

Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014)

С.А.Красовский¹, Н.Ю.Каширская², А.В.Черняк¹, Е.Л.Амелина¹, Н.В.Петрова², А.В.Поляков², Е.И.Кондратьева², А.Ю.Воронкова², М.В.Усачева¹, Т.А.Адян², А.А.Степанова², И.Л.Алимова³, И.К.Ашерова⁴, Г.В.Байкова⁵, А.В.Басилая⁶, Е.В.Бойцова⁷, А.В.Борисов⁸, В.Ю.Брисин⁹, Е.А.Васильева¹⁰, Т.Г.Васильева¹¹, Э.В.Водовозова¹², С.В.Воронин¹¹, И.Н.Гаймоленко¹³, О.И.Голубцова¹⁴, Ю.В.Горина¹⁵, Л.П.Назаренко¹⁶, О.Н.Одиноква¹⁶, Т.Е.Гембицкая⁷, В.С.Никонова², А.А.Дьячкова¹⁷, Д.Ф.Сергиенко¹⁸, Е.А.Енина¹⁹, М.В.Ерзутова²⁰, Ю.С.Зинченко²¹, О.Г.Зоненко²², Д.М.Иванова⁷, Н.А.Ильenkova²³, Д.В.Кадырова²⁴

- 1 – ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;
- 2 – ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;
- 3 – ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России: 214019, Смоленск, ул. Маршала Конева, 30В;
- 4 – ГУЗ Ярославской области «Детская клиническая больница № 1»: 150003 Ярославль, пр. Ленина, 12 / 76;
- 5 – ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Башкортостан: 405106, Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98;
- 6 – ГУЗ Тульской области «Тульская областная клиническая больница»: 300000, Тула, ул. Яблочкова, 1А;
- 7 – ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России: 197089, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;
- 8 – ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д.Середавина» Минздрава Самарской области: 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159;
- 9 – ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края: 350000, Краснодар, Площадь Победы, 1;
- 10 – ГБУЗ Самарской области «Самарская городская детская клиническая больница № 1 имени Н.Н.Ивановой»: 443079 Самара, проспект Карла Маркса, 165А;
- 11 – ГАУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи»: 690091, Владивосток, ул. Уборевича, 30 / 37;
- 12 – ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310;
- 13 – ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России: 672090, Чита, ул. Горького, 39А;
- 14 – БУ Чувашской Республики «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики: 428020, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Гладкова, 27;
- 15 – ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1;
- 16 – ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинской генетики» Сибирского отделения РАН: 634050, Томск, ул. Московский тракт, 3;
- 17 – ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева» Минобрнауки России: 430005, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, 68;
- 18 – ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России: 414000, Астрахань, Бакинская, 121;
- 19 – ГБУЗ Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница»: 355029, Ставрополь, ул. Семашко, 3;
- 20 – ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России: 603155, Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 18;
- 21 – ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4;
- 22 – ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 23 – ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;
- 24 – Консультативная поликлиника № 1 ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»: 420138, Казань, Оренбургский тракт, 140

Резюме

Генетическому разнообразию больных муковисцидозом (МВ) в России посвящены единичные работы на ограниченной выборке больных. *Цель.* Выявление особенностей генетического профиля больных МВ в России по данным Национального регистра (2014). *Материалы и методы.* Данные пациентов с МВ ($n = 2\ 131$) из 74 регионов России, включенные в Национальный регистр больных МВ (2014). *Результаты.* Генетическое обследование проведено у 89,0 % больных, суммарная аллельная частота выявленных мутаций составила 81,2 %. Выявлено 122 мутации, которые сформировали 173 различных генотипа, среди которых доля «мягких» генотипов составила 23,0 %. Аллельная частота самых распространенных мутаций представлена в порядке убывания: F508del – 51,53 %, CFTRdele2,3 – 5,93 %, E92K – 2,62 %, 3849+10kbC>T – 2,14 %, 2184insA – 1,80 %, W1282X – 1,80 %, 2143delT – 1,69 %, N1303K – 1,43 %, G542X – 1,16 %, 1677delTA – 0,98 %, L138ins – 0,95 %, R334W – 0,85 %, 394delTT – 0,85 %, 3821delT – 0,42 %, 2789+5G>A – 0,37 %, S466X – 0,37 %, S1196X – 0,37 %, 3272-16T>A – 0,34 %, W1282R – 0,29 %, 3944delGT – 0,21 %. Выявлено, что особенностями распределения мутаций *CFTR* среди российских больных МВ являются меньшая частота доминирующих в мире мутаций, таких как F508del, G542X, N1303K, единичная встречаемость мутаций G551D, 1717-1G>A, 2183AA>G и наоборот – более высокая частота мутаций, являющихся относительно редкими в западноевропейских странах: CFTRdele2,3, E92K, 2184insA, 2143delT, 1677delTA, L138ins. Другой особенностью является более высокая встречаемость «мягких» мутаций в России по сравнению со странами Европы. Выявлено, что доля «мягких» мутаций в популяции больных МВ на протяжении последних лет увеличивается. *Заключение.* При формировании населения России особенности генетического профиля российских больных МВ определяются славянскими, тюркскими и финно-угорскими влияниями. *Ключевые слова:* муковисцидоз, регистр, генетика, мутации муковисцидоза, *CFTR*, Российская Федерация.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-133-151

Genetic characterization of cystic fibrosis patients in Russian Federation according to the National Register, 2014

S.A.Krasovskiy¹, N.Yu.Kashirskaya², A.V.Chernyak¹, E.L.Amelina¹, N.V.Petrova², A.V.Polyakov², E.I.Kondrat'eva², A.Yu.Voronkova², M.V.Usacheva¹, T.A.Adyan², A.A.Stepanova², I.L.Alimova³, I.K.Asherova⁴, G.V.Baykova⁵, A.V.Basilaya⁶, E.V.Boytsova⁷, A.V.Borisov⁸, V.Yu.Brisin⁹, E.A.Vasil'eva¹⁰, T.G.Vasil'eva¹¹, E.V.Vodovozova¹², S.V.Voronin¹¹, I.N.Gaymolenko¹³, O.I.Golubtsova¹⁴, Yu.V.Gorinova¹⁵, L.P.Nazarenko¹⁶, O.N.Odinokova¹⁶, T.E.Gembitskaya⁷, V.S.Nikonova², A.A.D'yachkova¹⁷, D.F.Sergienko¹⁸, E.A.Enina¹⁹, M.V.Erzutova²⁰, Yu.S.Zinchenko²¹, O.G.Zonenko²², D.M.Ivanova⁷, N.A.II'enkova²³, D.V.Kadyrova²⁴

- 1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia;
- 2 – Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science: 1, Moskvorech'e str., Moscow, 1115478, Russia;
- 3 – Smolensk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 30V, Marshala Koneva str., Smolensk, 214019, Russia;
- 4 – Pediatric State Clinical Hospital No.1: 12/76, Lenina av., Yaroslavl', 150003, Russia;
- 5 – Republic State Pediatric Clinical Hospital: 98, Stepana Kuykina str., Ufa, 405106, the Republic of Bashkortostan;
- 6 – Tula State Regional Clinical Hospital: 1a, Yablochkova str., Tula, 300000, Russia;
- 7 – Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 12, Rentgena str., Saint-Petersburg, 197022, Russia;
- 8 – V.D.Seredavin Samara State Regional Clinical Hospital: 159, Tashkentskaya str., Samara, 443095, Russia;
- 9 – State Pediatric Territorial Clinical Hospital, Healthcare Ministry of the Krasnodar krai: 1, Pobedy sq., Krasnodar, 350000, Russia;
- 10 – N.N. Ivanova Samara State City Pediatric Clinical Hospital No.1: 165A, Karla Marksa av., Samara, 443079, Russia;
- 11 – Territorial State Clinical Center of Tertiary Medical Care: 30/37, Ubovichka str., Vladivostok, 690091, Russia;
- 12 – Stavropol' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 310, Mira str., Stavropol', 355017, Russia;
- 13 – Chita State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: 39A, Gor'kogo str., Chita, 672090, Russia;
- 14 – Republic Pediatric Clinical Hospital, Ministry of Health and Social Development of Chuvashiya: 27, Gladkova str., Cheboksary, 428020, the Republic of Chuvashiya;
- 15 – Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia: 2, build.1, Lomonosovskiy av., Moscow, 119991, Russia;
- 16 – Federal Research Institute of Medical Genetics, Siberian Department of Russian Science Academy: 3, Moskovskiy tract, Tomsk, 634050, Russia;
- 17 – N.P.Ogarev National Research Mordovian State University: 68, Bol'shevistskaja str., Saransk, 430005, the Republic of Mordoviya;
- 18 – Astrakhan' State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: 121, Bakinskaya str., Astrakhan', 414000, Russia;
- 19 – State Pediatric Territorial Clinical Hospital of Stavropol' krai: 3, Semashko str., Stavropol', 355029, Russia;
- 20 – Privolzhskiy Federal Medical Research Center, Healthcare Ministry of Russia: 18, Verkhne-Volzhsкая embankment, Nizhniy Novgorod, 603155, Russia;
- 21 – Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia: 2 – 4, Ligovskiy av., Saint-Petersburg, 191036, Russia;
- 22 – N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia;
- 23 – V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia;
- 24 – State Republic Pediatric Clinical Hospital, Healthcare Ministry of the Republic of Tatarstan; Outpatient Counseling No.1: 140, Orenburgskiy tract, Kazan', 420138, the Republic of Tatarstan

Summary

The aim of this study was to investigate genetic features of patients with cystic fibrosis (CF) according to the National Register findings in Russia. *Methods.* The study involved 2,131 CF patients living in 74 regions of Russia who were included in the National Register of CF patients in 2014. *Results.* Genetic testing was performed in 89% of patients. The total mutant allele frequency was 81.2%. One hundred and twenty two mutations were found which comprised 173 genotypes; «mild» mutations took 23%. The most common mutant allele frequencies in the descending order were as follows: F508del, 51.53%; CFTRdels2,3, 5.93%; E92K, 2.62%; 3849+10kbC>T, 2.14%; 2184insA, 1.80%; W1282X, 1.80%; 2143delT, 1.69%; N1303K, 1.43%; G542X, 1.16%; 1677delTA, 0.98%; L138ins, 0.95%; R334W, 0.85%; 394delTT, 0.85%; 3821delT, 0.42%; 2789+5G>A, 0.37%; S466X, 0.37%; S1196X, 0.37%; 3272-16T>A, 0.34%; W1282R, 0.29%; 3944delGT, 0.21%. Typical features of CFTR mutation distribution in Russian CF patients were lower frequency of mutations which are predominant worldwide, such as F508del, G542X, N1303K, and scarce G551D, 1717-1G>A, 2183AA>G mutations. On contrary, CFTRdels2,3, E92K, 2184insA, 2143delT, 1677delTA, L138ins mutations which are quite rare in Western Europe were encountered more often in Russia. «Mild» mutations were more common in Russian population of CF patients compared to European countries and have been increasing last years. *Conclusion.* Genetic features of Russian CF patients could be provided by Slavic, Turkic and Finno-Ugric genetic influence on Russian population.

Key words: cystic fibrosis, register, genetics, mutations, CFTR, Russian Federation.

К моменту открытия в 1989 г. гена *CFTR* (муковисцидозного (МВ) трансмембранного регулятора проводимости) МВ характеризовался низкой выживаемостью не только в СССР, но и странах Западной Европы и Северной Америки [1]. Смертность пациентов в детском и подростковом возрасте опреде-

лялась прогрессирующим гнойным поражением легких, снижением нутритивного статуса, различными осложнениями заболевания и формирующейся полиорганной дисфункцией. За последние десятилетия достигнуты успехи в лечении МВ – возросли выживаемость и доля взрослых пациентов, значи-

тельно увеличилось общее число больных, улучшилось качество их жизни. Эти успехи стали возможны благодаря внедрению поликомпонентной медикаментозной и немедикаментозной терапии, накоплению опыта, решению некоторых организационных вопросов, таких как создание центров МВ и систематизация данных в регистрах больных МВ [1].

Медицинский регистр – эффективный инструмент в руках медицинского сообщества, позволяющий мониторировать течение хронических социально значимых заболеваний. Сбор, концентрация, анализ и динамическая оценка различной информации позволяют лучше понять и создать наиболее эффективные общенациональные модели ведения больных [2].

В США, Канаде, Австралии, Великобритании, Ирландии, Франции, Нидерландах существуют национальные регистры больных МВ. Общая и суммарная систематизация данных разных стран представлена и в Европейском регистре. Формат большинства регистров схож: демографические показатели, данные, касающиеся диагностики, генетики, антропометрические параметры, респираторный статус, микробиологический профиль дыхательных путей, легочные и внелегочные осложнения, объем терапии, трансплантация, социальная занятость и т. д. Обязательной составляющей всех регистров является информация о генетике МВ, где более или менее подробно представлены аллельная частота мутаций гена *CFTR*, встречаемость различных генотипов, величина гомо- и гетерозиготности по F508del, возрастные изменения частоты мутаций и генотипов, а в некоторых регистрах – генофенотипические взаимосвязи.

В Российской Федерации с 2011 г. ведется Регистр больных МВ [2]. Данная работа является анализом части Регистра (2014), в который включена информация о больных ($n = 2\ 131$) из 74 регионов.

Целью настоящего исследования явилось выявление особенностей генетического профиля больных МВ в России и закономерностей распространенности мутаций гена *CFTR* в различных регионах РФ нашей страны.

Материалы и методы

Организация исследования

Начиная с 2011 г., форма заполнения отечественного Регистра не претерпела значимых изменений, в ней содержатся параметры, требуемые для включения данных в Европейский регистр. Наряду с этим дополнительно заполняются некоторые показатели, включенные Организационным комитетом Национального регистра.

В Регистр включены данные 74 регионов-субъектов Российской Федерации, население которых в 2014 г. составляло 141 041 839 человек (общее население России в 2014 г. насчитывало 146 267 288 человек). В Регистре отражены данные регионов с функционирующими центрами МВ, а также представлена информация о пациентах, проживающих в т. н. других регионах, которые наблюдались в центрах упо-

мянутых регионов. Таким образом, информация в Регистре выглядит следующим образом: 30 регионов, представивших сведения обо всех своих больных (детях и взрослых), охарактеризованы по отдельности, а пациенты из регионов, в которых центры МВ отсутствуют, объединены под названием «другие регионы» (сюда же относятся Санкт-Петербург и Челябинская область, т. к. заполнены данные преимущественно взрослых пациентов).

При заполнении части Регистра, посвященной генетике МВ, от врачей требовалось фиксирование следующих показателей: проводилось ли генетическое исследование, если проводилось, то необходимо было указать название 2 мутаций на разных хромосомах. При этом форма заполнения регистра подразумевала возможность регистрации на 1 хромосоме 2 мутаций. Название мутаций должно соответствовать традиционному названию в международной базе данных CFTR1 (<http://www.genet.sickkids.on.ca>). Если мутации нет в международной базе данных, то требовалось указать ее название с пометкой «другая». В дальнейшем при обработке все данные проверялись на соответствие международной базе и из анализа исключались мутации с недоказанным клиническим эффектом согласно Европейскому регистру [3, 4].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica*. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах). «Тяжелый» генотип определялся при наличии в генотипе 2 «тяжелых» мутаций (I–III класс), «мягкий» – при наличии хотя бы 1 «мягкой» мутации (IV, V класс) согласно Европейского консенсусу [4].

Результаты

Общая характеристика группы

Число больных в регионах, доля взрослых пациентов в каждом из них, отношение числа пациентов с МВ к общей численности проживающего в регионе населения, а также экстраполированное число больных в России, исходя из встречаемости заболевания в каждом регионе, отражены в табл. 1.

Представлены регионы Центрального, Северо-Западного, Южного, Приволжского, Уральского, Сибирского, Дальневосточного, Северо-Кавказского и Крымского федеральных округов.

В Регистр 2014 г. включены данные больных ($n = 2\ 131$: 2 092 – живые; 39 – умершие): пациенты ($n = 1\ 847$), представляющие 30 регионов с имеющимися центрами МВ и больные ($n = 284$) из 44 регионов России, в которых центры МВ не представлены или данные из них представлены частично.

Возраст больных колебался от 0,1 до 65,0 года. Средний возраст в 2014 г. составил $12,8 \pm 9,7$ года, медиана возраста – 10,2 (15,2) года. Доля взрослых пациентов (≥ 18 лет) – 29,2 %. Среди больных преобладали мужчины (52,8 %).

Таблица 1
Численность больных, доля взрослых и частота встречаемости МВ в различных регионах РФ (2014)
Table 1
Number of patients, proportion of adults and prevalence of CF in different regions of Russian Federation, 2014

Регион	Население региона, n*	Больные МВ, n	Взрослые, n (%)	Частота, 1 / 100 тыс.	Больные МВ в РФ, n***
Москва	12 197 596	334	116 (34,73)	2,738	4 005
Брянская область	1 232 940	13	3 (23,08)	1,054	1 542
Воронежская область	2 331 147	62	15 (24,19)	2,660	3 890
Московская область	7 231 068	171	42 (24,56)	2,365	3 459
Рязанская область	1 135 438	15	1 (6,67)	1,321	1 932
Смоленская область	964 791	17	3 (17,65)	1,762	2 577
Тульская область	1 513 570	30	9 (30,00)	1,982	2 899
Ярославская область	1 271 629	42	11 (26,19)	3,303	4 831
Нижегородская область	3 270 203	73	8 (10,96)	2,232	3 265
Оренбургская область	2 001 110	54	7 (12,96)	2,699	3 947
Пермский край	2 637 032	73	27 (36,99)	2,768	4 049
Республика Башкортостан	4 071 987	73	19 (26,03)	1,793	2 622
Республика Мордовия	808 888	13	5 (38,46)	1,607	2 351
Республика Татарстан	3 855 037	110	35 (31,82)	2,853	4 174
Самарская область	3 212 676	103	22 (21,36)	3,206	4 689
Республика Удмуртия	1 517 472	40	17 (42,50)	2,636	3 856
Республика Чувашия	1 238 071	52	17 (32,69)	4,200	6 143
Алтайский край	2 384 812	43	5 (11,63)	1,803	2 637
Кемеровская область	2 724 990	48	6 (12,50)	1,761	2 576
Красноярский край	2 858 773	52	4 (7,69)	1,819	2 661
Новосибирская область	2 746 822	62	11 (17,74)	2,257	3 301
Омская область	1 978 183	57	13 (22,81)	2,881	4 215
Томская область	1 074 453	22	2 (9,09)	2,048	2 995
Забайкальский край	1 087 452	16	2 (12,50)	1,471	2 152
ХМАО–Югра	1 612 076	39	9 (23,08)	2,419	3 539
Астраханская область	1 021 287	19	4 (21,05)	1,860	2 721
Краснодарский край	5 453 329	79	26 (32,91)	1,449	2 119
Ставропольский край	2 799 473	62	14 (22,58)	2,215	3 239
Ленинградская область	1 775 540	29	8 (27,59)	1,633	2 389
Приморский край	1 933 308	44	14 (31,82)	2,276	3 329
Другие регионы**	61 100 686	284	147	–	–
Итого	141 041 839	2 131	622 (29,19)	–	–
Россия, расчетные данные	146 267 288*	3 380	870 (25,72)	2,31	3 380

Примечание: ХМАО–Югра – Ханты-Мансийский автономный округ – Югра; * – данные Федеральной службы государственной статистики (Росстат) о численности населения Российской Федерации на 01.01.15; ** – под т. н. другими регионами подразумеваются: Санкт-Петербург (n = 31), Челябинская (n = 16), Амурская (n = 3), Архангельская (n = 1), Белгородская (n = 9), Владимирская (n = 16), Волгоградская (n = 9), Вологодская (n = 13), Ивановская (n = 8), Иркутская (n = 7), Калининградская (n = 3), Калужская (n = 12) области; Камчатский край (n = 1), Карачаево-Черкесская Республика (n = 11); Кировская (n = 4), Костромская (n = 4), Курганская (n = 1), Липецкая (n = 5), Орловская (n = 1), Пензенская (n = 7), Псковская (n = 2) области; Республики: Адыгея (n = 2), Алтай (n = 6), Бурятия (n = 2), Дагестан (n = 6), Калмыкия (n = 2), Коми (n = 4), Крым (n = 7), Марий Эл (n = 4), Саха (Якутия) (n = 1), Северная Осетия–Алания (n = 6), Тыва (n = 1), Хакасия (n = 8); Ростовская (n = 5), Саратовская (n = 12), Сахалинская (n = 1), Свердловская (n = 6), Тамбовская (n = 5), Тверская (n = 14), Ульяновская (n = 1) области; Тюменская область без автономных округов (n = 3); Хабаровский край (n = 7), Чеченская Республика (n = 12), Ямало-Ненецкий автономный округ (n = 5); *** – расчетные данные.

Notes. *, data of Federal State Statistics Service on population of Russian Federation to 01.01.2015; **, other regions include: Saint-Petersburg (n = 31), the Chelyabinsk (n = 16), the Amur (n = 3), the Arkhangel'sk (n = 1), the Belgorod (n = 9), the Vladimir (n = 16), the Volgograd (n = 9), the Vologda (n = 13), the Ivanovo (n = 8), the Irkutsk (n = 7), the Kaliningrad (n = 3), the Kaluga (n = 12) regions; Kamchatka krai (n = 1), the Karachay-Cherkess Republic (n = 11); the Kirov (n = 4), the Kostroma (n = 4), the Kurgan (n = 1), the Lipetsk (n = 5), the Orel (n = 1), the Penza (n = 7), the Pskov (n = 2) regions; the Republic of Adygea (n = 2), the Altai (n = 6), the Buryat (n = 2), the Dagestan (n = 6), the Kalmyk (n = 2), the Komi (n = 4), the Crimea (n = 7), the Mari El (n = 4), the Sakha (Yakutia) (n = 1), the Tyva (n = 1) Republics, the Republic of North Ossetia-Alania (n = 6), the Republic of Khakassia (n = 8); the Rostov (n = 5), the Saratov (n = 12), the Sakhalin (n = 1), the Sverdlovsk (n = 6), the Tambov (n = 5), the Tver (n = 14), the Tyumen Region without autonomous districts (n = 3), the Ulyanovsk (n = 1) regions; the Khabarovsk krai (n = 7), the Chechen Republic (n = 12), the Yamalo-Netets Autonomous District (n = 5); ***, estimated values.

Генетическая характеристика группы

Генетическое исследование было проведено у 89,0 % больных. Детям данное исследование было проведено в 87,9 %, взрослым – в 91,8 % случаев.

Охват генетическим исследованием в регионах представлен на рис. 1.

Общая суммарная частота идентифицированных аллелей составила 81,2 %. У детей идентифицировано 78,7 % аллелей, у взрослых – 87,2 %. Суммарная доля выявленных мутаций в регионах показана на рис. 2.

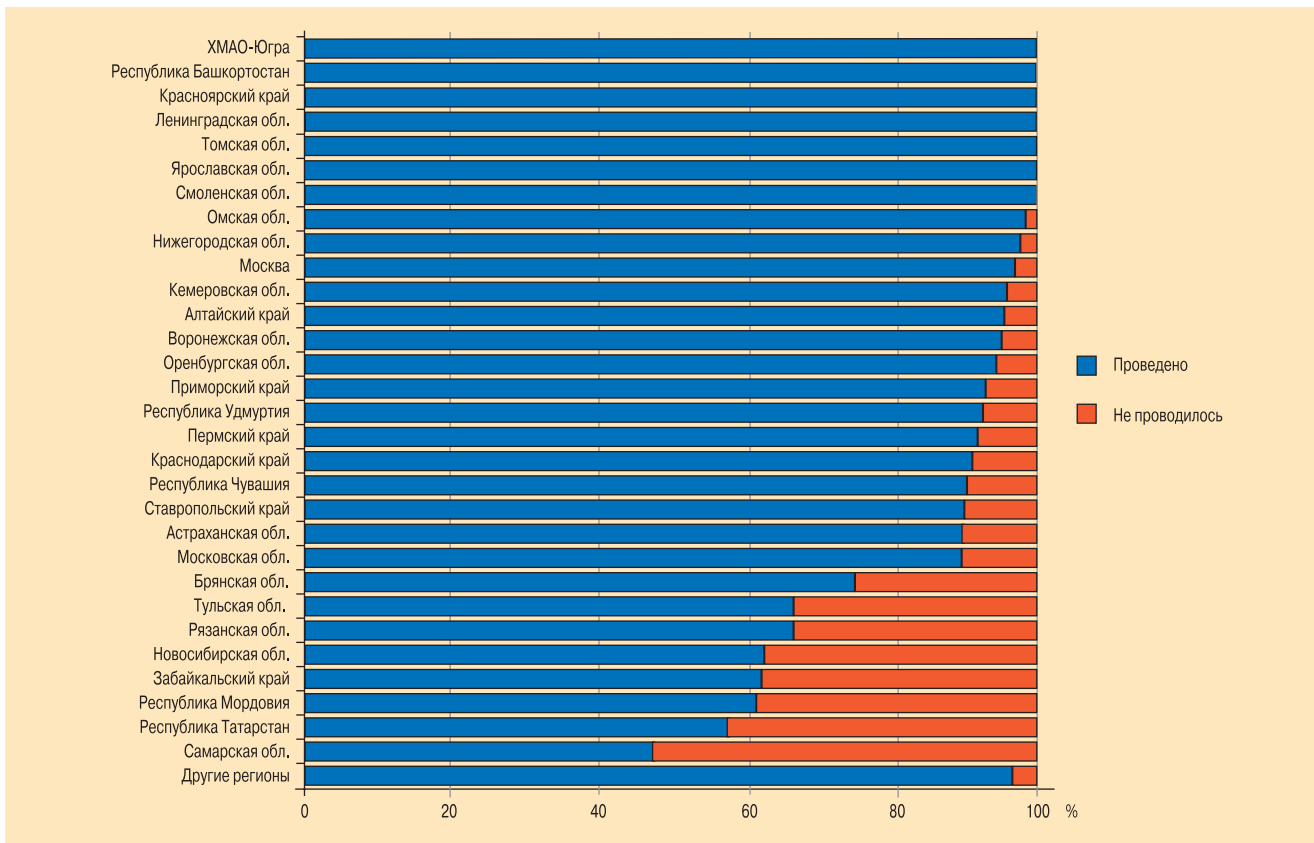


Рис. 1. Охват генетическим исследованием больных МВ в регионах РФ
 Figure 1. Genetic testing coverage of cystic fibrosis patients in regions of Russian Federation

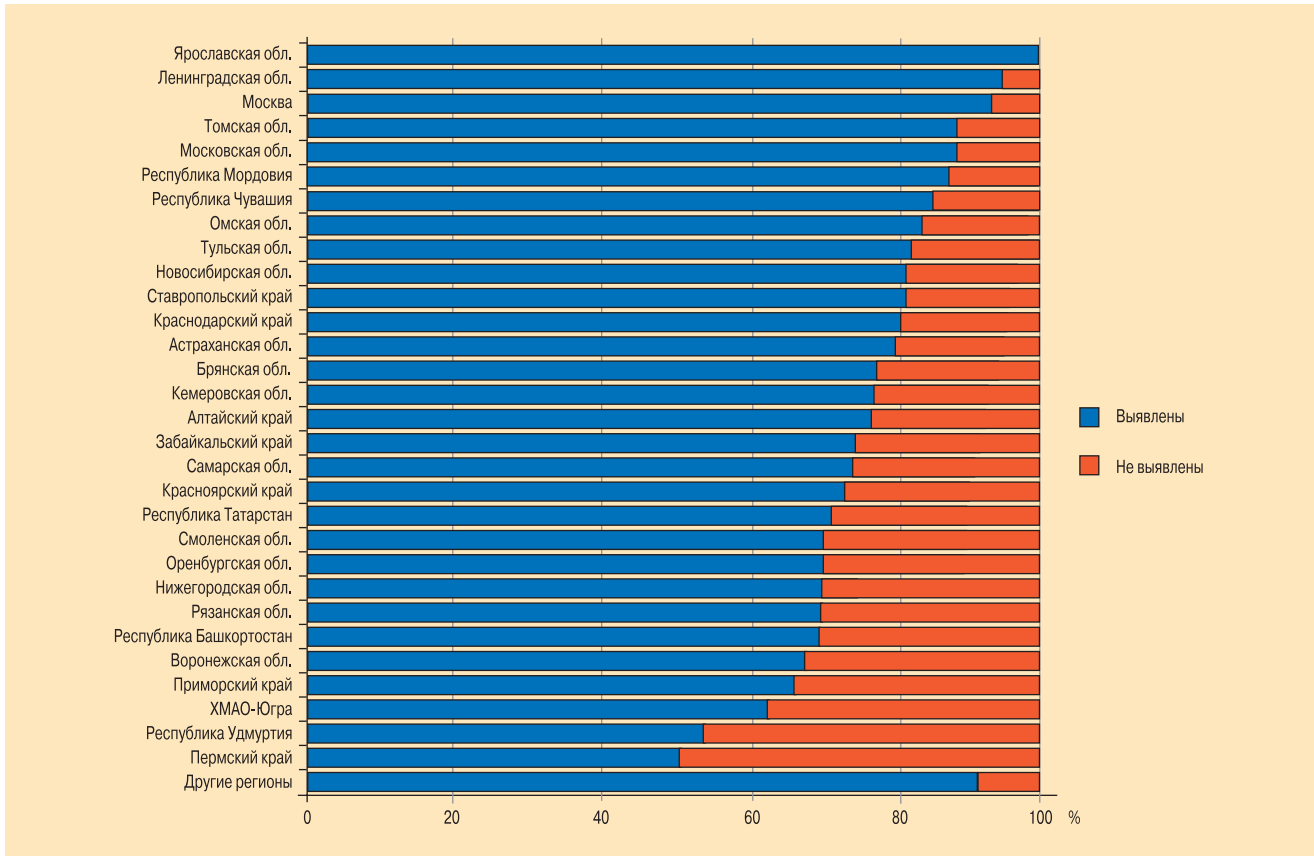


Рис. 2. Выявляемость мутаций МВ в регионах РФ
 Figure 2. Distribution of CF mutations in regions of Russian Federation

Таблица 2
Алельная частота мутаций МВ в РФ
Table 2
Mutant allele frequency of CF in Russian Federation

№	Мутация	Частота, %	№	Мутация	Частота, %	№	Мутация	Частота, %
1	F508del	51,53	42	604insA	0,08	83	Q290X	0,03
2	CFTRdele2,3	5,93	43	624delT	0,05	84	L864R	0,03
3	E92K	2,62	44	I506T	0,05	85	Q359K-T360K	0,03
4	3849+10kbC>T	2,14	45	A96E	0,05	86	2790-2A>G	0,03
5	2184insA	1,80	46	3859delC	0,05	87	E403D	0,03
6	W1282X	1,80	47	1716+1G>A	0,05	88	F1078I	0,03
7	2143delT	1,69	48	2184delA	0,05	89	4095+1G>T	0,03
8	N1303K	1,43	49	Y84X	0,05	90	S549N	0,03
9	G542X	1,16	50	1898+2T>C	0,05	91	Y569D	0,03
10	1677delTA	0,98	51	D579Y	0,05	92	Q1476X	0,03
11	L138ins	0,95	52	E217G	0,05	93	P205S	0,03
12	R334W	0,85	53	Q493R	0,05	94	583delC	0,03
13	394delTT	0,85	54	4022insT	0,05	95	CFTRdele1-11	0,03
14	3821delT	0,42	55	CFTRdele8	0,05	96	CFTRdele 12-13,16	0,03
15	2789+5G>A	0,37	56	Y569H	0,05	97	W496X	0,03
16	S466X*	0,37	57	4382delA	0,05	98	324delC	0,03
17	S1196X	0,37	58	1898+1G>C	0,05	99	P988R	0,03
18	3272-16T>A	0,34	59	Q98R	0,05	100	1525-1G>A	0,03
19	W1282R	0,29	60	c.1243-1247del	0,05	101	K1468R	0,03
20	3944delGT	0,21	61	I1226R	0,03	102	574delA	0,03
21	3849G>A	0,19	62	R1158X	0,03	103	1717-1G>A	0,03
22	712-1G>T	0,19	63	A141D	0,03	104	1898+3A>G	0,03
23	621+1G>T	0,19	64	4005+1G>A	0,03	105	2043delG	0,03
24	R553X	0,16	65	A120T	0,03	106	R851X	0,03
25	R347P	0,13	66	2118del4	0,03	107	CFTRdele 19-22	0,03
26	4015delA	0,13	67	CFTRdele2	0,03	108	2183AA>G	0,03
27	G85E	0,13	68	R1066H	0,03	109	D572N	0,03
28	W1310X	0,13	69	2114delT	0,03	110	175delC	0,03
29	S1159P	0,13	70	3272-26A>G	0,03	111	G480S	0,03
30	R1066C	0,11	71	4025delG	0,03	112	4374+1G>A	0,03
31	CFTRdup 6b-10	0,11	72	L812X	0,03	113	G461E	0,03
32	S945L	0,11	73	3457delA	0,03	114	3272-11A>G	0,03
33	1367del5	0,11	74	4005+1G>T	0,03	115	1248+1G>A	0,03
34	1898+1G>A	0,08	75	c.3821-3823delT	0,03	116	1366delG	0,03
35	R1162X	0,08	76	c.3532-3535dup	0,03	117	1725delT	0,03
36	S1159F	0,08	77	1027delG	0,03	118	K598ins	0,03
37	L1335P	0,08	78	W401X	0,03	119	1812-1G>C	0,03
38	R785X	0,08	79	R75X	0,03	120	Y1032C	0,03
39	R117H	0,08	80	R709X	0,03	121	3321delG	0,03
40	4428insGA	0,08	81	G551D	0,03	122	T604I	0,03
41	D1152H	0,08	82	W19G	0,03			

Примечание: * – включая мутации S466X и S466X-R1070Q.
Note. *, including S466X and S466X-R1070Q mutations.

Алельная частота мутаций по стране (в порядке убывания) представлена в табл. 2, а максимальная распространенность наиболее частых мутаций в регионах – в табл. 3.

Суммарная алельная частота для первых 10 мутаций составила 71,08 %, первых 20–76,10 %, первых 30 мутаций – 77,59 %; 60 мутаций встретилось неоднократно, остальные выявлены на 1 хромосоме.

Таблица 3
Максимальная концентрация 10 наиболее распространенных мутаций в регионах
Table 3
Maximal prevalence of 10 most common mutations in the regions

Мутация	Аллельная частота в РФ, %	Регион с максимальной концентрацией мутации	Частота в регионе, %
F508del	51,53	Красноярский край	66,35
CFTRdele2,3	5,93	Томская область	13,64
E92K	2,62	Республика Чувашия	53,19
3849+10kbC>T	2,14	Астраханская область	14,71
2184insA	1,80	Смоленская область	8,82
W1282X	1,80	Ставропольский край	5,77
2143delT	1,69	Тульская область	5,00
N1303K	1,43	Ярославская область	4,76
G542X	1,16	Омская область	6,25
1677delTA	0,98	Ставропольский край	1,92

Примечание: в таблицу включены регионы, где генетическое обследование проведено ≥ 15 больным.
Note. The table includes the regions where genetic testing was performed in ≥ 15 patients.

Две мутации были определены у 69,3 % больных, которым проводилось генетическое исследование, 1 – у 23,4 %, ни одной мутации не удалось выявить у 7,3 % больных.

Две мутации выявлены у 64,3 % детей и 80,9 % взрослых, 1 – у 28,5 и 11,4 %, ни одной мутации – у 7,3 и 7,7 % детей и взрослых соответственно.

У 1 322 больных определена тяжесть генотипа: у 1 018 (77,0 %) пациентов генотип определился как «тяжелый», у 304 (23,0 %) – как «мягкий».

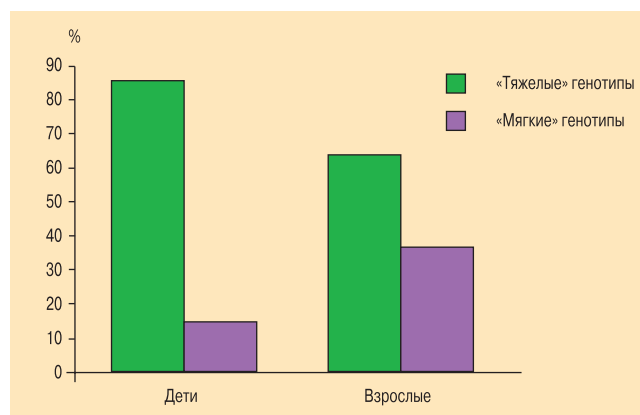


Рис. 3. Доля «мягких» генотипов в зависимости от возраста
Figure 3. Age-dependent proportion of «mild» mutations

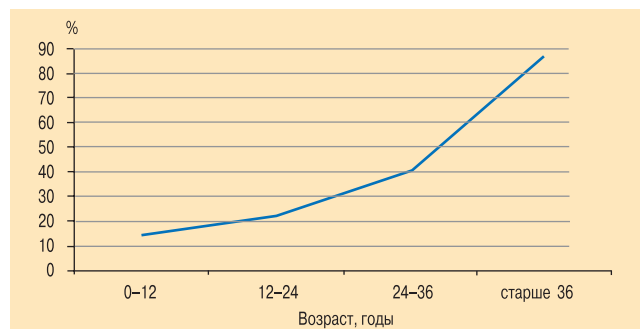


Рис. 4. Динамика доли «мягких» генотипов среди разных возрастных групп
Figure 4. Age-dependent change in proportion of «mild» mutations

Распределение «мягких» генотипов в зависимости от возраста представлено на рис. 3, 4. Тяжелые генотипы доминировали как среди детей, так и взрослых, но до 18 лет их частота составила 84,9 %, а после 18 лет – 63,2 %. «Мягкий» генотип выявлен у 14,3 % больных до 12-летнего возраста и у 87 % пациентов старше 36 лет.

Всего выявлено 122 мутации: миссенс-мутаций – 40, сдвиг рамки считывания – 32 мутации, мутаций сайта сплайсинга – 21, нонсенс-мутаций – 18, крупных мутаций перестройки гена – 7, делеций / инсерций без сдвига рамки считывания – 3, не приводящих к замене аминокислоты – 1 мутация. Всего выявлено 32 «мягких» мутации, суммарная аллельная частота которых составила 8,76 %, а абсолютное число – 331 аллель.

Первые 10 по аллельной частоте мутаций среди детей и взрослых представлены в табл. 4. Суммарная аллельная частота 10 мутаций у детей составила 71,28 %, у взрослых – 71,61 %; 7 из 10 мутаций встречались как у детей, так и у взрослых, у детей 3 отличных от взрослых мутации являются «тяжелыми» (G542X, 1677delTA, 394delTT), а у взрослых – «мягкими» (3849+10kbC>T, R334W, L138ins). Аллельная частота $\geq 1,0$ % среди детей достигается для 9, среди взрослых – для 11 мутаций.

Соотношение гомо- и гетерозигот по мутации F508del, а также генотипов, не включающих мутацию F508del, в регионах представлено на рис. 5. По стране доля гомозигот по F508del составила 28,3 %, гетерозигот – 46,5 %, генотипов без F508del – 25,2 %.

Таким образом, F508del встретилась у 74,8 % больных. Наибольшая частота гомозигот по F508del в Томской области – 50,0 %, наименьшая – в Смоленской области (5,9 %). Генотипы, не включающие мутацию F508del, чаще всех встречались в Пермском крае – 53,7 %, наименьшая их частота – в Ханты-Мансийском автономном округе (5,0 %).

Частота гомозигот, гетерозигот по F508del и генотипов без F508del среди детей и взрослых представлена в табл. 5, а в зависимости от 4-летних возраст-

Таблица 4
Первые 10 по аллельной частоте мутаций среди детей и взрослых (в порядке убывания)
Table 4
Ten mutations with the highest allele frequencies in children and adults (in the descendent order)

№	Дети			Взрослые		
	мутация	класс	%	мутация	класс	%
1	F508del	I–III	52,87	F508del	I–III	48,41
2	CFTRdele2,3	I–III	6,05	CFTRdele2,3	I–III	5,64
3	E92K	IV–V	2,27	3849+10kbC>T	IV–V	5,20
4	W1282X	I–III	2,04	E92K	IV–V	3,44
5	2184insA	I–III	1,74	2143delT	I–III	1,94
6	2143delT	I–III	1,59	2184insA	I–III	1,94
7	N1303K	I–III	1,39	N1303K	I–III	1,50
8	G542X	I–III	1,21	R334W	IV–V	1,24
9	1677delTA	I–III	1,21	W1282X	I–III	1,24
10	394delTT	I–III	0,91	L138ins	IV–V	1,06

ных шагов – на рис. 6. Наибольшая плотность гомозигот по F508del у пациентов в возрасте 8–12 лет – 34,6 %, гетерозигот по F508del среди пациентов старше 36 лет – 71,4 %, генотипов без F508del – в возрасте 32–36 лет, где их частота составила 48,3 %.

Среди российских больных МВ всего выявлено 173 различных генотипа. 117 генотипов, т. е. абсолютное большинство, встретилось однократно, 21 – двукратно, 9 – трижды, 3 – четырежды, а генотипы, встречающиеся у ≥ 5 пациентов, представлены в табл. 6. В гомо- и гетерозиготном состоянии пред-

ставлены следующие мутации: F508del, CFTRdele2,3, E92K, W1282X, 3849+10kbC>T, 3849G>A, G85E, W1310X, A96E, S1159F, I506T. Остальные мутации представлены только в гетерозиготном состоянии.

Генетическая характеристика больных МВ по регионам РФ

В Ленинградской области генотипированы 100 % больных. В 5,2 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 13 различных мутаций. F508del определена у 89,7 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций

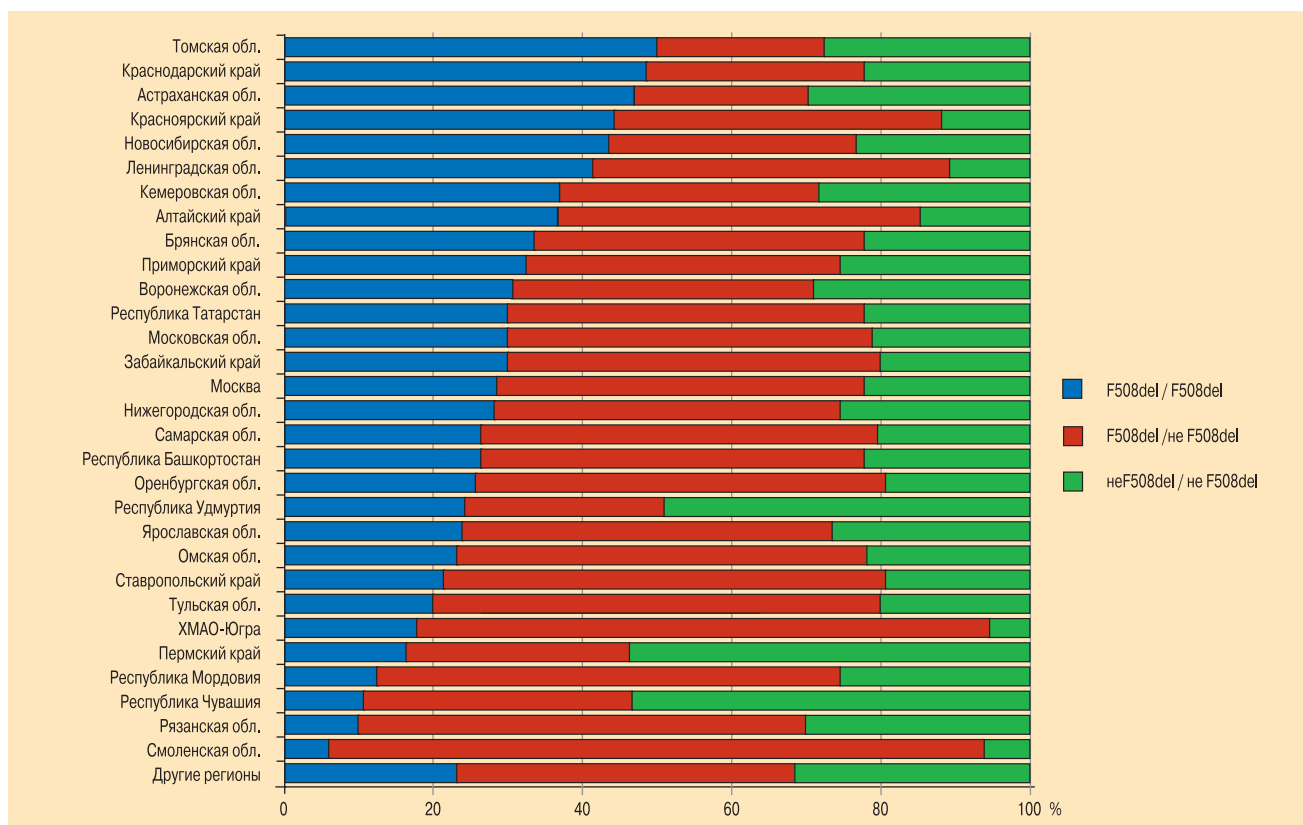


Рис. 5. Соотношение гомо- и гетерозигот по F508del и генотипов без F508del в регионах РФ
Figure 5. Homozygous/heterozygous F508del genotypes to non-F508del genotypes ratio in regions of Russian Federation

следующая: F508del – 65,51 %, CFTRdele2,3, L1335P, 621+1G>T, 394delTT и 2184insA – по 3,45 %. «Мягкий» генотип выявлен у 14,8 % больных.

В Ярославской области генотипированы 100 % больных. Все аллели идентифицированы. Всего выявлено 28 различных мутаций. F508del определена

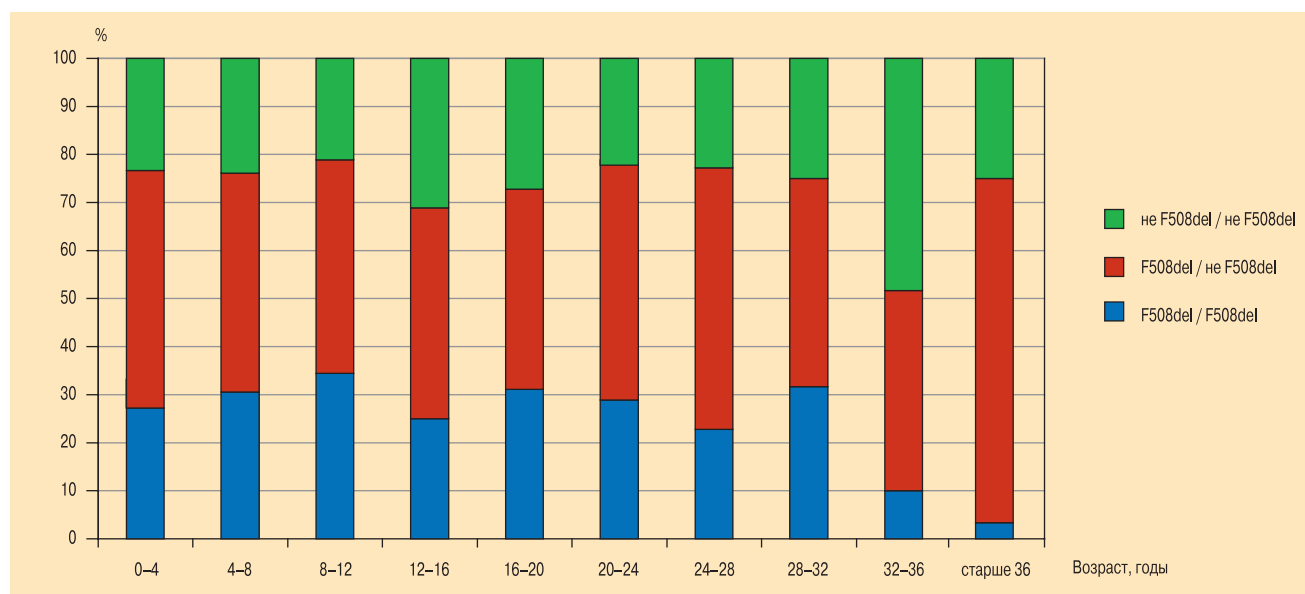


Рис. 6. Распределение гомо- и гетерозигот по F508del и генотипов без F508del в зависимости от возраста
Figure 6. Age-dependent distribution of homozygous/heterozygous F508del genotypes and non-F508del genotypes

Таблица 5
Частота гомо- и гетерозигот по F508del, а также генотипов без F508del среди детей и взрослых, %
Table 5
Frequencies of homozygous and heterozygous F508del and non-F508del genotypes in children and adults, %

Больные МВ	F508del / F508del	F508del / не F508del	Не F508del / не F508del
Дети	30,0	45,7	24,3
Взрослые	24,2	48,5	27,3

Таблица 6
Частота генотипов в порядке убывания (представлены генотипы, встречающиеся у ≥ 5 пациентов)
Table 6
Genotype frequency (in the descendent order). A genotype was included if it was found in ≥ 5 patients

№	Генотип	n	№	Генотип	n
1	F508del / F508del	535	20	2184insA / неизвестная мутация	9
2	F508del / неизвестная мутация	335	21	F508del / 3272-16T>A	9
3	Неизвестная мутация / неизвестная мутация	133	22	F508del / S1196X	9
4	F508del / CFTRdele2,3	106	23	F508del / 3821delT	9
5	F508del / 3849+10kbC>T	50	24	W1282X / W1282X	9
6	F508del / 2184insA	39	25	G542X / неизвестная мутация	8
7	F508del / E92K	37	26	R334W / неизвестная мутация	7
8	CFTRdele2,3 / неизвестная мутация	36	27	W1282X / неизвестная мутация	7
9	F508del / 2143delT	35	28	394delTT / неизвестная мутация	6
10	F508del / W1282X	26	29	F508del / 621+1G>T	6
11	F508del / N1303K	23	30	N1303K / неизвестная мутация	6
12	F508del / L138ins	23	31	CFTRdele2,3 / E92K	6
13	F508del / G542X	19	32	F508del / 3944delGT	5
14	E92K / E92K	18	33	1677delTA / неизвестная мутация	5
15	F508del / R334W	17	34	F508del / 3849G>A	5
16	CFTRdele2,3 / CFTRdele2,3	14	35	CFTRdele2,3 / N1303K	5
17	F508del / 394delTT	13	36	F508del / W1282R	5
18	F508del / 2789+5G>A	12	37	CFTRdele2,3 / 3849+10kbC>T	5
19	1677delTA / 1677delTA	10			

у 73,8 % пациентов. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 48,81 %, 394delTT – 5,95 %, N1303K – 4,76 %, 2184insA – 3,57 %, 2143delT – 3,57 %. «Мягкий» генотип выявлен у 19,1 % больных.

В Москве генотипированы 97,0 % больных. В 6,6 % случаев патологический аллель не идентифицирован. Всего выявлено 60 различных мутаций. F508del определена у 77,8 % пациентов. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в регионе в порядке убывания следующая: F508del – 53,09 %, CFTRdele2,3 – 8,18 %, 3849+10kbC>T – 3,55 %, W1282X – 2,93 %, 2184insA – 2,78 %. «Мягкий» генотип выявлен у 21,6 % больных.

В Московской области генотипированы 89,5 % больных. В 11,4 % мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 30 различных мутаций. F508del определена у 79,1 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций следующая: F508del – 54,58 %, CFTRdele2,3 – 9,15 %, 3849+10kbC>T – 3,27 %, L138ins и G542X – по 2,61 %. «Мягкий» генотип выявлен у 23,1 % больных.

В Тульской области генотипированы 66,7 % больных. В 17,5 % случаев патологический аллель не идентифицирован. Всего выявлено 11 различных мутаций. F508del определена у 80,0 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 50,0 %, CFTRdele2,3 – 5,0 %, 3849+10kbC>T и 2143delT – по 5,0 %. «Мягкий» генотип выявлен у 20,0 % больных.

В Рязанской области генотипированы 66,7 % больных. В 30,0 % случаев патологический аллель не идентифицирован. Выявлено 4 различных мутации. F508del определена у 70,0 % больных. Аллельная частота мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 40,0 %, CFTRdele2,3 – 20,0 %, L138ins и 604insA – по 5,0 %. «Мягкий» генотип выявлен у 20,0 % больных.

В Смоленской области генотипированы 100 % больных. В 29,4 % случаев патологический аллель не идентифицирован. Всего выявлено 6 различных мутаций. F508del определена у 94,1 % больных. Аллельная частота мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 50,0 %, 2184insA – 8,82 %, W1282X, R334W, CFTRdele2,3 и 2143delT – по 2,94 %. «Мягкий» генотип выявлен у 14,3 % больных.

В Брянской области генотипированы 75 % больных. В 22,2 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 5 различных мутаций. F508del определена у 77,8 % больных. Аллельная частота мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 55,56 %, CFTRdele2,3, 2143delT, 1716+1G>A и 2043delG – по 5,56 %. Больных с «мягким» генотипом не выявлено.

В Воронежской области генотипированы 95,2 % больных. В 32,2 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 9 различных мутаций. F508del определена у 71,2 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 50,85 %, CFTRdele2,3 – 8,48 %, 3849+10kbC>T, 3849G>A

и 3821delT – по 1,7 %. «Мягкий» генотип выявлен у 12,9 % больных.

В Нижегородской области генотипированы 97,3 % больных. В 29,6 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 11 различных мутаций. F508del определена у 74,6 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в регионе в порядке убывания следующая: F508del – 51,41 %, CFTRdele2,3 – 5,63 %, 2143delT – 4,93 %, L138ins – 2,11 %, 394delTT и N1303K – по 1,41 %. «Мягкий» генотип выявлен у 13,2 % больных.

В Республике Чувашия генотипированы 90,4 % больных. В 14,9 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 4 различных мутации. F508del определена у 46,8 % больных. Аллельная частота мутаций в порядке убывания следующая: E92K – 53,19 %, F508del – 29,79 %, N1303K и W401X – по 1,06 %. «Мягкий» генотип выявлен у 85,4 % больных.

В Республике Удмуртия генотипированы 92,5 % больных. В 46,0 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 8 различных мутаций. F508del определена у 51,3 % больных. Аллельная частота в порядке убывания следующая: F508del – 37,84 %, E92K – 6,76 %, CFTRdele2,3 – 2,7 %, L138ins, R347P, 3272-16T>A, P988R, CFTRdup6b-10 – по 1,35 %. «Мягкий» генотип выявлен у 50,0 % больных.

В Республике Татарстан генотипированы 57,8 % больных. В 28,6 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 11 различных мутаций. F508del определена у 77,8 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 53,97 %, CFTRdele2,3 – 3,97 %, 3849+10kbC>T – 3,18 %, E92K – 2,38 %, 394delTT, 2143delT и 3944delGT – по 1,59 %. «Мягкий» генотип выявлен у 24,2 % больных.

В Республике Мордовия генотипированы 61,5 % больных. В 12,5 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 6 различных мутаций. F508del определена у 75,0 % больных. Аллельная частота в порядке убывания следующая: F508del – 43,75 %, CFTRdele2,3 – 18,75 %, G542X, 3272-16T>A, Q493R и N1303K – по 6,25 %. «Мягкий» генотип выявлен у 20,0 % больных.

В Республике Башкортостан генотипированы 100 % больных. В 30,1 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 17 различных мутаций. F508del определена у 78,1 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 52,05 %, CFTRdele2,3 – 3,43 %, L138ins – 2,05 %, W1282X, 394delTT, E92K и N1303K – по 1,37 %. «Мягкий» генотип выявлен у 22,9 % больных.

В Самарской области генотипированы 47,6 % больных. В 25,5 % случаев патологический аллель не идентифицирован. Всего выявлено 13 различных мутаций. F508del определена у 79,6 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del –

53,06 %, CFTRdele2,3 – 7,14 %, E92K – 3,06 %, 3849+10kbC>T – 2,04 %. «Мягкий» генотип выявлен у 21,4 % больных.

В Пермском крае генотипированы 91,8 % больных. В 49,3 % случаев патологический аллель не идентифицирован. Всего выявлено 13 различных мутаций. F508del определена у 46,3 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 31,3 %, CFTRdele2,3 – 4,48 %, N1303K – 3,73 %, L138ins и 2143delT – по 2,24 %. «Мягкий» генотип выявлен у 30,0 % больных.

В Оренбургской области генотипированы 94,4 % больных. В 29,4 % случаев патологический аллель не идентифицирован. Всего выявлено 9 различных мутаций. F508del определена у 80,4 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 52,94 %, CFTRdele2,3 – 8,82 %, E92K и 394delTT – по 1,96 %. «Мягкий» генотип выявлен у 12,5 % больных.

В Астраханской области генотипированы 89,5 % больных. В 20,6 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 4 различных мутации. F508del определена у 70,6 % больных. Аллельная частота мутаций следующая: F508del – 58,82 %, 3849+10kbC>T – 14,71 %, R334W и 2143delT – по 2,94 %. «Мягкий» генотип выявлен у 30,8 % больных.

В Краснодарском крае генотипированы 91,1 % больных. В 20,1 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 13 различных мутаций. F508del определена у 77,8 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 63,19 %, CFTRdele2,3 – 4,86 %, 2184insA – 2,78 %, 3849+10kbC>T – 2,08 %, W1282X – 1,39 %. «Мягкий» генотип выявлен у 13,2 % больных.

В Ставропольском крае генотипированы 89,7 % больных. В 19,2 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 17 различных мутаций. F508del определена у 80,8 % больных. Аллельная частота мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 50,96 %, W1282X – 5,77 %, 3849+10kbC>T – 3,85 %, 2143delT – 2,89 %, 2184insA, G542X и 1677delTA – по 1,92 %. «Мягкий» генотип выявлен у 20,6 % больных.

В Ханты-Мансийском автономном округе генотипированы 100 % больных. В 37,2 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 4 различных мутаций. F508del определена у 94,9 % больных. Аллельная частота мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 56,41 %, E92K – 3,85 %, G542X и 621+1G>T – по 1,28 %. «Мягкий» генотип выявлен у 27,3 % больных.

В Омской области генотипированы 98,3 % больных. В 16,1 % случаев патологический аллель не идентифицирован. Всего выявлено 13 различных мутаций. F508del определена у 78,6 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 50,89 %, CFTR2,3 – 8,93 %, G542X и 2184insA – по 6,25 %, 1677delTA, N1303K, 2143delT и R334W – по

1,79 %. «Мягкий» генотип выявлен у 17,5 % больных.

В Новосибирской области генотипированы 62,9 % больных. В 19,2 % мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 10 различных мутаций. F508del определена у 76,9 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в регионе следующая: F508del – 60,26 %, CFTRdele2,3 – 6,41 %, W1282X, G542X и 2184insA – по 2,56 %. «Мягкий» генотип выявлен у 7,1 % больных.

В Томской области генотипированы 100 % больных. В 11,4 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 6 различных мутаций. F508del определена у 72,7 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 61,36 %, CFTRdele2,3 – 13,64 %, R334W и E92K – по 4,55 %. «Мягкий» генотип выявлен у 21,1 % больных.

В Кемеровской области генотипированы 95,8 % больных. В 22,8 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 10 различных мутаций. F508del определена у 71,7 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 54,35 %, G542X – 5,44 %, CFTRdele2,3 и 2184insA – по 3,26 %, 394delTT, R334W и 3849+10kbC>T – по 2,17 %. «Мягкий» генотип выявлен у 17,9 % больных.

В Красноярском крае генотипированы 100 % больных. В 26,9 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 6 различных мутаций. F508del определена у 88,5 % больных. Аллельная частота мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 66,35 %, CFTRdele2,3 и 394delTT – по 1,92 %, N1303K, 2143delT и 3944delGT – по 0,96 %. Больных с «мягким» генотипом не выявлено.

В Алтайском крае генотипированы 95,4 % больных. В 23,2 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 10 различных мутаций. F508del определена у 85,4 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 60,98 %, CFTRdele2,3 – 3,66 %, 2184insA и W1282X – по 2,44 %. «Мягкий» генотип выявлен у 12,5 % больных.

В Забайкальском крае генотипированы 62,5 % больных. В 25 % случаев патологический аллель не идентифицирован. Всего выявлено 4 различных мутаций. F508del определена у 80,0 % больных. Аллельная частота мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 55,0 %, CFTRdele2,3 – 10,0 %, G542X – 5,0 %, W1282X – 5,0 %. Больных с «мягким» генотипом не выявлено.

В Приморском крае генотипированы 93,0 % больных. В 33,8 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 7 различных мутаций. F508del определена у 75,0 % больных. Аллельная частота мутаций наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 53,75 %, CFTRdele2,3 – 3,75 %, R334W и 2184insA – по 2,50 %. «Мягкий» генотип выявлен у 15,0 % больных.

В т. н. других регионах генотипированы 96,8 % больных. В 8,6 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 69 различных мутаций. F508del определена у 68,7 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 46,0 %, CFTRdele2,3 – 6,18 %, W1282X – 4,73 %, 3849+10kbC>T – 3,82 %, 1677delTA – 3,46 %. «Мягкий» генотип выявлен у 29,4 % больных.

Обсуждение

В России с 2011 г. создан Регистр больных МВ, в котором обобщен большой объем клинико-генетической, антропометрической, функциональной и микробиологической информации. Настоящий анализ Регистра 2014 г., посвященный генетической характеристике больных МВ в России, на данный момент является самым многочисленным отечественным исследованием на эту тему. Данная работа является логическим продолжением отечественных исследований, посвященных генетическому разнообразию больных МВ в России. С момента открытия гена МВ (1989) российских специалистов продолжает беспокоить вопрос: есть ли, а если есть, то в чем особенность генетического профиля российских больных МВ? В достаточной мере эти ответы уже были получены в классических работах Т.Э.Иващенко, В.С.Баранова, Г.Ф.Корытиной, Д.В.Рукавичкина, Н.В.Петровой, О.Н.Одиноквой, Л.П.Назаренко, А.А.Степановой, А.В.Полякова [5–10]. В этих исследованиях не только выявлены общие закономерности распределения в России хорошо известных и ранее описанных мутаций, но и впервые обнаружены новые, и, как оказалось впоследствии, частые и характерные именно для нашей страны мутации.

Необходимо отметить, что число пациентов, проанализированных в Регистре, составляет примерно $\frac{2}{3}$ от реального числа пациентов с МВ в нашей стране, и почти в 3 раза больше предыдущего – самого многочисленного исследования Н.В.Петровой (2009) [8].

В данной работе продемонстрирован ряд особенностей распределения мутаций как внутри страны, так и в сравнении с западными странами. При сравнении генетического профиля российских больных с аналогичными данными Европейского регистра (2013) (табл. 7) продемонстрированы очевидные различия в распределении мутаций между Россией и Европой [11]. Так, из 15 наиболее распространенных европейских мутаций в России заметно чаще, чем в Европе, встречаются CFTRdele2,3, 3849+10kbC>T и W1282X, и наоборот, такие распространенные в западных странах мутации, как G551D, 1717-1G>A и 2183AA>G, в России единичны. Суммарная аллельная частота мутаций (табл. 7) в Европе составила 76,67 %, их суммарная частота в России – 65,04 %. Общая аллельная частота 15 наиболее встречающихся мутаций в России – 74,52 %. Таким образом, для первых 15 мутаций для России и Европы достигается почти равная аллельная частота, однако спектр мутаций отличается не только качественным составом, но и аллельной частотой.

На общеевропейской частоте некоторых мутаций отразились включенные в Европейский регистр (2013) ($n = 38\,146$) данные пациентов ($n = 1\,922$) из России, что является дополнительным обстоятельством, усиливающим впечатление о различиях между Европой и Россией в частоте и спектре мутаций. Очевидно, что без российской квоты в 207 аллелей общеевропейская частота мутации CFTRdele2,3 вряд ли преодолела бы рубеж в 0,5 % (всего в Европе на-

Таблица 7
Аллельная частота мутаций в Европейском регистре (2013)
Table 7
Mutant allele frequencies in European Register, 2013

Мутация	Число аллелей, n	Аллельная частота, %	Максимальная частота мутации		Россия, аллельная частота (2014), %
			страна	%	
F508del	38 812	62,04	Дания	81,97	51,53
G542X	1 711	2,73	Греция	7,65	1,16
N1303K	1 311	2,10	Италия	5,64	1,43
G551D	879	1,41	Ирландия	8,5	0,03
W1282X	718	1,15	Израиль	23,11	1,80
R117H	689	1,1	Ирландия	2,45	0,08
2789+5G>A	591	0,94	Греция	3,06	0,37
1717-1G>A	574	0,92	Швейцария	2,45	0,03
3849+10kbC>T	491	0,78	Латвия	15,38	2,14
R553X	453	0,72	Литва	11,54	0,16
621+1G>T	360	0,58	Греция	7,14	0,19
R1162X	360	0,58	Словения	5,06	0,08
2183AA>G	353	0,56	Италия	2,05	0,03
CFTRdele2,3	341	0,55	Чехия	6,13	5,93
D1152H	318	0,51	Израиль	5,78	0,08

считывается 341 аллель данной мутации). Определенную роль в повышении общеевропейской частоты сыграли включение «российской доли» мутаций 3849+10kbC>T (76 из 491 аллеля) и W1282X (50 из 718 аллелей).

К сожалению, информация, касающаяся генетики в Европейском регистре, представлена достаточно узко. Продемонстрированы мутации с общей аллельной частотой > 0,5 %, число которых, как указано, составляет 15 (см. табл. 7). Показаны страны, где та или иная из этих 15 мутаций максимальной распространена, но нет информации по аллельной частоте в каждой стране, включенной в регистр. Несмотря на огромную выборку больных МВ ($n = 38\,146$) из 27 стран, отследить закономерности распределения мутаций в Европе по данным регистра сложно [11]. Общеизвестный ранее выявленный вектор снижения частоты мутации F508del с северо-запада на юго-восток можно проследить и по данным Регистра (2013): в Дании частота составила 81,97 %, в Израиле – 23,77 %. Аналогичный вектор снижения отмечен и для гомо-, и для гетерозигот по F508del. Второй общеизвестный факт: более широкое распространение и разнообразие мутаций в гене *CFTR* в средиземноморском бассейне, чем в странах Северной Европы, также косвенно можно отследить по Регистру: незначительная доля гомозигот по F508del в Израиле, Италии, Греции, Испании оставляет «нишу» для других мутаций. Такие закономерности объясняются более очевидными миграционными потоками народов, проживающих вблизи возможных путей сообщения, в частности Средиземного моря.

В России аллельная частота, доля гомо- и гетерозигот по F508del приближается к показателям средиземноморских стран, что, конечно, нельзя объяснить средиземноморской миграцией, а в большей степени обусловлено этническими особенностями российской популяции, сформировавшейся на стыке Европы и Азии.

В целом F508del встречается реже, чем в Европе. Европейский вектор снижения мутации с северо-запада на юго-восток в России отмечен в работе *Н.В.Петровой* (2009) [8]. В данном исследовании только косвенно прослеживается тенденция к снижению частоты F508del в европейской части России с северо-запада на юго-восток: аллельная частота в Ленинградской области составляет 65,51 %, в Московской области – 54,58 %, в Ставропольском крае – 50,96 %. С другой стороны, частота F508del в Краснодарском крае – 63,19 % – сопоставима с показателями Ленинградской области.

Если общеевропейский вектор снижения F508del малоприменим к России, то очевидна меньшая частота F508del в субъектах РФ с меньшей плотностью русского населения. Ярким примером такого региона является Чувашия, где самой частой мутацией МВ является вовсе не F508del. E92K – мутация, характерная для чувашей, – не только доминирует в своем регионе с двукратным преимуществом перед F508del, но и встречается еще в 13 регионах стра-

ны [7, 10, 12]. Выявление отечественными генетиками мутации E92K является несомненным успехом последних лет, что еще раз подтверждается ее значительной аллельной частотой, которая в РФ составляет 2,62 %. Вполне вероятно, что если в Национальный регистр включить регионы с достаточной долей чувашского населения, например, Ульяновскую область, то ее аллельная частота будет еще выше. Очевидно, что дополнительно выявление этой мутации можно осуществить повторным проведением исследования у пациентов, которые ранее не обследовались на наличие E92K.

Можно предположить, что в таких регионах, как Республика Удмуртия, Мордовия, Пермский край, где отмечается низкая встречаемость F508del, значительна доля невыявленных мутаций и высока плотность финно-угорских народностей, также имеется одна или несколько мутаций, характерных для этих этносов. На одну из них может претендовать недавно выявленная мутация 3272-16T>A, с относительно высокой частотой, уже обнаруженная в упомянутых регионах [13].

Таким образом, в европейской части России, несмотря на отсутствие выраженного вектора снижения F508del с северо-запада на юго-восток, имеется более отчетливый тренд снижения частоты F508del в сторону регионов с меньшей плотностью славянского населения – из Центральной России к Волго-Уральскому региону.

Стабильные показатели аллельной частоты F508del (> 50 % в каждом регионе) определены относительно равномерным распределением и доминированием русских среди населения Сибири и Дальнего Востока. Это не согласуется с результатами работ *О.Н.Одиноквой*, *Л.П.Назаренко* (2006) и *Н.В.Петровой* (2009), где выявлена меньшая частота F508del в субъектах РФ за Уралом [8, 9]. Скорее всего, эти различия обусловлены качеством и количеством настоящей выборки.

Спектр мутаций, выявленный у больных МВ Сибири и Дальнего Востока, достаточно однообразен и схож со спектром мутаций центральных регионов России с доминирующим славянским населением. Однако здесь можно выделить свои особенности: относительно высокая частота мутации G542X (Омская область – 6,25 %, Кемеровская область – 5,44 %, Забайкальский край – 5,0 %, Новосибирская область – 2,56 %) и 394delTT (Кемеровская область – 2,17 %, Красноярский край – 1,92 %, Новосибирская область – 1,28 %, Алтайский край – 1,22 %). Если высокую долю «средиземноморской» G542X сложно объяснить миграционными процессами из южной Европы, то относительно большая распространенность «скандинавской» 394delTT может быть обусловлена историческим влиянием северных народов в формировании населения России. В России скандинавское происхождение мутации 394delTT косвенно подтверждается относительно высокой частотой в Ленинградской области – 3,45 %. Но самая высокая встречаемость этой мутации отмечена в Ярославской области, где ее частота составила

5,95 %, что, скорее, указывает на, возможно, финно-угорский, а не «скандинавский» источник происхождения мутации 394delTT.

Наряду с высокой частотой 394delTT распространенность других мутаций в Ярославской области вызывает определенный интерес: высокая доля другой «средиземноморской» мутации — N1303K, относительно меньшая частота F508del и CFTRdele2,3, высокая частота 2184insA и 2143delT и неоднократная встречаемость редких мутаций — 3849G>A, W1310X и 624delT. Пока однозначный ответ на вопрос о меньшей встречаемости F508del (48,81 %) и CFTRdele2,3 (1,19 %) в Ярославской области найти сложно, ведь 95 % населения региона составляют русские и расстояние до Москвы и Московской области — всего лишь 200–300 км. При этом частота F508del в Москве и Московской области составляет 53,09 и 54,58 %, а CFTRdele2,3 — 8,18 и 9,15 % соответственно, что значительно выше, чем в Ярославской области. Примечательно, что это относительно небольшое расстояние между регионами привело к значительному снижению частоты мутации 394delTT — от 5,95 % в Ярославской области до 0,33 % — в Московской области и 0,15 % — в Москве. Вероятно, верхнее Поволжье исторически явилось неким рубежом миграции народов с севера, что отразилось на спектре мутаций в Ярославской области. Это предположение подтверждает факт отсутствия выявления «скандинавской» мутации 394delTT в регионах европейской части России южнее Московской области, и только однократно она встретилась в поволжских регионах (Нижегородская и Самарская области). При этом данная мутация дважды зафиксирована в Башкортостане, что подтверждает ее финно-угорское происхождение [8, 9]. Наверное, большую ясность в выявлении особенностей распределения мутаций в северных регионах внесло бы включение в регистр Санкт-Петербурга, Республики Карелия, Коми, Мурманской, Новгородской, Псковской, Вологодской, Архангельской и Калининградской областей. Также в выяснении особенностей генетического профиля больных МВ Верхнего Поволжья помогло бы присоединение к работе регистров Тверской, Костромской и Ивановской областей.

Если для мутации 394delTT в европейской части России можно отследить вектор снижения с севера на юг, то для мутации W1282X, скорее, наоборот — с юга на север. Ее аллельная частота с пиком встречаемости в 5,77 % в Ставропольском крае сменяется на частоту 2,93 % в Москве и ни разу данная мутация не определена среди больных Ярославской и Ленинградской областей.

Мутация W1282X характерна для евреев-ашкенази и встречается в Израиле с частотой 23,11 %. Большая плотность этой мутации в южных регионах обусловлена не только территориальной близостью к традиционному проживанию евреев-ашкенази, но и чрезвычайно высокой частотой W1282X у карачаевцев. Так, в недавней работе *Н.В.Петровой и соавт.* при исследовании больных МВ из Карачаево-Черкессии W1282X выявлена на 18 из 20 аллелей, при-

чем мутация F508del вообще отсутствовала среди карачаевцев, больных МВ. Также по результатам анализа гаплотипов ДНК-маркеров показано, что источники проникновения мутации W1282X в Карачаево-Черкессию и восточно-европейские регионы России различны [14]. Аллельная частота мутации W1282X среди т. н. других регионов составила 4,73 %. Учитывая, что в т. н. другие регионы включена большая когорта детей из кавказских республик, наблюдающихся в ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России (Москва), то очевидна высокая концентрация этой мутации в кавказских республиках.

Мутация 1677delTA, описанная *Т.Э.Иващенко*, в отличие от W1282X, имеет четко выраженное и исключительно «кавказское» происхождение, распространена во многих регионах и встречается почти исключительно в семьях грузин, мегрелов, чеченцев [5]. Косвенным обстоятельством, подтверждающим высокую концентрацию мутации 1677delTA на Кавказе, является ее аллельная частота среди т. н. других регионов, равная 3,46 %.

Можно предположить, что если бы в Регистре отдельными субъектами были представлены Карачаево-Черкесская и Чеченская республики, то, вероятно, частота мутаций W1282X и 1677delTA в них доминировала бы над F508del, соответственно так же, как и преобладание E92K над F508del в Чувашии.

CFTRdele2,3 — т. н. славянская [15] мутация, впервые в Европейском регистре (2013) преодолела общеевропейский порог 0,5 % за счет включения данных из России. С момента ее выявления в 2000 г., по данным разных исследователей, она всегда занимает 2-е место по встречаемости среди мутаций МВ в России [2, 5–9]. В Национальном регистре (2014) мутация CFTRdele2,3 не встретилась только в 3 из 30 регионов. По данным Регистра очевидно, что частота мутации CFTRdele2,3 убывает симметрично на север и на юг, что частично соответствует ранее выявленному тренду «клиновидного» снижения частоты с востока на запад в сторону европейских стран [15]. Таким образом, максимальная плотность данной мутации отмечена в Центральной России, в областях с преимущественно русским населением.

Славянское происхождение, вероятно, имеют и частые, характерные для России мутации со сдвигом рамки считывания — 2143delT и 2184insA [5, 8, 16]. Их частота в разных регионах варьируется, но вместе или раздельно эти мутации представлены почти в каждом субъекте РФ.

Фенотипическими особенностями «мягких» генотипов, которые обуславливают позднюю и иногда сверхпозднюю диагностику заболевания [17], являются отсутствие или позднее развитие панкреатической недостаточности, минимизация осложнений со стороны органов пищеварения, а в ряде случаев — отрицательный или сомнительный потовый тест. Эти обстоятельства продолжают подогревать интерес к поиску «мягких» генотипов МВ среди пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями. Несмотря на ограниченное число «мягких»

мутаций и их относительно невысокую суммарную аллельную частоту по сравнению с «тяжелыми», доля «мягких» генотипов значительна. Отчасти это определяется доминированием эффекта «мягкой» мутации над «тяжелой» при сочетании их в одном генотипе. Увеличивающаяся доля «мягких» генотипов в старших возрастных группах обусловлена как диагностикой у взрослых больных, так и лучшей выживаемостью этой группы пациентов [17]. Вытеснение «тяжелых» генотипов «мягкими» отражается также в снижении доли самого распространенного «тяжелого» генотипа F508del/F508del среди пациентов старше 18 лет.

Распространенность «мягких» мутаций в России выше, чем в Европе, их суммарная аллельная частота среди 15 наиболее распространенных мутаций в Европе в 2013 г. (см. табл. 7) составила 3,33 % (R117H, 2789+5G>A, 3849+10kbC>T и D1152H), в то время как в российском Регистре их частота выше в ≥ 2 раза – 6,93 % (E92K, 3849+10kbC>T, L138ins, R334W и 2789+5G>A).

Увеличение доли «мягких» мутаций на протяжении времени в популяции больных МВ в Европе можно проследить, сравнивая Европейский регистр 2010 и 2013 гг. Так, в 2010 г. суммарная аллельная частота «мягких» мутаций среди таковых с частотой $> 0,5$ % составляла 2,54 %, в то время как в 2013 г. – 3,33 % [11, 18].

В России эта тенденция еще более очевидна: в исследовании *Н.В.Петровой* в 2009 г. среди 15 наиболее частых мутаций доля «мягких» составила 3,2 %, в настоящей работе – 6,93 %. Увеличение частоты «мягких» мутаций в России за последние годы объясняется рядом объективных факторов: выявлением новых «мягких» мутаций, таких как E92K, 3272-16T>A, улучшением идентификации мутации 3849+10kbC>T, а также включением упомянутых мутаций в спектр рутинно выявляемых в ведущих ДНК-лабораториях страны. Дополнительным важнейшим обстоятельством в увеличении доли «мягких» мутаций необходимо отметить значительно возросшую диагностику МВ у взрослых пациентов. Так, за 20 лет работы лаборатории муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России диагноз во взрослом возрасте был установлен нескольким десяткам больных, и в большей мере – в последние годы [19, 20]. Популяризация информации о фенотипической неоднородности МВ и особенностях «мягких» генотипов привела к достаточно высокой диагностике МВ в старшем возрасте и в регионах РФ. И последним фактором, объясняющим рост доли «мягких» мутаций, является лучшая выживаемость «мягких» генотипов и их бо́льшая сохранность в популяции больных МВ соответственно [17].

Говоря о «мягких» мутациях в России, нельзя не сказать о мутации L138ins. Впервые выявленная *Н.В.Петровой*, эта мутация в дальнейшем была описана у больных во многих регионах страны [8]. Аллельная частота в России, приближающаяся к 1 %, и редкая встречаемость в западных странах говорит о том, что она характерна именно для российских

больных. Недавно описанная «мягкая» мутация 3272-16T>A уже неоднократно выявлена в РФ, и ее аллельная частота составляет сейчас 0,34 %. Учитывая, что она входит в рутинный спектр CFTR-мутаций только в одной лаборатории РФ, можно ожидать ее значительно бо́льшую аллельную частоту при включении в панели других генетических лабораторий страны.

Частота генотипов является отражением распространенности мутаций МВ. Обращает на себя внимание гомозиготность по редким мутациям: выяснение этнической принадлежности пациентов-носителей таких генотипов может пролить свет на встречаемость определенных мутаций у разных этносов. Так, у 1 пациента с генотипом S1159F/S1159F родители – кумыки, а у 1 больного с A96E/A96E – аварцы. Таким образом, можно предположить, что эти мутации являются характерными для данных этнических групп.

Не менее информативным может быть выявление редких мутаций в гетерозиготном состоянии у пациентов, относящихся к малочисленным этническим группам. Так, у абазинца выявлена мутация K1468R [21], у калмыка – 1725delT, у осетина определен генотип 2118del4/1248+1G>A. По сообщениям генетиков из Томска (*Л.П.Назаренко* и *О.Н.Одинокова*) мутация Q98R детектирована ими у лиц бурятского происхождения. В Регистре (2014) Республика Бурятия не представлена, однако дважды выявлена мутация Q98R. В 1 случае у пациента с генотипом G542X/Q98R мать – корейской национальности, что подтверждает азиатское происхождение мутации Q98R, а у отца пациента, который является армянином, подтверждена мутация G542X. Значительная распространенность мутации G542X у армян была замечена и раньше [8], чем, вероятно, может быть обусловлена относительно высокая встречаемость этой «средиземноморской» мутации в России.

В табл. 8 представлены наиболее характерные для России и для определенных этносов мутации.

Ограничения исследования

Организация работы Регистра больных МВ в Российской Федерации подразумевает возможность неполной объективизации данных. Присылаемый материал систематизируется оргкомитетом Регистра исключительно на доверии. Таким образом, структура и частота конкретных мутаций в регионах РФ не подвергалась ревизии в центральных референсных генетических лабораториях.

Также существенным ограничением исследования является недостаточное число регионов, в которых представлены все больные всех возрастов – и дети, и взрослые. Таких регионов всего лишь 30, при этом субъектов РФ на конец 2014 г. – 85. Это обстоятельство лимитировало рассуждения о закономерностях распространенности мутаций. К тому же среди представленных больных ($n = 2\ 131$) в Регистре только у 89,0 % проведено генетическое исследование, а идентифицировано всего лишь 81,2 % аллелей, что в абсолютной величине составило 3 072 ал-

Таблица 8
Специфические для России и ее этносов мутации
Table 8
Mutation which are specific for Russia and ethnic groups in Russian Federation

Мутация	Аллельная частота, %	Этническая группа	Выявление / описание в РФ
CFTRdele2,3 («славянская»)	5,93	Славяне	Т. Dork et al. (2000) [15]
E92K («чувашская»)	2,62	Чуваши, другие тюркские народы	А.А. Степанова и соавт. (2012) [10], Д.В. Рукавичкин (2007) [7]
2184insA	1,8	Славяне	С. Verlingue et al. (1995) [16], Т.Э. Иващенко, В.С. Баранов [5], Н.В. Петрова (2009) [8]
W1282X	1,8	Карачаевцы	Н.В. Петрова и соавт. (2015) [14]
2143delT	1,69	Славяне	С. Verlingue et al. (1995) [16], Т.Э. Иващенко, В.С. Баранов [5], Н.В. Петрова (2009) [8]
1677delTA («кавказская»)	0,98	Жители Кавказа	Т.Э. Иващенко, В.С. Баранов (2002) [5]
L138ins	0,95	Славяне	Н.В. Петрова (2009) [8]
S466X, S466X-R1070Q	0,37	Славяне, тюрки	Н.В. Петрова, Н.Ю. Каширская, А.В. Поляков [публикация в печати]
S1196X	0,37	Славяне	Т.Э. Иващенко, В.С. Баранов (2002) [5]
3272-16T>A	0,34	Славяне, финно-угры	С.А. Красовский и соавт. (2015) [13]
W1282R	0,29	Славяне	Т.Э. Иващенко, В.С. Баранов (2002) [5]
S1159F	0,08	Вероятно, кумыки	–
Q98R	0,05	Буряты, лица азиатского происхождения	Л.П. Назаренко, О.Н. Одиноква (2015) [публикация в печати]
A96E	0,05	Вероятно, аварцы	–

лея. Расчетное число больных в РФ, согласно данным Регистра (2014), должно составлять 3 380 человек, что соответствует 6 760 аллелям. Таким образом, несмотря на масштабность настоящего анализа, абсолютное число проанализированных аллелей в данном исследовании составляет < 50 % предполагаемого их числа в стране.

Очевидным является также факт неоднородности генетического обследования в различных регионах: от проведения исследования в начале 1990-х гг. только на наличие мутации F508del без повторения анализа на более широкий спектр в последующем – до выявления мутаций у большинства больных в регионе с помощью высокоточных современных методов, в частности секвенирования кодирующей части гена. Можно предположить, что если всем больным МВ в РФ провести исследование на спектр из 30 мутаций, применяемый в ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН, то аллельная частота некоторых из них существенно изменилась бы в сторону повышения.

Сохраняется определенный разрыв в передаче информации между генетиками и клиницистами в некоторых регионах. Различия в спектре и частоте мутаций в работе Д.В. Рукавичкина (2007) и данных по Краснодарскому краю (2014) можно отчасти объяснить изменениями спектра мутаций за 7 прошедших лет. К сожалению, представленный в Регистре (2014) спектр мутаций больных в Башкортостане отличается от результатов генетического исследования, проведенного в это же время башкирскими генетиками [22].

Настоящее исследование основано на данных национального Регистра (2014), т. е. в анализ не включены мутации и больные, которые по определенным причинам не вошли в Регистр отчетного года, чаще всего – это пациенты, умершие до 2014 г.

Заключение

Впервые в России проведена оценка генетического профиля больных МВ по данным Национального регистра. Среди особенностей генетики российских больных можно выделить меньшую частоту доминирующих в мире мутаций – F508del, G542X, G551D, N1303K, 1717-1G>A, 2183AA>G и наоборот – более высокую частоту мутаций, являющихся относительно редкими в западноевропейских странах – CFTRdele2,3, E92K, 2184insA, 2143delT, 1677delTA, L138ins. Важнейшей особенностью генетического профиля российских больных МВ является значительная частота «мягких» мутаций, что закономерно является следствием их высокой популяционной частоты, что, в свою очередь, диктует необходимость дальнейшего тщательного поиска МВ среди «неопытных» пульмонологических больных подросткового и взрослого возраста.

Будущее развитие Регистра видится в уточнении аллельной частоты и повышении уровня идентификации мутаций, в т. ч. характерных для малочисленных этносов. Результатом слаженной работы генетических лабораторий и обобщения данных Регистра должно стать создание оптимальной панели мутаций для эффективной диагностики МВ в РФ.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest.

The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Муковисцидоз взрослых: увеличение выживаемости больных в Москве и Московской области. *Терапевтический архив*. 2012; 3: 54–58.
2. Красовский С.А., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз в России: создание национального ре-

- гистра. Педиатрия. *Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2014; 93 (4): 44–55.
3. <http://www.genet.sickkids.on.ca>
 4. Castellani C., Cuppens H., Macek M. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 8: 179–196.
 5. Ивашенко Т.Э., Баранов В.С. Молекулярно-генетические и биохимические основы патогенеза муковисцидоза. СПб: Интермедика; 2002.
 6. Кoryтина Г.Ф., Викторова Т.В., Байкова Г.В., Хуснутдинова Э.К. Анализ спектра мутаций и полиморфных локусов гена трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза в Башкортостане. *Генетика*. 2002; 38 (9): 1270–1275.
 7. Рукавичкин Д.В. Клинико-генотипический полиморфизм муковисцидоза среди населения Краснодарского края: Дисс. ... канд. мед. наук. Краснодар; 2007.
 8. Петрова Н.В. Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях: Дисс. ... д-ра биол. наук. М.; 2009.
 9. Одинокова О.Н., Назаренко Л.П., Диденко Л.И. и др. Подтверждающая молекулярная диагностика муковисцидоза у новорожденных, выявленных в ходе неонатального скрининга в Томской области. В кн.: VIII Национальный конгресс «Муковисцидоз у детей и взрослых»: Сборник статей и тезисов. Ярославль; 2007: 108–109.
 10. Степанова А.А., Аbruкова А.В., Саваскина Е.Н. и др. Мутация p.E92K – основная причина муковисцидоза у чувашей. *Генетика*. 2012; 48 (7): 731–737.
 11. ECFS Patient Registry. Annual Data Report. 2013. www.ecfs.eu
 12. Голубцова О.И., Красовский С.А., Кожевникова С.Л. и др. Клинические особенности поражения органов дыхания у детей с муковисцидозом в Чувашской республике. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (4): 54–59.
 13. Krasovskiy S., Amelina E., Usacheva M. et al. Mild cystic fibrosis phenotype in adult patients with novel 3272-16T>A mutation. *Cyst. Fibros.* 2015; 14 (Suppl. 1): S58.
 14. Петрова Н.В., Тимковская Е.Е., Васильева Т.А. и др. Особенности спектра мутаций в гене CFTR у больных муковисцидозом в Карачаево-Черкессии. *Медицинская генетика*. 2015; 14 (7): 32–36.
 15. Dork T., Macek M., Mekus F. et al. Characterization of a novel 21-kb deletion, CFTRdele2,3(21kb), in the CFTR gene: a cystic fibrosis mutation of Slavic origin common in Central and East Europe. *Hum. Genet.* 2000; 106: 259–268.
 16. Verlingue C., Kapranov N.I., Mercier B. et al. Complete screening of the coding sequence of the CFTR gene in a sample of CF patients from Russia: Identification of three novel mutations. *Hum. Genet.* 1995; 5: 205–209.
 17. Красовский С.А., Петрова Н.В., Степанова А.А. и др. Клиническое течение заболевания у взрослых больных муковисцидозом – носителей «мягких» мутаций. *Пульмонология*. 2012; 6: 5–11.
 18. ECFS Patient Registry. Annual Data Report. 2010. www.ecfs.eu
 19. Красовский С.А., Усачева М.В., Амелина Е.Л. и др. Диагноз муковисцидоз во взрослом возрасте: фенотипические особенности больных. В кн.: XXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник трудов. М.; 2014: 154.
 20. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Усачева М.В. и др. Фенотипические особенности взрослых больных муковисцидозом – носителей мутации 3849+10kbC>T. *Пульмонология*. 2014; 1: 71–76.
 21. Гембицкая Т.Е., Ивашенко Т.Э., Черменский А.Г., Насыхова Ю.А. Фенотипические особенности и генетическая неоднородность больных при поздней манифестации и неклассическом течении муковисцидоза. *Пульмонология*. 2014; 1: 66–70.
 22. Аюпова А.Х., Караванова Е.А., Фаттахова Е.А., Фролов А.Л. Распределение мутаций гена муковисцидоза в республике Башкортостан. В кн.: XII Национальный конгресс с международным участием «Актуальные проблемы муковисцидоза»: Сборник тезисов. 2015: 26–28.

Поступила 24.03.16
УДК 616.24-003.4-056.7

References

1. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V. et al. Cystic fibrosis in adults: survival growth at Moscow and Moscow region. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 3: 54–58 (in Russian).
2. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Kashirskaya N.Yu. et al. Cystic fibrosis in Russia: development of the National Register. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N.Speranskogo*. 2014; 93 (4): 44–55 (in Russian).
3. <http://www.genet.sickkids.on.ca>
4. Castellani C., Cuppens H., Macek M. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 8: 179–196.
5. Ivashchenko T.E., Baranov V.S. Molecular and Biochemical Basis for Pathogenesis of Cystic Fibrosis. Saint-Petersburg: Intermedika; 2002 (in Russian).
6. Korytina G.F., Viktorova T.V., Baykova G.V., Khusnutdinova E.K. An analysis of mutations and polymorphism of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in Republic of Bashkortostan. *Genetika*. 2002; 38 (9): 1270–1275 (in Russian).
7. Rukavichkin D.V. Clinical and genetic variety of cystic fibrosis in population of Krasnodar krai: Diss. Krasnodar; 2007. 1270–1275 (in Russian).
8. Petrova N.V. Molecular and clinical genotyping of cystic fibrosis in Russian population: Diss. Moscow; 2009 (in Russian).
9. Odiokova O.N., Nazarenko L.P., Didenko L.I. et al. Confirmatory molecular testing for cystic fibrosis in newborns with positive neonatal screening results. In: Abstract and Paper Book of the 8th National Congress «Cystic Fibrosis in Children and Adults». Yaroslavl; 2007: 108–109 (in Russian).
10. Stepanova A.A., Abruкова A.V., Savaskina E.N. et al. p.E92K mutation as the principal cause of cystic fibrosis in Chuvash population. *Genetika*. 2012; 48 (7): 731–737 (in Russian).
11. ECFS Patient Registry. Annual Data Report. 2013. www.ecfs.eu
12. Golubtsova O.I., Krasovskiy S.A., Kozhevnikova S.L. et al. Clinical features of respiratory disease in children with cystic fibrosis in Chuvash Republic. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2012; 11 (4): 54–59 (in Russian).
13. Krasovskiy S., Amelina E., Usacheva M. et al. Mild cystic fibrosis phenotype in adult patients with novel 3272-16T>A mutation. *Cyst. Fibros.* 2015; 14 (Suppl. 1): S58.
14. Petrova N.V., Timkovskaya E.E., Vasil'eva T.A. et al. CFTR gene mutation spectrum in cystic fibrosis patients in Karachaevo-Cherkessiya. *Meditsinskaya genetika*. 2015; 14 (7): 32–36 (in Russian).

15. Dork T., Macek M., Mekus F. et al. Characterization of a novel 21-kb deletion, CFTR Δ dele2,3(21kb), in the CFTR gene: a cystic fibrosis mutation of Slavic origin common in Central and East Europe. *Hum. Genet.* 2000; 106: 259–268.
16. Verlingue C., Kapranov N.I., Mercier B. et al. Complete screening of the coding sequence of the CFTR gene in a sample of CF patients from Russia: Identification of three novel mutations. *Hum. Genet.* 1995; 5: 205–209.
17. Krasovskiy S.A., Petrova N.V., Stepanova A.A. et al. Clinical course of cystic fibrosis in adult carriers of “mild” mutations. *Pul'monologiya.* 2012; 6: 5–11 (in Russian).
18. ECFS Patient Registry. Annual Data Report. 2010. www.ecfs.eu
19. Krasovskiy S.A., Usacheva M.V., Amelina E.L. et al. Diagnosis of cystic fibrosis in adults: phenotypes. In: The 24th Russian National Congress on respiratory diseases. Collected papers. Moscow; 2014: 154 (in Russian).
20. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Usacheva M.V. et al. Phenotypic features of adult cystic fibrosis carriers of 3849+10kbC>T mutation. *Pul'monologiya.* 2014; 1: 71–76 (in Russian).
21. Gembitskaya T.E., Ivashchenko T.E., Chermenskiy A.G., Nasykhova Yu.A. Phenotypic features and genetic heterogeneity of patients with late onset and atypical course of cystic fibrosis. *Pul'monologiya.* 2014; 1: 66–70 (in Russian).
22. Ayupova A.Kh., Karavanova E.A., Fattakhova E.A., Frolov A.L. Distribution of cystic fibrosis gene mutations in Republic of Bashkortostan. In: The 12th National Congress “Actual Issues of Cystic Fibrosis”. An Abstract Book. 2015: 26–28 (in Russian).

Received March 24, 2016
UDC 616.24-003.4-056.7

Информация об авторах

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., ст. научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru
Каширская Наталья Юрьевна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru
Черняк Александр Владимирович – к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru
Амелина Елена Львовна – к. м. н., зав. лабораторией муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru
Петрова Ника Валентиновна – д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: npetrova63@mail.ru
Поляков Александр Владимирович – д. б. н., профессор, зав. лабораторией ДНК-диагностики ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 324-87-72; e-mail: apol@dnlab.ru
Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru
Воронкова Анна Юрьевна – к. м. н., ст. научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: voronkova111@yandex.ru
Усачева Мария Валерьевна – научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: usa-mariya@yandex.ru
Адян Тагуи Аветиковна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 324-87-72; e-mail: tagui.adyan@yandex.ru
Степанова Анна Александровна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 324-87-72; e-mail: sanu@yandex.ru
Алимова Ирина Леонидовна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (4812) 55-54-94; e-mail: iri-alimova@yandex.ru
Ашерова Ирина Карловна – д. м. н., зав. отделением пульмонологии ГУЗ Ярославской области «Детская клиническая больница № 1»; тел.: (4852) 25-24-43; e-mail: irina_asherova@mail.ru

Байкова Галина Владимировна – к. м. н., зав. отделением пульмонологии ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Башкортостан; тел.: (347) 254-88-84; e-mail: gala_fom@list.ru
Басиля Арсен Валерьевич – главный областной пульмонолог Департамента здравоохранения Минздрава Тульской области, зав. пульмонологическим отделением ГУЗ Тульской области «Тульская областная клиническая больница»; тел.: (4872) 48-49-54; e-mail: basilya@mail.ru
Бойцова Евгения Викторовна – д. м. н., зав. лабораторией детской пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (911) 739-00-22; e-mail: evboitsova@mail.ru
Борисов Алексей Валерьевич – врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д.Середявина» Минздрава Самарской области; тел.: (846) 956-43-11; e-mail: borisov2301@yandex.ru
Брисин Виктор Юрьевич – к. м. н., зав. пульмонологическим отделением ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края; тел.: (861) 262-64-54; e-mail: brisin@inbox.ru
Васильева Елена Александровна – врач-педиатр инфекционного боксированного отделения ГБУЗ Самарской области «Самарская городская детская клиническая больница № 1 им. Н.Н.Ивановой»; тел.: (846) 260-37-05; e-mail: vasiljeva@rcf.ru
Васильева Татьяна Геннадьевна – д. м. н., зав. Краевой детской консультативной поликлиникой ГАУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи»; тел.: (423) 240-61-24; e-mail: vladmedic@mail.primorye.ru
Водовозова Элла Владимировна – к. м. н., доцент, зав. кафедрой госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (8652) 35-73-38; e-mail: vodovozovaev@mail.ru
Воронин Сергей Владимирович – к. м. н., зав. Краевой медико-генетической консультацией ГАУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи»; тел.: (423) 242-84-92; e-mail: voroninsvklad@mail.ru
Гаймоленко Инесса Никандровна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; тел.: (3022) 23-63-70; e-mail: ingaim@mail.ru
Голубцова Ольга Игоревна – к. м. н., зав. отделением пульмонологии и аллергологии БУ Чувашской Республики «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики; тел.: (8352) 55-01-26; e-mail: vakcina2007@mail.ru
Горина Юлия Викторовна – к. м. н., ст. научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России; тел.: (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru
Назаренко Людмила Павловна – д. м. н., профессор, зав. лабораторией наследственной патологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинской генетики» Сибирского отделения РАН; тел.: (3822) 53-36-25; e-mail: ludmila.nazarenko@medgenetics.ru
Одиноква Ольга Николаевна – к. б. н., ведущий научный сотрудник, врач лабораторной генетики ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинской генетики» Сибирского отделения РАН; тел.: (3822) 53-56-81; e-mail: olga.odinokova@medgenetics.ru
Гембицкая Татьяна Евгеньевна – д. м. н., профессор, зав. отделом терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 234-13-83; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru
Никонова Виктория Сергеевна – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: nikonovavs@mail.ru
Дьячкова Анна Альбертовна – к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева» Минобрнауки России; тел.: (8342) 76-10-34; e-mail: dalim4@mail.ru
Сергиенко Диана Фикретовна – д. м. н., профессор кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России; тел.: (8512) 52-41-43; e-mail: gazken@rambler.ru
Енина Елена Александровна – к. м. н., зав. пульмонологическим отделением ГБУЗ Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница»; тел.: (903) 445-96-14; e-mail: enina_ea@rambler.ru
Ерзутова Марина Валерьевна – к. м. н., научный сотрудник отдела «Клиника гастроэнтерологии и нарушений обмена веществ» ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России; тел.: (831) 43-615-90; e-mail: ermariva@mail.ru
Зинченко Юлия Сергеевна – клинический ординатор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии» Минздрава России; тел.: (921) 373-45-18; e-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru
Зоненко Оксана Григорьевна – ассистент кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А.Таболкина ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России; тел.: (495) 936-93-74; e-mail: o.zonenko@mail.ru
Иванова Дарья Михайловна – младший научный сотрудник лаборатории детской пульмонологии НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 542-53-62; e-mail: ptilota2009@yandex.ru
 Ильенкова Наталья Анатольевна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (902) 940-48-71; e-mail: ilenkova1@mail.ru
 Кадырова Диана Вячеславовна – врач-пульмонолог Консультативной поликлиники № 1 ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; тел.: (905) 317-33-06; e-mail: dvkadyrova@gmail.ru

Author information

Krasovskiy Stanislav Aleksandrovich, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru
Kashirskaya Nataliya Yur'evna, MD, Professor, Principal Researcher at Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru
Chernyak Aleksandr Vladimirovich, PhD, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru
Amelina Elena L'vovna, PhD, Head of Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru
Petrova Nika Valentinovna, MD in Biology, Chief Scientist at Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: npetrova63@mail.ru
Polyakov Aleksandr Vladimirovich, MD in Biology, Professor, Head of DNA Diagnostics Laboratory, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 324-87-72; e-mail: apol@dnalab.ru
Kondrat'eva Elena Ivanovna, MD, Professor, Principal Researcher at Scientific and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru
Voronkova Anna Yur'evna, PhD, Senior Researcher at Scientific and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: voronkova111@yandex.ru
Usacheva Mariya Valer'evna, Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: usa-mariya@yandex.ru
Adyan Tagui Avetikovna, PhD, Researcher at DNA Diagnosis Laboratory, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 324-87-72; e-mail: tagui.adyan@yandex.ru
Stepanova Anna Aleksandrovna, PhD, Researcher at DNA Diagnostics Laboratory, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 324-87-72; e-mail: cany@yandex.ru
Alimova Irina Leonidovna, MD, Professor, Head of Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Smolensk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4812) 55-54-94; e-mail: iri-alimova@yandex.ru
Asherova Irina Karlovna, MD, Head of Pulmonology Division, Pediatric State Clinical Hospital No.1; tel.: (4852) 25-24-43; e-mail: irina_asherova@mail.ru
Baykova Galina Vladimirovna, PhD, Head of Pulmonology Division, Republic State Pediatric Clinical Hospital; tel.: (347) 254-88-84; e-mail: gala_fom@list.ru
Basilaya Arsen Valer'evich, Head of Pulmonology Division, Tula State Regional Clinical Hospital; tel.: (4872) 48-49-54; e-mail: basilaya@mail.ru
Boysova Evgeniya Viktorovna, MD, Head of Laboratory of Pediatric Pulmonology Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (911) 739-00-22; e-mail: evboitsova@mail.ru
Borisov Aleksey Valer'evich, Pulmonologist at Pulmonology Division, V.D.Seredavin Samara State Regional Clinical Hospital; tel.: (846) 956-43-11; e-mail: borissov2301@yandex.ru

Brisin Viktor Yur'evich, PhD, Head of Pulmonology Division, State Pediatric Territorial Clinical Hospital, Healthcare Ministry of the Krasnodar krai; tel.: (861) 262-64-54; e-mail: brisin@inbox.ru
Vasil'eva Elena Aleksandrovna, Pediatrician at Infectious Disease Division, N.N.Ivanova Samara State City Pediatric Clinical Hospital No.1; tel.: (846) 260-37-05; e-mail: vasiljeva@rcf.ru
Vasil'eva Tat'yana Gennad'evna, MD, Head of Territorial Pediatric Outpatient Counseling, Territorial State Clinical Center of Tertiary Medical Care; tel.: (423) 240-61-24; e-mail: vladmedic@mail.primorye.ru
Vodovozova Ella Vladimirovna, PhD, Assistant Professor, Head of Department of Hospital Pediatrics, Stavropol' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8652) 35-73-38; e-mail: vodovozovaev@mail.ru
Voronin Sergey Vladimirovich, PhD, Head of Territorial Medical and Genetic Counseling, Territorial State Clinical Center of Tertiary Medical Care; tel.: (423) 242-84-92; e-mail: voroninsvlad@mail.ru
Gaymolenko Inessa Nikandrovna, MD, Professor, Head of Department of Hospital and Ambulatory Pediatrics, Chita State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3022) 23-63-70; e-mail: ingaim@mail.ru
Golubtsova Ol'ga Igorevna, PhD, Head of Division of Pulmonology and Allergy, Republic Pediatric Clinical Hospital; tel.: (8352) 55-01-26; e-mail: vakcina2007@mail.ru
Gorinova Yuliya Viktorovna, PhD, Senior Researcher at Division of Pulmonology and Allergy, Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru
Nazarenko Lyudmila Pavlovna, MD, Professor, Head of Laboratory of Hereditary Diseases, Federal Research Institute of Medical Genetics, Siberian Department of Russian Science Academy; tel.: (3822) 53-36-25; e-mail: ludmila.nazarenko@medgenetics.ru
Odinokova Ol'ga Nikolaevna, PhD in Biology, Chief Scientist, Laboratory Geneticist at Federal Research Institute of Medical Genetics, Siberian Department of Russian Science Academy; tel.: (3822) 53-56-81; e-mail: olga.odinokova@medgenetics.ru
Gembitskaya Tat'yana Evgen'evna, MD, Professor, Head of Division of Therapeutic Pulmonology, Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 234-13-83; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru
Nikonova Viktoriya Sergeevna, PhD, Senior Researcher at Scientific and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: nikonovavs@mail.ru
D'yachkova Anna Al'bertovna, PhD, Associate Professor at Department of General Internal Medicine, N.P.Ogarev Mordovian State University; tel.: (8342) 76-10-34; e-mail: dalim4@mail.ru
Sergienko Diana Fikretovna, MD, Professor at General Pediatrics, Astrakhan' State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8512) 52-41-43; e-mail: gazken@rambler.ru
Enina Elena Aleksandrovna, PhD, Head of Pulmonology Division, State Pediatric Territorial Clinical Hospital of Stavropol' krai; tel.: (903) 445-96-14; e-mail: enina_ea@rambler.ru
Erzutova Marina Valer'evna, PhD, Researcher at Clinic of Gastroenterology and Metabolic Disease, Privolzhskiy Federal Medical Research Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (831) 436-15-90; e-mail: ermariva@mail.ru
Zinchenko Yuliya Sergeevna, Resident Physician at Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921)373-45-18; e-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru
Zonenko Oksana Grigor'evna, Assistant Lecturer at Academician V.A.Tabolin Hospital Pediatrics Department, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 936-93-74; e-mail: o.zonenko@mail.ru
Ivanova Dar'ya Mikhaylovna, Junior Researcher at Laboratory of Hospital Pediatrics, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 542-53-62; e-mail: ptilota2009@yandex.ru
Il'enkova Nataliya Anatol'evna, MD, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (902) 940-48-71; e-mail: ilenkova1@mail.ru
Kadyrova Diana Vyacheslavovna, Pulmonologist at State Republic Pediatric Clinical Hospital, Healthcare Ministry of the Republic of Tatarstan; tel.: (905) 317-33-06; e-mail: dvkadyrova@gmail.ru