this variant. *Genes (Basel)*. 2021; 12 (6): 837. DOI: 10.3390/genes12060837.
24. Krasnova M.G., Mokrousova D.O., Efremova A.S. et al. [Functional activity of the CFTR channel in a patient with the [L467F;F508del]/W1310X genotype]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 264–270. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-264-270 (in Russian).
25. Efremova Y., Melyanovskaya Y., Krasnova M. et al. Estimation of chloride channel residual function and assessment of targeted drugs

Поступила: 01.03.25
Принята к печати: 12.03.25

References

1. Kutsev S.I., Kondratyeva E.I. [30 years of Research and Clinical Department of Cystic Fibrosis of the Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 367–374. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1317> (in Russian).
2. Kondratyeva E., Melyanovskaya Y., Sherman V. et al. Study of the genetic and molecular epidemiology of cystic fibrosis based on the patient registry for planning targeted therapy in Russian Federation. *Front. Genet.* 2024; 15: 1383033. DOI: 10.3389/fgene.2024.1383033.
3. Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A. et al., eds. [Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2020]. Moscow: Medpraktika-M; 2022. Available at: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf (in Russian).
4. Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu. et al. (eds.). [Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2021]. St. Petersburg: Blagotvoritel'nyy fond "Ostrova"; 2023. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf (in Russian).
5. Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu. et al. (eds.). [Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2022]. Moscow: Medpraktika-M; 2024. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_Registre_2022.pdf (in Russian).
6. ECFSPR Annual Data Report 2020. Orenti A., Zolin A., Jung A. et al. ECFSPR patient registry. European Cystic Fibrosis Society: Denmark, Karup; 2022. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_website.pdf
7. Voronkova A.Yu., Melyanovskaya Yu.L., Petrova N.V. et al. [Clinical and genetic characteristics of rare pathogenic variants in the CFTR gene in Russian patients with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 148–158. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-148-158 (in Russian).
8. Efremova A.S., Melyanovskaya Yu.L., Bulatenko N.V. et al. [Description of rare alleles of the CFTR gene in cystic fibrosis using functional tests and the forskolin test on rectal organoids]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 178–188. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-178-188 (in Russian).
9. Kondratyeva E.I., Melyanovskaya Yu.L., Efremova A.S. et al. [Clinical and genetic features of cystic fibrosis patients with novel pathogenic variant CFTR c.1083G>A (p.Trp361*) and functional assessment of the activity of the chloride channel]. *Meditsinskaya genetika*. 2019; 18 (9): 9–18. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.09.9-18 (in Russian).

- efficiency in the presence of a complex allele [L467F; F508del] in the *CFTR* gene. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (19): 10424. DOI: 10.3390/ijms251910424.
26. Efremova A., Kashirskaya N., Krasovskiy S. et al. Comprehensive assessment of *CFTR* modulators' therapeutic efficiency for N1303K variant. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (5): 2770. DOI: 10.3390/ijms25052770.
27. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Vasilyeva T.A. et al. High frequency of complex *CFTR* alleles associated with c.1521_1523delCTT (F508del) in Russian cystic fibrosis patients. *BMC Genomics*. 2022; 23 (1): 252. DOI: 10.1186/s12864-022-08466-z.
28. Melyanovskaya Yu.L. [Molecular epidemiology of cystic fibrosis in the Russian Federation and a comprehensive assessment of the pathogenic role of *CFTR* gene variants based on the study of the function of epithelial ion channels (ENAC, *CFTR*, CACCS)]: Diss. Moscow; 2023 (in Russian).
29. Kass R.S. The channelopathies: novel insights into molecular and genetic mechanisms of human disease. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (8): 1986–1989. DOI: 10.1172/JCI26011.
30. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/372_2 (in Russian).
31. The Union of Pediatricians of Russia [Targeted therapy of cystic fibrosis (mucoviscidosis): Methodological guidelines]. 2023. Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Tapzernaya_terapiya_MB_metrodekom_2023_compressed.pdf (in Russian).
32. Kondratyeva E., Melyanovskaya Y., Bulatenko N. et al. Clinical and functional characteristics of the E92K *CFTR* Gene variant in the Russian and Turkish population of people with cystic fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (7): 6351. DOI: 10.3390/ijms24076351.
33. Efremova A.S., Sherman V.D., Melyanovskaya Yu.L. et al. [Study of *CFTR* channel functional activity in a patient with cystic fibrosis and E92K/4428insGA genotype]. *Voprosy detskoy dietologii*. 2022; 20 (5): 72–79. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-5-72-79 (in Russian).
34. Krasnova M.G., Melyanovskaya Yu.L., Krasovskiy S.A. et al. [Description of the clinical picture and assessment of the functional activity of the *CFTR* channel in a patient with a complex allele [S466X; R1070Q]]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 233–242. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-233-242 (in Russian).
35. Kondratyeva E.I., Amelina E.L., Chernukha M.Yu. et al. [Review of clinical guidelines "Cystic fibrosis", 2020]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146 (in Russian).
36. Furman E.G., Shadrina V.V., Maksimychева T.Yu. et al. [Cost of therapy for patients with cystic fibrosis in different age groups, taking into account respiratory tract infection and complications]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 238–249. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-238-249 (in Russian).
37. 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).
38. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Pasnova E.V. et al. [Efficacy and safety of triple therapy (elecafor/tezacafor/ivacafor) in children with cystic fibrosis: 12-month follow-up]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 218–224. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224 (in Russian).
39. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Sherman V.D. et al. [First results of treatment with two *CFTR*-modulators for cystic fibrosis in childhood]. *Pediatriya imeni G.N.Speranskogo*. 2022; 101 (3): 98–105. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-98-105 (in Russian).
40. Kondratyeva E.I., Shadrina V.V., Furman E.G. et al. [Estimation of possibility of application of Tigerase® (Dornase alfa) drug on the results of a multicenter scientific program of post marketing use of the drug]. *Pediatriya imeni G.N.Speranskogo*. 2021; 100 (3): 218–226. Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=382§ion=6227&ysclid=m8d5n28trz295951755> (in Russian).
41. Shadrina V.V., Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu. et al. [Results of a prospective open observational study of the use of dornase alfa as part of combination therapy in patients with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 206–217. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-206-217 (in Russian).
42. Shadrina V.V., Zhekaite E.K., Voronkova A.Yu. et al. [Tolerability of the first dose of inhaled mannitol in children with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 515–521. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-515-521 (in Russian).
43. Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Trishina S.V. et al. [Study of efficacy, safety, and patient satisfaction with inhaled tobramycin (Tobramycin-Gobbi) in children with cystic fibrosis and pseudomonas infection]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 197–206. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-197-206 (in Russian).
44. Polyakov D.P., Daykhes N.A., Yunusov A.S. et al. [Rhinosinus surgery in children with cystic fibrosis]. *Golova i sheya*. 2021; 9 (1): 35–44. Available at: <https://hnj.science/wp-content/uploads/2021/09/Rhinosinusosurgery-in-children-with-cystic-fibrosis.pdf> (in Russian).
45. Maksimychева T.Yu., Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Budzinsky R.M. [The fulminant form of pseudomembranous colitis in a child with cystic fibrosis]. *Arkhiv pediatrii i detskoy khirurgii*. 2023; 1 (2): 40–52. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-40-52 (in Russian).
46. Maksimychева T.Yu., Kondratyeva E.I., Zhekaite E.K. et al. [Effect of specialized enteral nutrition enriched with probiotics on the nutritional status and intestinal microbiocenosis in children with cystic fibrosis]. *Voprosy detskoy dietologii*. 2024; 22 (3): 20–28. DOI: 10.20953/1727-5784-2024-3-20-28 (in Russian).
47. Maksimychева T.Yu., Kondratyeva E.I., Tlif A.I., Basova A.V. [Experience of correction of enzyme therapy in children with cystic fibrosis using computer systems and network communication tools]. *Arkhiv pediatrii i detskoy khirurgii*. 2023; 1 (2): 116–124. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-116-124 (in Russian).
48. Maksimychева T.Yu., Krysanov I.S., Kurkin D.V. et al. [Enteral formulas for nutritional support of patients with cystic fibrosis]. *Arkhiv pediatrii i detskoy khirurgii*. 2024; 2 (1): 208–215. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-2-1-208-215 (in Russian).
49. Kondratyeva E.I., Tlif A.I., Voronkova A.Yu. et al. [Characteristics of patients with cystic fibrosis-dependent diabetes mellitus in childhood according to the 2021 registry of patients with cystic fibrosis of the Russian Federation]. *Sakharnyy diabet*. 2023; 26 (5): 418–426. DOI: 10.14341/DM13064 (in Russian).
50. Tlif A.I., Voronkova A.Yu., Kuraeva T.L., Kondratyeva E.I. [Indices of carbohydrate metabolism in school-aged children with cystic fibrosis]. *Voprosy detskoy dietologii*. 2024; 22 (6): 16–24. DOI: 10.20953/1727-5784-2024-6-16-24 (in Russian).
51. Tlif A.I., Voronkova A.Yu., Odinaeva N.D. et al. [Effect of targeted therapy on the course of cystic fibrosis-related diabetes mellitus in children]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2024; 19 (6): 129–136. Available at: <https://www.phdynasty.ru/upload/medialibrary/a12/3yl3pnafwbevzdc4jm6cyqvwdaewt2.pdf> (in Russian).
52. Kondratyeva E.I., Zakharova I.N., Ilyenkova N.A. et al. Vitamin D status in Russian children and adolescents: contribution of genetic and exogenous factors. *Front. Pediatr.* 2020; 8: 583206. DOI: 10.3389/fped.2020.583206.
53. Zhekaite E.K., Klimov L.Ya., Dolbnya S.V. et al. [Activity of the antimicrobial peptide in children with cystic fibrosis]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2020; 15 (2): 195–200. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15047 (in Russian).
54. Kondratyeva E.I., Loshkova E.V., Zakharova I.N. et al. [Assessment of vitamin D status of children in Moscow and the Moscow region]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2021; 66 (2): 78–84. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-78-84 (in Russian).
55. Zhekaite E.K., Odinaeva N.D., Voronkova A.Yu. et al. [Diagnosis and prevention of osteoporosis in children with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 289–294. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-289-294 (in Russian).
56. Zhekaite E.K., Kondratyeva E.I., Loshkova E.V. et al. [Decline in bone mineral density in children]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2023; 18 (1): 111–123. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-111-123 (in Russian).
57. Kondratyeva E.I., Ilyenkova N.A., Chikunov V.V. et al. [Health status of cystic fibrosis patients with liver cirrhosis and after liver transplantation]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17 (3): 65–73. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-65-73 (in Russian).
58. Burmistrov E.M., Krasnoslobodtsev K.G., Avetisyan L.R. et al. [Mixed bacterial-viral lung infections in patients with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 488–496. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-488-496 (in Russian).
59. Avetisyan L.R., Chernukha M.Yu., Zhukhovitsky V.G. et al. [Microbiological monitoring of chronic lung infection caused by *Achromobacter* spp. in patients with cystic fibrosis]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17 (3): 26–32. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-26-32 (in Russian).

60. Avetisyan L.R., Shaginyan I.A., Chernukha M.Yu. et al. [Directions of epidemiological surveillance of chronic lung infections caused by *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2020; 19 (1): 14–23. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-14-23 (in Russian).
61. Avetisyan L.R., Chernukha O.S., Shaginyan I.A. et al. [Epidemiological and microbiological features of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by *Staphylococcus aureus*]. *Pediatrics*. 2020; 99 (2): 102–111. Available at: <https://pediatricsjournal.ru/archive?show=375§ion=5848&ysclid=m8e6g6q05147429125> (in Russian).
62. Tronza T.V., Voronkova A.Yu., Fedotova N.Ya. et al. [Frequency of isolation and sensitivity of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the lower respiratory tract in children with cystic fibrosis]. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2023; (1): 62–68. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-1-62-68 (in Russian).
63. Novoselova O.G., Kondratyeva E.I., Petrova N.V. et al. [The influence of polymorphism of genes of the first and second phase of xenobiotic biotransformation and genes involved in glutathione metabolism on the severity of cystic fibrosis and the risk of developing adverse reactions to antibacterial therapy]. *Meditsinskaya genetika*. 2020; 19 (10): 64–65. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.10.64-65 (in Russian).
64. Kondakova Yu.A., Voronkova A.Yu., Zyryanov S.K., Bondareva I.B. [Pharmacokinetics of anti-bacterial preparations in cystic fibrosis in children]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; (2): 5–13. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-5-13 (in Russian).
65. Dronov I.A., Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu. et al. [Age peculiarities of pharmacotherapy with amoxicillin preparations in children with cystic fibrosis]. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 179–188. Available at: <https://pediatricsjournal.ru/archive?show=371§ion=5629&ysclid=m8e6uq2b2m364245380> (in Russian).
66. Kondratyeva E.I., Kondakova Yu.A., Zyryanov S.K. et al. [Age-related features of ciprofloxacin pharmacokinetics in children with cystic fibrosis]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2019; 21 (Suppl. 1): 37. Available at: <https://drive.google.com/file/d/1f7xMEfiU-en4INTwOmSI7se-agrDGe7p/view> (in Russian).
67. Novoselova O.G., Kondratyeva E.I., Petrova N.V. et al. [Association of polymorphic variants of xenobiotic biotransformation genes and glutathione metabolizing genes with clinical course of cystic fibrosis, antimicrobial therapy efficacy and adverse reactions]. *Meditsinskaya genetika*. 2020; 19 (10): 64–65. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.10.64-65 (in Russian).
68. Skachkova T.S., Knyazeva E.V., Goloveshkina E.N. et al. [Quantitative determination of *Pseudomonas aeruginosa* DNA in the secretions of the oropharyngeal mucosa of patients with cystic fibrosis using real-time polymerase chain reaction]. In: [Proceedings of scientific and practical conferences within the framework of the VIII Russian congress of laboratory medicine (RCLM 2022): abstracts]. Moscow; 2022. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=bmpyjr&ysclid=m8e8f8pp1j481845960> (in Russian).
69. Skachkova T.S., Knyazeva E.V., Goloveshkina E.N. et al. [The prevalence of genetic determinants of antibiotic resistance, which are of particular epidemiological consequences, in the microbiota of the oropharyngeal swabs in patients with cystic fibrosis]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2023; 22 (4): 44–48. DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-4-44-48 (in Russian).
70. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitsky Yu.L. et al. [Primary ciliary dyskinesia: review of the 2022 draft clinical guidelines]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538 (in Russian).
71. Kiyan T.A., Smirnikhina S.A., Demchenko A.G. et al. [A new software for automated analysis of respiratory tract ciliary epithelium movement for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 184–193. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-184-193 (in Russian).
72. Nikolaeva E.D., Ovsyannikov D.Yu., Strelnikova V.A. et al. [Characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 198–209. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209 (in Russian).
73. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kiyan T.A. et al. [Comparative characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia with or without Kartagener syndrome]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 194–205. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-194-205 (in Russian).
74. Raidt J.H., Riepenhausen S., Pennekamp P. Analyses of 1236 genotyped primary ciliary dyskinesia individuals identify regional clusters of distinct DNA variants and significant genotype-phenotype correlations. *Eur. Respir. J.* 2024; 64 (2): 2301769. DOI: 10.1183/13993003.01769-2023.
75. Lucas J.S., Davis S.D., Omran H., Shoemark A. Primary ciliary dyskinesia in the genomics age. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (2): 202–216. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30374-1.
76. Kondratyeva E.I., Kiyan T.A., Popova V.M., Bragina E.E. [A clinical case of primary ciliary dyskinesia in a child under one year old with a pathogenic genetic variant of the DNAH5 gene described for the first time]. *Arkhiv pediatrii i detskoy khirurgii*. 2023; 1 (1): 78–87. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-1-1-78-87 (in Russian).
77. Kyian T., Borovikov A., Anisimova I. et al. Expanding the genotypic and phenotypic spectrum of OFD1-related conditions: three more cases. *Genes (Basel)*. 2024; 15 (12): 1633. DOI: 10.3390/genes15121633.
78. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kiyan T.A., Mizernitsky Yu.L. [Classification of primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 731–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738 (in Russian).

Received: March 01, 2025

Accepted for publication: March 12, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заместитель директора Центра муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-код: 9535-9331; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783–2021)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Diseases of the Respiratory System, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-code: 9535-9331; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783–2021)

orcid.org/0000-0001-6395-0407; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783–2021)

Кутев Сергей Иванович — д. м. н., академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель Этического комитета Минздрава России, президент Ассоциации медицинских генетиков; тел.: (495) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (SPIN-код: 5544-8742; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Chief Freelance Specialist in Medical Genetics, Ministry of Health of the Russian Federation, Chairman of the Ethics Committee, Ministry of Health of the Russian Federation, President of the Association of Medical Geneticists; tel.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (SPIN-code: 5544-8742; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — идея статьи, существенный вклад в анализ и описание данных, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи

Куцев С.И. — концепция и дизайн исследования, формализация задачи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи. Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Kondratyeva E.I. — idea of the article, significant contribution to the analysis and description of the data, editing the text, approval of the final version of the manuscript

Kutsev S.I. — concept and design of the study, formalization of the task, a significant (important) edit to increase the scientific value of the article, approval of the final version of the manuscript.

Both authors made substantial contributions to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.