© ПЕТРОВА Н. В., КОНДРАТЬЕВА Е. И., ПОЛЯКОВ А. В., ИВАЩЕНКО Т. Э., ПАВЛОВ А. Е., ЗИНЧЕНКО Р. А., ГИНТЕР Е. К., ОДИНОКОВА О. Н., НАЗАРЕНКО Л. П., КАПРАНОВ Н. И., АМЕЛИНА Е. Л., СТАРИНОВА М.А., КУЦЕВ С. И., ИЖЕВСКА В. Л., КОНДРАТЕНКО О. В., БОЙЧЕНКО Е. А., КОЗЛОВ А. В., БОЙЦОВА Е. В., ГЕМБИЦКАЯ Т. Е., МОСКВИНА Д. М., СТЕПАНЕНКО Т. А., ФИЛИППОВА Т. А., КОНОВАЛОВА Л. Е., МАХМУТОВА В. Р., ОРЛОВ А. В., ПАШКЕВИЧ А. А., НИКИТИНА М. И., КОВАЛЕВ В. Н., ИГНАТЬЕВА М. Н., УШАТСКАЯ О. А., БОРИСЕНКО Т. С., АНТИПОВА Л. А., ПОНОМАРЕВА Н. Д., ШУЛЯК И. П., НОВИКОВА О. Б., АЛИМОВА И. Л., ВОДОВОЗОВА Э. В., ЛЕДЕНЕВА Л. Н., ЕНИНА Е. А., ПОНОМАРЕВА Т. А., ОГАНЕСЯН И. С., КАНУКОВА Н. А., АЛЕКСАНЯН М. Э., ЗАКУРНАЕВА Е. В., ФИЛИМОНОВА М. Н., СМИРНОВА И. И., МУХАЧЕВА В. В., КАЛИНИНА Ю. Э., БУЛАТОВА И. А., ТРЯСЦЫНА Н. В., СИМАНОВА Т. В., ОСИПОВА Е. В., СТАРОДУБЦЕВА О. И., МУРАЛЕВА Н. П., КОЧЕРГИНА Т. А., ГОГОЛЕВА Е. В., ГУБАРЕВА Т. А., КОЗЛОВА Е. А., СИКОРА Н. В., МОЛЧАНОВА О. В., САЦУК Н. А., РЕВЕЛЬ-МУРОЗ Н. П., КАРИМОВА И. П., ГОЛУБЦОВА О. И., ПАВЛОВ П. И., АШЕРОВА И. К., ЗИЛЬБЕР И. Е.

УДК 575.224, 616.062

DOI: 10.20333/2500136-2019-2-47-59

ОСОБЕННОСТИ СПЕКТРА ПАТОГЕННЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *CFTR* У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ИЗ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Н. В. Петрова[1], Е. И. Кондратьева[1], А. В. Поляков[1], Т. Э. Иващенко[3], А. Е. Павлов[4], Р. А. Зинченко[1,5], Е. К. Гинтер[1], О. Н. Одинокова[6], Л. П. Назаренко[6], Н. И. Капранов[1], Е. Л. Амелина[2,] М.А. Старинова[1], С. И. Куцев[1], В. Л. Ижевская[1], О. В. Кондратенко[7], Е. А. Бойченко[8], А. В. Козлов[7], Е. В. Бойцова[9], Т. Е. Гембицкая[10], Д. М. Москвина[10], Т. А. Степаненко[11], Т. А. Филиппова[11], Л. Е. Коновалова[12], В. Р. Махмутова[11], А. В. Орлов[13], А. А. Пашкевич[13], М. И. Никитина[13], В. Н. Ковалев[13], М. Н. Игнатьева[13], О. А. Ушатская[13], Т. С. Борисенко[13], Л. А. Антипова[13], Н. Д. Пономарева[14], И. П. Шуляк[15], О. Б. Новикова[16], И. Л. Алимова[16, 17], Э. В. Водовозова[18], Л. Н. Леденева[18], Е. А. Енина[19], Т. А. Пономарева[18], И. С. Оганесян[19], Н. А. Канукова[20], М. Э. Алексанян[21], Е. В. Закурнаева[21], М. Н. Филимонова[6], И. И. Смирнова[6], В. В. Мухачева[6], Ю. Э. Калинина[22], И. А. Булатова[23], Н. В. Трясцына[23], Т. В. Симанова[24], Е. В. Осипова[25], О. И. Стародубцева[25], Н. П. Муралева[24], Т. А. Кочергина[25], Е. В. Гоголева[24], Т. А. Губарева[26], Е. А. Козлова[27], Н. В. Сикора[28], О. В. Молчанова[29], Н. А. Сацук[30], Н. П. Ревель-Муроз[31], И. П. Каримова[32], О. И. Голубцова[33], П. И. Павлов[34], И. К. Ашерова[35], И. Е. Зильбер[36].

[1]Медико-генетический научный центр, Москва 115522, Российская Федерация

[2]Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва 105077, Российская Федерация

[3]Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, Санкт-Петербург 199034, Российская Федерация

[4]ООО Парсек Лаб, Санкт-Петербург 197350, Российская Федерация

[5]Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва 129110, Российская Федерация

[6]Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск 634009, Российская Федерация

[7]Клиника Самарского государственного медицинского университета, Самара 443079, Российская Федерация

[8]Самарская областная детская клиническая больница им. Н. Н. Ивановой, Самара 443079, Российская Федерация

[9]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург 194100, Российская Федерация

[10]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург 197022, Российская Федерация

[11]Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург 194354, Российская Федерация

[12]Детская клиническая больница, Санкт-Петербург 195009, Российская Федерация

[13]Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург 194156, Российская Федерация

[14]Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург 620102, Российская Федерация

[15]Областная детская клиническая больница № 1, Екатеринбург 620149, Российская Федерация

[16]Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск 214019, Российская Федерация

[17]Смоленская областная детская клиническая больница, Смоленск 214019, Российская Федерация

[18]Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь 355017, Российская Федерация

[19]Краевая детская клиническая больница, Ставрополь 355029, Российская Федерация

[20]Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр, Ставрополь 355017, Российская Федерация

[21]Тамбовская областная детская клиническая больница, Тамбов 392000, Российская Федерация

[22]Тульская детская областная клиническая больница, Тула 300010, Российская Федерация

[23]Областная клиническая больница № 1, Тюмень 625023, Российская Федерация

[24]Республиканская детская клиническая больница, Ижевск 426009, Российская Федерация

[25]Первая республиканская клиническая больница, Ижевск 426000, Российская Федерация

[26]Ульяновская областная детская клиническая больница имени политического и общественного деятеля Ю.Ф.Горячева, Ульяновск 432011, Российская Федерация

[27]Детская краевая клиническая больница им. А. К. Пиотровича, Хабаровск 680003, Российская Федерация

[28]Перинатальный центр, Хабаровск 680028, Российская Федерация

[29]Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск 680009, Российская Федерация

[30]Нижневартовская окружная клиническая детская больница, Нижневартовск 628609, Российская Федерация

[31]Челябинская областная клиническая больница, Челябинск 454048, Российская Федерация

[32]Челябинская областная детская клиническая больница, Челябинск 454087, Российская Федерация
[33]Республиканская детская клиническая больница, Чебоксары 428003, Российская Федерация
[34]Республиканская клиническая больница, Чебоксары 428018, Российская Федерация
[35]Детская клиническая больница № 1, Ярославль 150003, Российская Федерация
[36]Клиническая больница № 2, Ярославль 150010, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить особенности и разнообразие спектра патогенных генетических вариантов гена *CFTR* (ABCC7) у российских пациентов с МВ, представленных в Регистре больных муковисцидозом (МВ) Российской Федерации (РФ) 2017г.

Материал и методы. Проанализированы результаты генотипирования, включавшего анализ частых патогенных генетических вариантов, секвенирование кодирующей последовательности, поиск генных перестроек гена CFTR, 3096 больных из 81 региона-субъекта Российской Федерации, представленных в Регистре больных МВ в РФ 2017 г.

Результаты. Выявлено 196 патогенных генетических вариантов гена *CFTR*. Суммарная доля 11 генетических вариантов c.1521_1523delCTT (F508del), c.54-5940_273+10250del21kb (CFTRdele2,3), c.274G>A (E92K), c.2012delT (2143delT), c.3718-2477C>T (3849+10kbC->T), c.3846G>A (W1282X), c.2052_2053insA (2184insA), c.1545_1546delTA (1677delTA), c.3909C>G (N1303K), c.1624G>T (G542X), c.413_415dupTAC (L138ins) составляет 75,6 %. 102 редких вариантов обнаружены однократно, 29 – дважды. Как в спектре, так и по частоте у пациентов в РФ преобладают варианты, приводящие к серьезным нарушениям функции белка CFTR (I, II, III классы). 44 генетических варианта не внесены в базы CFTR1 и CFTR2.

Заключение. На основании данных Регистра 2017 года определены спектр и относительные частоты патогенных вариантов последовательности гена *CFTR* у российских больных МВ; описано их распределение в зависимости от класса и типа. Выявлены генетические варианты, ранее не описанные в базах CFTR1 и CFTR2. Полученные результаты могут использоваться для оптимизации генетического консультирования и клинической работы с семьями, отягощенными МВ, а также для дальнейших исследований патогенетической значимости ранее не описанных генетических вариантов гена *CFTR*.

Ключевые слова: муковисцидоз, ген *CFTR*, спектр патогенных генетических вариантов, российская популяция.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Петрова НВ, Кондратьева ЕИ, Поляков АВ, Иващенко ТЭ, Павлов АЕ, Зинченко РА, Гинтер ЕК, Одинокова ОН, Назаренко ЛП, Капранов НИ, Амелина ЕЛ, Старинова МА, Куцев СИ, Ижевска ВЛ, Кондратенко ОВ, Бойченко ЕА, Козлов АВ, Бойцова ЕВ, Гембицкая ТЕ, Москвина ДМ, Степаненко ТА, Филиппова ТА, Коновалова ЛЕ, Махмутова ВР, Орлов АВ, Пашкевич АА, Никитина МИ, Ковалев ВН, Игнатьева МН, Ушатская ОА, Борисенко ТС, Антипова ЛА, Пономарева НД, Шуляк ИП, Новикова ОБ, Алимова ИЛ, Водовозова ЭВ, Леденева ЛН, Енина ЕА, Пономарева ТА, Оганесян ИС, Канукова НА, Алексанян МЭ, Закурнаева ЕВ, Филимонова МН, Смирнова ИИ, Мухачева ВВ, Калинина ЮЭ, Булатова ИА, Трясцына НВ, Симанова ТВ, Осипова ЕВ, Стародубцева ОИ, Муралева НП, Кочергина ТА, Гоголева ЕВ, Губарева ТА, Козлова ЕА, Сикора НВ, Молчанова ОВ, Сацук НА, Ревель-Муроз НП, Каримова ИП, Голубцова ОИ, Павлов ПИ, Ашерова ИК, Зильбер ИЕ. Особенности спектра патогенных генетических вариантов гена *CFTR* у больных муковисцидозом из Российской Федерации**.** *Сибирское медицинское обозрение.* 2019;(2):47-59. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-47-59

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

N. V. Petrova[1], E. I. Kondratyeva[1], A. V. Polyakov[1], T. E. Ivaschenko[3], A. E. Pavlov[4], R. A. Zinchenko[1,5], E. K. Ginter[1], O. N. Odinokova[6], L. P. Nazarenko[6], N. I. Kapranov[1], E. L. Amelina[2], M. A. Starinova[1], S. I. Kutsev[1], V. L. Izhevskaya[1], O. V. Kondratenko[7], E. A. Boychenko[8], A. V. Kozlov[7], E. V. Boytsova[9], T. E. Gembitskaya[10], D. M. Moskvina[10], T. A. Stepanenko[11], T. A. Filippova[11], L. E. Konovalova[12], V. R. Makhmutova[11], A. V. Orlov[13], A. A. Pashkevich[13], M. I. Nikitina[13], V. N. Kovalev[13], M. N. Ignatyeva[13], O. A. Ushatskaya[13], T. S. Borisenko[13], L. A. Antipova[13], N. D. Ponomareva[13], I. P. Shulyak[15], O. B. Novikova[16], I. L. Alimova[16, 17], E. V. Vodovozova[18], L. N. Ledeneva[18], E. A. Yenina[19], T. A. Ponomareva[18], I. S. Oganesyan[19], N. A. Kanukova[20], M. E. Aleksanyan[21], E. V. Zakurnaeva[21], M. N. Filimonova[6], I. I. Smirnova[6], V. V. Mukhacheva[6], Yu. E. Kalinina[22], I. A. Bulatova[23], N. V. Tryastsina[23], T. V. Simanova[24], E. V. Osipova[25], O. I. Starodubtseva[25], N. P. Muraleva[24], T. A. Kochergina[25], E. V. Gogoleva[24], T. A. Gubareva[26], E. A. Kozlova[27], N. V. Sikora[28], O. V. Molchanova[29], N. A. Satsuk[30], N. P. Revel-Muroz[31], I. P. Karimova[32], O. I. Golubtsova[33], P. I. Pavlov[34], I. K. Asherova[35], I. E. Zilber[36].

[1]Research Center for Medical Genetics, Moscow 115522, Russian Federation
[2]Research Institute of Pulmonology, Moscow 105077, Russian Federation
[3]Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine them. D.O. Ott, St. Petersburg 199034, Russian Federation
[4]Parseq Lab, St. Petersburg 197350, Russian Federation
[5]Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow 129110, Russian Federation
[6]Tomsk National Research Medical Center, Tomsk 634009, Russian Federation
[7]Clinics of Samara State Medical University, Samara, 443079, Russian Federation
[8]Samara City Cchildren's Clinical Hospital № 1 named after N. N. Ivanova, Samara 443079, Russian Federation
[9]St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg 194100, Russian Federation
[10]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg 197022, Russian Federation
[11]City General Hospital №2, St. Petersburg 194354, Russian Federation
[12]Children's Clinical Hospital, St. Petersburg 195009, Russian Federation
[13]Children's City Hospital of St. Olga, St. Petersburg 194156, Russian Federation
[14]Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Yekaterinburg 620102, Russian Federation

[15]Regional Children's Clinical Hospital № 1, Yekaterinburg 620149, Russian Federation
[16]Smolensk State Medical University, Smolensk 214019, Russian Federation
[17]Smolensk Regional Children's Clinical Hospital, Smolensk 214019, Russian Federation
[18]Stavropol State Medical University, Stavropol 355017, Russian Federation
[19]Regional Children's Clinical Hospital, Stavropol 355029, Russian Federation
[20]Stavropol Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center, Stavropol 355017, Russian Federation
[21]Tambov Regional Children's Clinical Hospital, Tambov 392000, Russian Federation
[22]Tula Regional Children's Clinical Hospital, Tula 300010, Russian Federation
[23]Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen 625023, Russian Federation
[24]Republican Children's Clinical Hospital, Izhevsk 426009, Russian Federation
[25]First Republican Clinical Hospital, Izhevsk 426000, Russian Federation
[26]Goryachev Ulyanovsk Regional Children's Clinical Hospital, Ulyanovsk 432011, Russian Federation
[27]Piotrovich Children's Regional Clinical Hospital, Khabarovsk 680003, Russian Federation
[28]Perinatal Center, Khabarovsk 680028, Russian Federation
[29]Institute for Advanced Studies of Health Professionals, Khabarovsk 680009, Russian Federation
[30]Nizhnevartovsk Regional Clinical Children's Hospital, Nizhnevartovsk 628609, Russian Federation
[31]Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk 454048, Russian Federation
[32]Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk 454087, Russian Federation
[33]Republican Children's Clinical Hospital, Cheboksary 428003, Russian Federation
[34]Republican Clinical Hospital, Cheboksary 428018, Russian Federation
[35]Children's Clinical Hospital № 1, Yaroslavl 150003, Russian Federation
[36]Clinical Hospital № 2, Yaroslavl 150010, Russian Federation

The aim of the research is to study features and diversity of spectrum of pathogenic genetic variants of *CFTR* gene (ABCC7) in Russian patients with CF presented in the Registry of patients with cystic fibrosis (CF) from the Russian Federation (RF) for 2017.

Material and methods. The following data has been analysed: results of genotyping, including the analysis of frequent pathogenic genetic variants; sequencing of coding order; search for gene rearrangements of *CFTR* gene; 3096 patients from 81 regions of the Russian Federation represented in the Register of CF patients in the Russian Federation for 2017.

Results. 196 pathogenic genetic variants of *CFTR* gene were identified. The total share of 11 genetic variants c.1521_1523delCTT (F508del), c.54-5940_273 + 10250del21kb (CFTRdele2,3), c.274G> A (E92K), c.2012delT (2143delT), c.3718-2477C> T (3849 + 10kbC-> T), c.3846G> A (W1282X), c.2052_2053insA (2184insA), c.1545_1546delTA (1677delTA), c.3909C> G (N1303K), c.1624G> T (G542X), c. 413_415dupTAC (L138ins) is 75.6%. 102 rare variants were found once, 29 – twice. In patients from the Russian Federation, both in spectrum and in frequency, variants, leading to serious dysfunction of the CFTR protein function (classes I, II, III) prevail. 44 genetic variants are not included in the CFTR1 and CFTR2 databases.

Conclusion. Spectrum and relative frequencies of pathogenic variants of *CFTR* gene sequence in Russian CF patients were determined on the basis of Register data for 2017; their distribution depending on class and type was described. Genetic variants that were not previously described in CFTR1 and CFTR2 bases have been identified. The obtained results can be used to optimize genetic consultations and clinical work with families burdened with CF, as well as for further research on pathogenetic significance of genetic variants of *CFTR* gene that were not previously described.

Key words: cystic fibrosis, *CFTR* gene, spectrum of pathogenic genetic variants, Russian population.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Petrova NV, Kondratyeva E I, Polyakov AV, Ivaschenko TE, Pavlov AE, Zinchenko RA, Ginter EK, Odinokova ON, Nazarenko LP, Kapranov NI, Amelina EL, Starinova MA, Kutsev SI, Izhevskaya VL, Kondratenko OV, Boychenko EA, Kozlov AV, Boytsova EV, Gembitskaya TE, Moskvina DM, Stepanenko TA, Filippova TA, Konovalova LE, Makhmutova VR, Orlov AV, Pashkevich AA, Nikitina MI, Kovalev VN, Ignatyeva MN, Ushatskaya OA, Borisenko TS, Antipova LA, Ponomareva ND, Shulyak IP, Novikova OB, Alimova IL, Vodovozova EV, Ledeneva LN, Yenina EA, Ponomareva TA, Oganesyan IS, Kanukova NA, Aleksanyan ME, Zakurnaeva EV, Filimonova MN, Smirnova II, Mukhacheva VV, Kalinina YuE, Bulatova IA, Tryastsina NV, Simanova TV, Osipova EV, Starodubtseva OI, Muraleva NP, Kochergina TA, Gogoleva EV, Gubareva TA, Kozlova EA, Sikora NV, Molchanova OV, Satsuk NA, Revel-Muroz NP, Karimova IP, Golubtsova OI, Pavlov PI, Asherova IK, Zilber IE. Features of spectrum of pathogenic genetic variants of the *CFTR* gene in patients with cystic fibrosis from the Russian Federation. *Siberian Medical Review.*2019;(2):47-59. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-47-59

Введение

Муковисцидоз (МВ) – частое моногенное заболевание, обусловленное патогенными генетическими вариантами гена *CFTR (ABCC7*). Ген *CFTR* содержит 27 экзонов и расположен в регионе 31.1 длинного плеча 7-й хромосомы (7q31.1). МВ характеризуется широкой вариабельностью клинических проявлений, в наибольшей степени являющихся следствием многообразия генетических вариантов гена *CFTR* [1]. На сегодняшний день описано более 2200 вариантов последовательности гена *CFTR*, как патогенных, так и с неясной клинической значимостью, а также не имеющих клинических последствий [2, 3]. Спектр и частота вариантов последовательности гена *CFTR* значительно различаются в разных странах и этнических группах, что предполагает определенные трудности для разработки региональных протоколов молекулярной диагностики и внедрения достижений таргетной терапии при лечении больных МВ [4].

Значительные достижения в развитии методов и технологий молекулярно-генетического тестирования позволяют в большинстве случаев успешно осуществлять молекулярно-генетическую диагностику МВ. Наибольшую трудность представляет оценка функциональной значимости редких и ранее не идентифицированных генетических вариантов [1].

По состоянию на 31 августа 2018 года на веб-сайте международного проекта CFTR2 [2] представлено 334 патогенных вариантов гена *CFTR*. Они приводят к нарушению синтеза белка CFTR, транспорта его к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора, снижая стабильность или количество молекул белка. В зависимости от влияния на функцию белка CFTR мутации подразделяют на 6 основных классов [5]. В ряде случаях класс генетических вариантов не определен. Генетические варианты I, II и III классов приводят к полному или почти полному прекращению функции хлорного канала, и относятся к «тяжелым», тогда как при вариантах IV-VI классов сохраняется остаточная функция хлорного канала, что позволяет их объединить в группу «мягких» вариантов. «Тяжесть» генетического варианта определяет степень нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы. «Мягкие» варианты доминируют над «тяжелыми» в отношении панкреатического фенотипа [5].

Целью настоящего исследования является изучение особенностей и разнообразия спектра патогенных генетических вариантов гена *CFTR* у российских пациентов с МВ, внесенных в Регистр больных МВ в РФ 2017 г.

Материал и методы

Материалом исследования являлись данные Регистра больных МВ в РФ 2017 года. В Регистр включены данные о 3096 больных из 81 региона-субъекта Российской Федерации: 3047 живых и 49 умерших. Материалом исследования являлась ДНК больных МВ. Проект Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации одобрен Комитетом по Этике ФГБНУ «МГНЦ» 20 декабря 2012 года (председатель Этического комитета – проф. Л. Ф. Курило) и пациенты с муковисцидозом и/или их представители подписывали информированное согласие.

Молекулярно-генетическое тестирование проведено согласно алгоритму консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе» [6]. При генетическом исследовании частых генетических вариантов гена *CFTR* использовалась методика мультиплексной амплификации для выявления инсерционно/делеционных вариантов, для регистрации точковых нуклеотидных замен – метод аллель-специфичного лигирования с последующей амплификацией или метод рестрикционного анализа. Части больных проведено исследование нуклеотидной последовательности кодирующей области гена *CFTR* методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру на приборе фирмы Applied Biosystems согласно протоколу фирмы-производителя, либо методом параллельного массового секвенирования (NGS) с последующим подтверждением выявленных изменений секвенированием по Сенгеру. Анализ протяженных перестроек гена *CFTR* проводили методом количественной MLPA (мультиплексной лигазо-зависимой амплификации проб).

Оценку патогенности генетических вариантов гена *CFTR* проводили согласно руководству по интерпретации данных генетических вариантов [7, 8].

Результаты и обсуждение

В Регистре 2017 г. приведены сведения о 3096 больных МВ из РФ. Средний возраст – 12,1 ± 9,4 лет. Средний возраст установления диагноза – 3,1 ± 6,1 года. 47,8% пациентов диагноз установлен в результате неонатального скрининга на МВ.

Молекулярно-генетическое исследование проведено 92,4 % больным. Общая доля идентифицированных мутантных аллелей составила 88,3 %. Оба патогенных аллеля были определены у 80,2 % больных, которым проводилось генетическое исследование, один – у 16,1 %, у 3,7 % больных оба мутантных аллеля не идентифицированы.

Всего выявлено 196 патогенных генетических вариантов гена *CFTR*. Помимо частых выявлено значительное количество редких вариантов: 102 обнаружены однократно, 29 – дважды в выборке исследованных пациентов. Относительные частоты генетических вариантов гена C*FTR* среди больных МВ в порядке убывания представлены в таблице 1.

Среди 196 выявленных генетических вариантов гена *CFTR* преобладают миссенс-мутации – 32,14 %, значительную долю составляют делеции/инсерции со сдвигом рамки считывания – 20,41 %; нонсенс-мутации – 21,94 % и нарушение сплайсинга – 16,84 %; Делеции/инсерции без сдвига рамки считывания (2,04 %) и промоторные мутации (0,5 %) – относительно редки (табл. 2). Обширные перестройки (CVS) составляют 6,12 %. Следует отметить, что по сравнению с мировыми данными, представленными в проекте CFTR1 [2], разнообразие миссенс-мутаций у российских больных существенно ниже, а нонсенс-мутаций и обширных перестроек – выше, чем в общемировой выборке (табл. 2).

Из выявленных генетических вариантов, класс которых определен, 75,9 % (110) относятся к I классу, 3,4 % (5) – ко II, 4,1 % (6) – III, 6,9 % (10) – к IV, 6,9 % (10) – к V и 2,8 % (4) – к VI классу (табл.1). Таким образом, в спектре выявленных генетических вариантов в РФ преобладают варианты, приводящие к серьезным нарушениям функции белка CFTR (I, II, III классы). «Мягкий» генотип (при котором больной является носителем, по крайней мере, одного варианта IV, V или VI класса) выявлен у 22,0 % больных.

Таблица 1

Патогенные генетические варианты гена CFTR у больных муковисцидозом из РФ

Table 1

Pathogenic genetic variants of CFTR gene in patients from the Russian Federation with cystic fibrosis

№	Название по cDNA	Название по положению в белке	Традиционное название	Класс	Характер нарушения функции белка	Классификация в базе CFTR2 [9]	Частота (%)
1	c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	F508del	II	тяжелый	патогенный	52,8
2	c.54-5940_273+10250del21kb	p.Ser18ArgfsX16	CFTRdele2,3	I	тяжелый	патогенный	6,2
3	c.274G>A	p.Glu92Lys	E92K	IV(?)	мягкий	патогенный	3,0
4	c.2012delT	p.Leu671X	2143delT	I	тяжелый	патогенный	2,1
5	c.3718-2477C>T	нет	3849+10kbC->T	V	мягкий	патогенный	2,0
6	c.3846G>A	p.Trp1282X	W1282X	I	тяжелый	патогенный	1,9
7	c.2052_2053insA	p.Gln685ThrfsX4	2184insA	I	тяжелый	патогенный	1,8
8	c.1545_1546delTA	p.Tyr515X	1677delTA	I	тяжелый	патогенный	1,8
9	c.3909C>G	p.Asn1303Lys	N1303K	II	тяжелый	патогенный	1,5
10	c.1624G>T	p.Gly542X	G542X	I	тяжелый	патогенный	1,3
11	c.413_415dupTAC	p.Leu138dup	L138ins	IV	мягкий	патогенный	1,2
12	c.262_263delTT	p.Leu88IlefsX22	394delTT	I	тяжелый	патогенный	0,9
13	c.1000C>T	p.Arg334Trp	R334W	IV	мягкий	патогенный	0,8
14	c.3844T>C	p.Trp1282Arg	W1282R	II	тяжелый	не описан	0,6
15	c.1397C>G	p.Ser466X	S466X	I	тяжелый	патогенный	0,5
16	c.2657+5G>A	нет	2789+5G>A	V	мягкий	патогенный	0,5
17	c.3587C>G	p.Ser1196X	S1196X	I	тяжелый	патогенный	0,5
18	c.3691delT	p.Ser1231ProfsX4	3821delT	I	тяжелый	патогенный	0,5
19	c.1240_1244delCAAAA	p.Asn415X	1367del5	I	тяжелый	не описан	0,3
20	c.3140-16T>A	нет	3272-16T>A#	V	мягкий	не описан	0,3
21	c.3196C>T	p.Arg1066Cys	R1066C	II	тяжелый	патогенный	0,3
22	c.3816_3817delGT	p.Ser1273LeufsX28	3944delGT	I	тяжелый	не описан	0,3
23	c.3929G>A	p.Trp1310X	W1310X	I	тяжелый	не описан	0,2
24	c.2353C>T	p.Arg785X	R785X	I	тяжелый	патогенный	0,2
25	c.1657C>T	p.Arg553X	R553X	I	тяжелый	патогенный	0,2
26	c.3484C>T	p.Arg1162X	R1162X	I	тяжелый	патогенный	0,2
27	c.4004T>C	p.Leu1335Pro	L1335P	IV	мягкий	патогенный	0,2
28	c.489+1G>T	нет	621+1G->T	I	тяжелый	патогенный	0,2
29	c.580-1G>T	нет	712-1G->T	I	тяжелый	патогенный	0,2
30	c.1766+1G>A	нет	1898+1G->A	I	тяжелый	патогенный	0,1
31	c.3883delA	p.Ile1295PhefsX33	4015delA	I	тяжелый	патогенный	0,1
32	c.(743+1_744-1)_(1584+1_1585-1)dup	нет	CFTRdup6b-10^	I	тяжелый	патогенный	0,1
33	c.1766+1G>C	нет	1898+1G->C	I	тяжелый	патогенный	0,1
34	c.3476C>T	p.Ser1159Phe	S1159F	неизвестно	мягкий	патогенный	0,1
35	c.3717G>A	p.Arg1239Arg	3849G->A	неизвестно	мягкий	патогенный	0,1
36	c.1040G>C	p.Arg347Pro	R347P	IV	мягкий	патогенный	0,1
37	c.252T>A#	p.Tyr84X		I	тяжелый	не описан	0,1
38	c.254G>A	p.Gly85Glu	G85E	II	тяжелый	патогенный	0,1
39	c.2834C>T	p.Ser945Leu	S945L	IV	мягкийй	патогенный	0,1
40	c.3454G>C	p.Asp1152His	D1152H	IV	мягкий	варьирующие клинические проявления	0,1
41	c.3472C>T	p.Arg1158X	R1158X	I	тяжелый	патогенный	0,1
42	c.349C>T	p.Arg117Cys	R117C	IV	мягкий	патогенный	0,1
43	c.3528delC	p.Lys1177SerfsX15	3659delC	I	тяжелый	патогенный	0,1
44	c.1766+2T>C	нет	c.1766+2T>C	I	тяжелый	не описан	0,1
45	c.1116+1G>A	нет	1248+1G->A	I	тяжелый	патогенный	0,1
46	c.2374C>T	p.Arg792X	R792X	I	тяжелый	патогенный	0,1
47	c.287C>A	p.Ala96Glu	A96E	неизвестно	мягкий	не описан	0,1
48	c.3475T>C	p.Ser1159Pro	S1159P	неизвестно	мягкий	патогенный	0,1
49	c.3889dupT	p.Ser1297PhefsX5	4016insT	I	тяжелый	патогенный	0,1
50	c.4251delA	p.Glu1418ArgfsX14	4382delA	VI	мягкий	патогенный	0,1
51	c.4364C>G	p.Ser1455Ter	S1455X	VI	мягкий	патогенный	0,1
52	c.(743+1_744-1)_(1116+1_1117-1)dup	нет	CFTRdup6b,7*	I	тяжелый	патогенный	0,1
53	c.1584+1G>A	нет	1716+1G->A	I	тяжелый	патогенный	0,1
54	c.1585-1G>A	нет	1717-1G->A	I	тяжелый	патогенный	0,1
55	c.1705T>C	p.Tyr569His	Y569H	неизвестно	мягкий	не описан	0,1

56	c.1735G>T	p.Asp579Tyr	D579Y	неизвестно	тяжелый	не описан	0,1
57	c.223C>T	p.Arg75X	R75X	I	тяжелый	патогенный	0,1
58	c.1127_1128insA	p.Gln378AlafsX4	1259insA	I	тяжелый	патогенный	0,1
59	c.293A>G	p.Gln98Arg	Q98R	неизвестно	мягкий	патогенный	0,1
60	c.3107C>A#	p.Thr1036Asn		неизвестно	мягкий	не описан	0,1
61	c.328G>C	p.Asp110His	D110H	неизвестно	мягкий	патогенный	0,1
62	c.3535_3536insTCAA	p.Thr1179IlefsX17	3667ins4	I	тяжелый	патогенный	0,1
63	c.43delC	p.Leu15PhefsX10	175delC	I	тяжелый	патогенный	0,1
64	c.442delA	p.Ile148LeufsX5	574delA	I	тяжелый	патогенный	0,1
65	c.472dupA	p.Ser158LysfsX5	604insA	I	тяжелый	не описан	0,1
66	c.(273+1_274-1)_(1679+1_1680-1)del	нет	CFTRdele4-10^	I	тяжелый	патогенный	0,04
67	c.1083G>A#	p.Trp361X		I	тяжелый	не описан	0,04
68	c.1209G>C	p.Glu403Asp	E403D	неизвестно	тяжелый	не описан	0,04
69	c.1219delG#	p.Glu407AsnfsX35		I	тяжелый	не описан	0,04
70	c.1262delC#	p.Thr421IlefsX21		I	тяжелый	не описан	0,04
71	c.1652G>A	p.Gly551Asp	G551D	III	тяжелый	патогенный	0,04
72	c.174_177delTAGA	p.Asp58GlufsX32		I	тяжелый	патогенный	0,04
73	c.1911delG	p.Gln637HisfsX26	2043delG	I	тяжелый	не описан	0,04
74	c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183AA->G	I	тяжелый	патогенный	0,04
75	c.2052delA	p.Lys684AsnfsX38	2184delA	I	тяжелый	патогенный	0,04
76	c.2128A>T	p.Lys710X	K710X	I	тяжелый	патогенный	0,04
77	c.2589_2599delAATTTGGTGCT	p.Ile864SerfsX28	2721del11	I	тяжелый	патогенный	0,04
78	c.2988+1G>A	нет	3120+1G->A	I	тяжелый	патогенный	0,04
79	c.3140-26A>G	нет	3272-26A->G	V	мягкий	патогенный	0,04
80	c.3209G>A	p.Arg1070Gln	R1070Q	IV	мягкий	варьирующие клинические проявления	0,04
81	c.3274T>C	p.Tyr1092His	Y1092H	неизвестно	неизвестно	не описан	0,04
82	c.3325delA#	p.Ile1109SerfsX12		I	тяжелый	не описан	0,04
83	c.350G>A	p.Arg117His	R117H	IV	мягкий	варьирующие клинические проявления	0,04
84	c.422C>A	p.Ala141Asp	A141D	неизвестно	мягкий	патогенный	0,04
85	c.4296_4297insGA	p.Ser1435GlyfsX14	4428insGA	VI	мягкий	патогенный	0,04
86	c.53+1G>T	нет	185+1G->T	I	тяжелый	патогенный	0,04
87	c.550delC	p.Leu184PhefsX5	681delC	I	тяжелый	не описан	0,04
88	c.869+2T->G#	нет		I	тяжелый	не описан	0,04
89	c.1086T>G; c.1086T>A	p.Tyr362X	Y362X	I	тяжелый	не описан	0,04
90	c.2978A>C#	p.Asp993Ala		неизвестно	мягкий	не описан	0,04
91	c.831G>A#	p.Trp277X		I	тяжелый	не описан	0,04
92	c.1525G>C#	p.Gly509Arg		неизвестно	неизвестно	не описан	0,04
93	c.580G>A#	p.Gly194Arg	G194R	неизвестно	неизвестно	не описан	0,04
94	c.(?-1)_(1584+1_1585-1)del#	нет	CFTRdele1-10^	I	тяжелый	патогенный	0,04
95	c.(53+1_54-1)_(164+1_165-1)del	нет	CFTRdele2^	I	тяжелый	патогенный	
96	c.[1075C>A;1079C>A]	p.[Gln359Lys;Thr360Lys]	Q359K/T360K	неизвестно	тяжелый	патогенный	
97	c.[1210−12[5];1210-34TG[12]]	нет е	5T;TG12	V	мягкий	варьирующие клинические проявления	
98	c.1040G>A	p.Arg347His	R347H	IV	мягкий	патогенный	
99	c.115C>T	p.Gln39X	Q39X	I	тяжелый	патогенный	
100	c.1163C>T	p.Thr388Met	T388M	неизвестно	мягкий	не описан	
101	c.1202G>A или c.1203G>A*	p.Trp401X	W401X	I	тяжелый	патогенный	
102	c.1210−12[5]	нет	5T	V	мягкий	варьирующие клинические проявления	
103	c.1364C>A	p.Ala455Glu	A455E	V	мягкий	патогенный	
104	c.1382G>A#	p.Gly461Glu	G461E	III	неизвестно	не описан	
105	c.1393-1G>A	нет	1525-1G->A	I	тяжелый	патогенный	
106	c.1438G>A	p.Gly480Ser	G480S	неизвестно	неизвестно	не описан	
107	c.1478A>G	p.Gln493Arg	Q493R	неизвестно	неизвестно	не описан	
108	c.1487G>A	p.Trp496X	W496X	I	тяжелый	патогенный	
109	c.1517T>C	p.Ile506Thr	I506T	II	тяжелый#	не описан	
110	c.164+1G>T	нет	296+1G->T	I	тяжелый	патогенный	
111	c.1646G>A	p.Ser549Asn	S549N	III	тяжелый	патогенный	
112	c.1680-1G>C#	нет		I	тяжелый	не описан	

113	c.1704G>T	p.Leu568Phe	L568F	неизвестно	тяжелый	не описан	
114	c.1705T>G	p.Tyr569Asp	Y569D	III	неизвестно	патогенный	
115	c.1714G>A	p.Asp572Asn	D572N	неизвестно	тяжелый	не описан	
116	c.1792A>T	p.Lys598X	K598X	I	тяжелый	не описан	
117	c.1795_1796insAAA#	p.Lys598dup	K598ins	неизвестно	неизвестно	не описан	
118	c.1811C>T	p.Thr604Ile	T604I*	неизвестно	тяжелый	не описан	
119	c.1986_1989delAACT	p.Thr663ArgfsX8	2118del4	I	тяжелый	патогенный	
120	c.2053_2054insC	p.Gln685ProfsX84	2185insC	I	тяжелый	патогенный	
121	c.2125C>T	p.Arg709X	R709X	I	тяжелый	патогенный	
122	c.2491G>T	p.Glu831X	E831X	неизвестно	тяжелый	патогенный	
123	c.2551C>T	p.Arg851X	R851X	I	тяжелый	патогенный	
124	c.2645G>A	p.Trp882X	W882X	I	тяжелый	патогенный	
125	c.2658-2A>G	нет	2790-2A->G	I	тяжелый	не описан	
126	c.274-1G>A	нет	406-1G->A	I	тяжелый	патогенный	
127	c.274G>T	p.Glu92X	E92X	I	тяжелый	патогенный	
128	c.275A>C#	p.Glu92Ala		неизвестно	тяжелый	патогенный	
129	c.2909G>A	p.Gly970Asp	G970D	неизвестно	неизвестно	патогенный	
130	c.3095A>G	p.Tyr1032Cys	Y1032C	неизвестно	мягкий	варьирующие клинические проявления	
131	c.3140-11A>G	нет	3272-11A->G	V	мягкий	не описан	
132	c.3197G>A	p.Arg1066His	R1066H	неизвестно	неизвестно	патогенный	
133	c.3208C>T	p.Arg1070Trp	R1070W	IV	неизвестно	варьирующие клинические проявления	
134	c.3229_3230delCT	p.Leu1077ValfsX78	3359delCT	I	тяжелый	не описан	
135	c.3304A>T	p.Arg1102X	R1102X	I	тяжелый	патогенный	
136	c.3310G>T	p.Glu1104X	E1104X	I	тяжелый	патогенный	
137	c.3659delC	p.Thr1220LysfsX8	3791delC	I	тяжелый	патогенный	
138	c.3746G>A	p.Gly1249Glu	G1249E	неизвестно	неизвестно	не описан	
139	c.3763T>C	p.Ser1255Pro	S1255P	III	тяжелый	патогенный	
140	c.3873+1G>T	нет	4005+1G>T	I	тяжелый	не описан	
141	c.3893delG#	p.Gly1298GlufsX30		I	тяжелый	не описан	
142	c.3963+1G>T	нет	4095+1G->T	I	тяжелый	не описан	
143	c.3983T>A#	p.Ile1328Lys		неизвестно	неизвестно	не описан	
144	c.409_412delCTCC	p.Leu137TyrfsX15	541del4	I	тяжелый	не описан	
145	c.4234C>T	p.Gln1412X	Q1412X	неизвестно	тяжелый	патогенный	
146	c.4242+1G>A	нет	4374+1G->A	I	тяжелый	патогенный	
147	c.4426C>T	p.Gln1476X	Q1476X	VI	мягкий	не описан	
148	c.494delT	p.Leu165X	624delT	I	тяжелый	не описан	
149	c.531delT	p.Ile177MetfsX12	663delT	I	тяжелый	патогенный	
150	c.532G>A	p.Gly178Arg	G178R	III	тяжелый	патогенный	
151	c.55T>G#	p.Trp19Gly	W19G	неизвестно	мягкий	не описан	
152	c.613C>T	p.Pro205Ser	P205S	неизвестно	мягкий	патогенный	
153	c.79G>T	p.Gly27X	G27X	I	тяжелый	патогенный	
154	c.868C>T	p.Gln290X	Q290X	I	тяжелый	не описан	
155	c.948delT	p.Phe316LeufsX12	1078delT	I	тяжелый	патогенный	
156	c.264_268delATATT	p.Leu88PhefsX21		I	тяжелый	не описан	
157	c.3874-2A>G#	нет		I	тяжелый	не описан	
158	c.(1679-1_1680+1)_(2490+1_2491-1) del((2908+1_2989-1)del] #	нет	CFTRdele12,13; del16^	I	тяжелый	патогенный	
159	c.2417A>G	p.Asp806Gly	D806G	неизвестно	неизвестно	не описан	
160	c.1210-34T>G#	нет		неизвестно	мягкий	не описан	
161	c.1513A>C#	p.Asn505His		неизвестно	неизвестно	не описан	
162	c.2435T>A#	p.Leu812X		I	тяжелый	не описан	
163	c.3112C>T#	p.Gln1038X		I	тяжелый	не описан	
164	c.3232T>A	p.Phe1078Ile		неизвестно	неизвестно	не описан	
165	c.451delC#	p.Gln151ArgfsX2		I	тяжелый	не описан	
166	c.71_72delinsA#	p.Leu24X		I	тяжелый	не описан	
167	c.(2908+1_2909-1)_(3367+1_3368+1)del#	нет	CFTRdele16-17в^	I	тяжелый	патогенный	
168	c.(2988+1_2989-1)_(3717+1_3718+1)del#	нет	CFTRdele17a-19^	I	тяжелый	патогенный	
169	c.3189G>A	p.Trp1063X	W1063X	I	тяжелый	не описан	
170	c.1708_1712delTTATT#	p.Leu570ArgfsX17		I	тяжелый	не описан	
171	c.353delC#	p.Ser118LeufsX6		I	тяжелый	не описан	

172	c.3927_3938delGTGGAGTGATCA#	p.Trp1310_Gln1313del		I	тяжелый	не описан	
173	c.4404A>C	p.Lys1468Asn		неизвестно	мягкий	не описан	
174	c.2619+1G>A#	нет		I	тяжелый	не описан	
175	c.3908delA	p.Asn1303ThrfsX25	4040delA	I	тяжелый	патогенный	
176	c.613C>A#	p.Pro205Thr		неизвестно	мягкий	не описан	
177	c.1175T>G	p.Val392Gly	V392G	неизвестно	мягкий	не описан	
178	c.1528delG	p.Val510PhefsX17	1660delG	I	тяжелый	не описан	
179	c.1526G>T#	p.Gly509Val		неизвестно	неизвестно	не описан	
180	c.1608delA#	p.Asp537ThrfsX3		неизвестно	тяжелый	не описан	
181	c.653T>A	p.Leu218X	L218X	I	тяжелый	не описан	
182	c.697C>T	p.Leu233Phe	L233F	неизвестно	неизвестно	не описан	
183	c.1679+1634A>G	нет	1811+1,6kbA->G	V	мягкий	не описан	
184	c.1580dupA#	p.Glu528ArgfsX40		I	тяжелый	не описан	
185	c.1742T>G#	p.Leu581X		I	тяжелый	не описан	
186	c.458G>T#	p.Arg153Ile		неизвестно	неизвестно	не описан	
187	c.743+2T>A#	нет	c.743+2T>A	неизвестно	тяжелый	не описан	
188	c.(868+1_870-1)_(1116+1_1117-1)del#	нет	CFTRdele7^	I	тяжелый	патогенный	
189	c.2963C>G	p.Pro988Arg		неизвестно	мягкий	не описан	
190	c.(273-1_274+1)_(869+1_870-1)del(1209-1_1210+1)_(1392+1_1393+1)del#	нет	CFTRdel4-7;del9-10^	I	тяжелый	патогенный	
191	c.4298A>G#	p.Glu1433Gly		неизвестно	мягкий	не описан	
192	c.2493delG#	p.Glu831AspfsX13		I	тяжелый	не описан	
193	c.1679+2T>C	нет		I	тяжелый	не описан	
194	c.3857T>C	p.Phe1205Ser	F1286S	неизвестно	мягкий	не описан	
195	c.(53+1_54-1)_(1116+1_1117-1)del#	нет	CFTRdele2-7^	I	тяжелый	патогенный	
196	c.-593A>G	нет	-461A->G	неизвестно	неизвестно	не описан	

Примечание: # – генетические варианты гена CFTR, не зарегистрированные в базах CFTR1 [2] и/или CFTR2 [9]; ^ – нумерация экзонов согласно традиционной номенклатуре.

Note: # – genetic variants of CFTR gene, not registered in CFTR1 [2] and / or CFTR2 bases [9]; ^ – exons numeration according to traditional nomenclature.

Таблица 2

Распределение генетических вариантов гена CFTR по типу у больных муковисцидозом из РФ в сравнении с мировыми данными (CFTR1)

Table 2

Distribution of genetic variants of CFTR gene by type in patients from the Russian Federation with cystic fibrosis compared to world data (CFTR1)

Тип мутации	Количество, n (РФ)	доля, %	Количество, n (CFTR1) [2]	доля, % (CFTR1) [2]
Делеции/инсерции без сдвига рамки считывания	4	2,04	42	2,58
Делеции/инсерции со сдвигом рамки считывания	40	20,41	319	19,62
Миссенс	63	32,14	798	49,08
Нарушение сплайсинга	33	16,84	228	14,02
Нонсенс	43	21,94	169	10,39
Обширные перестройки (CVS)	12	6,12	53	3,26
Прометенная мутация	1	0,51	17	1,04
Всего	196		1626	

Доли одиннадцати генетических вариантов превышают 1 % (табл.1): c.1521_1523delCTT (F508del) – 52,8 %, c.54-5940_273+10250del21kb (CFTRdele2,3) – 6,2 %, c.274G>A (E92K) – 3,0 %, c.2012delT (2143delT) – 2,1 %, c.3718-2477C>T (3849+10kbC->T) – 2,0 %, c.3846G>A (W1282X) – 1,9 %, c.2052_2053insA (2184insA) – 1,8 %, c.1545_1546delTA (1677delTA) – 1,8 %, c.3909C>G (N1303K) – 1,5 %, c.1624G>T (G542X) – 1,3 %, c.413_415dupTAC (L138ins) – 1,2 %. Их суммарная доля составляет 75,6 %. Т. е. доля остальных 185 патогенных вариантов не превышает 12 % (11,7 %) от всех идентифицированных мутантных аллелей. В РФ доля гомозигот по c.1521_1523delCTT (F508del) составила 29,6 %, гетерозигот – 46,4 %, генотипов без c.1521_1523delCTT (F508del) – 24,0 %.

Анализ Регистров больных МВ за 2012-2016 годы и 2017 г. показывает соответствие спектров и относительных долей частых генетических вариантов, выявляемых в разные годы (табл. 3), что говорит о том, что данный спектр достаточно хорошо отражает

Таблица 3

Относительные частоты наиболее распространенных генетических вариантов гена CFTR у российских пациентов в разные годы

Table 3

Relative frequencies of the most common genetic variants of CFTR gene in Russian patients in different years

№	Название по cDNA	Традиционное название	2017	2016 [10]	2015 [11]	2014 [12]	2013 [13]	2012 [14]
			%	%	%	%	%	%
1	c.1521_1523delCTT	F508del	52,8	52,06	51,67	51,53	52,21	52,85
2	c.54-5940_273+10250del21kb	CFTRdele2,3	6,2	5,71	5,68	5,93	5,94	5,91
3	c.274G>A*	E92K	3,0	2,67	2,43	2,62	2,58	2,64
4	c.2012delT	2143delT	2,1	2,06	1,90	1,69	1,67	1,72
5	c.3718-2477C>T	3849+10kbC->T	2,0	2,04	2,10	2,14	2,18	2,10
6	c.3846G>A	W1282X*	1,9	1,82	1,82	1,80	1,43	1,05
7	c.2052_2053insA	2184insA	1,8	1,87	1,80	1,80	1,69	1,76
8	c.1545_1546delTA	1677delTA*	1,8	1,44	1,29	0,98	0,77	0,50
9	c.3909C>G	N1303K	1,5	1,47	1,35	1,43	1,46	1,43
10	c.1624G>T	G542X	1,3	1,35	1,18	1,16	1,09	1,34
11	c.413_415dupTAC	L138ins	1,2	1,15	1,07	0,95	1,00	1,09
12	c.262_263delTT	394delTT	0,9	0,89	0,82	0,85	0,89	0,97
13	c.1000C>T	R334W	0,8	0,80	0,80	0,85	0,86	0,67
14	c.3844T>C	W1282R*	0,6	0,42	0,29	0,29	1,43	0,25
15	c.1397C>G	S466X*	0,5	0,33	0,27	0,37	0,31	0,25
16	c.2657+5G>A	2789+5G>A*	0,5	0,33	0,33	0,37	0,34	0,25
17	c.3587C>G	S1196X	0,5	0,40	0,33	0,37	0,40	0,50
18	c.3691delT	3821delT*	0,5	0,44	0,45	0,42	0,32	0,25

*Примечание: * – варианты нуклеотидной последовательности гена CFTR, относительные доли которых увеличились за период тестирования.*

*Note: * – variants of nucleotide sequence of CFTR gene, relative shares of which have increased during the testing period.*

реальное распределение мутантных аллелей гена CFTR у российских пациентов с МВ. Увеличение почти вдвое относительных частот ряда вариантов (в таблице 3 отмечены знаком «*») в 2017 г. по сравнению с данными 2012 г., вероятно, связано с тем, что в 2012 году не во всех лабораториях проводили тестирование этих вариантов, а также с тем, что эти варианты распространены в регионах и этнических группах, которые в 2012 году были недостаточно полно обследованы. Так, варинат c.3846G>A (W1282X) является преобладающим у карачаевцев (до 90 % всех мутантных аллелей), вариант c.1545_1546delTA (1677delTA) – у чеченцев (более 60 % всех МВ аллелей).

58 из 196 вариантов нуклеотидной последовательности, выявленных у российских пациентов с МВ в 2017г., впервые были идентифицированы у российских пациентов. Несколько из них зарегистрированы, внесены в базы CFTR1 и/или CFTR2, относятся к частым и включены в панели молекулярной диагностики МВ на первом этапе: c.54-5940_273+10250del21kb (CFTRdele2,3), c.1545_1546delTA (1677delTA), c.3844T>C (W1282R), c.3691delT (3821delT), c.472dupA (604insA). Ряд других вариантов, внесенных в базу CFTR1, были обнаружены однократно (например, c.264_268delATATT; c.4404A>C; c.494delT, c.1714G>A (D572N). 44 из выявленных генетических вариантов пока не приведены в базах CFTR1 и CFTR2 и требуют подтверждения клинической значимости с помощью тестов, характеризующих работу CFTR канала [15].

У российских пациентов выявлены 12 вариантов нуклеотидной последовательности, представляющих варьирование копийности участков гена CFTR – 8 делеций и 2 дупликации, затрагивающие несколько экзонов и интронов (табл. 1 и 2). Три предсталены в базе CFTR1 [2] и/или CFTR2 (c.54-5940_273+10250del21kb (CFTRdele2,3); c. (743+1_744-1)_(1584+1_1585-1) dup (CFTRdup6b-10); c.(53+1_54-1)_(164+1_165-1) del (CFTRdele2)). Остальные выявлены впервые. Четыре варианта обнаружены неоднократно: вариант c.54-5940_273+10250del21kb (CFTRdele2,3) является вторым по частоте у российских пациентов; вариант c.(743+1_744-1)_(1584+1_1585-1)dup (CFTRdup6b-10) встретился у 5 неродственных пациентов; варианты c.(743+1_744-1)_(1116+1_1117-1)dup (CFTRdup6b,7) и c.(273+1_274-1)_(1679+1_1680-1)del (CFTRdele4-10) – каждый у двух больных. Суммарная доля обширных перестроек составила 6,54 % от всех идентифицированных мутантных аллелей гена CFTR.

Это значительно выше, чем во многих популяциях мира, где доля геномных перестроек гена CFTR не превышает 1-2 % [16].

Полученные результаты дают общее и несколько смещенное представление о разнообразии и частоте патогенных вариантов гена *CFTR* у российских пациентов с МВ, что может быть связано с рядом особенностей проведения тестирования:

– настоящее исследование включает результаты ДНК-тестирования пациентов, включенных в Регистр только 2017 г., т.е. ряд генетических вариантов мог быть не учтен в текущем году, если их носители не были включены в Регистр. В основном это касается редких вариантов;

– ДНК-тестирование не является обязательным этапом при диагностике МВ, в том числе и в ходе неонатального скрининга в России. Поэтому во многих регионах обследованы не все больные с установленным диагнозом (хотя и внесенные в Регистр больных МВ);

– для большей части пациентов выполнен только первый этап ДНК-тестирования, включающий анализ ограниченного спектра генетических вариантов (от 11–16 до 35);

– в ряде случаев у пациентов с МВ не удается обнаружить двух патогенных вариантов, даже при выполнении расширенного анализа, включающего секвенирование кодирующей области и поиска обширных перестроек гена *CFTR*. Это может быть связано с расположением ранее неизвестных патогенных вариантов либо во внутренних регионах интронов, либо в регуляторных областях гена *CFTR*, либо в регуляторных регионах вне гена *CFTR*, атипичных случаев МВ или МВ-подобных состояний, связанных с нарушением работы иных генов.

Проблема разнообразия и распределения патогенных генетических вариантов гена *CFTR* по типам в различных популяциях продолжает обсуждаться, особенно в связи с разработкой и внедрением таргетной терапии муковисцидоза в практическое здравоохранение [17, 18, 19].

Среди выявленных мутаций, по данным Регистра больных муковисцидозом РФ в 2017 году, следует отметить значительное разнообразие генетических вариантов I класса (табл. 1). По состоянию на сегодняшний день таргетная терапия для мутаций I класса не разработана, но исследования в данном направлении продолжаются [20].

В перспективе, возможно, рекомендовать использовать достижения таргетной терапии при лечении пациентов, носителей следующих генотипов,: гомозигот по c.1521_1523delCTT (F508del) (571 пациентов старше 6 лет в РФ) и гетерозиготных компаундов по c.1521_1523delCTT (F508del) и вариантам c.1364C>A (A455E) (1 пациент в РФ), c.2834C>T (S945L) (5 пациентов в РФ), c.3208C>T (R1070W) (1 пациент в РФ), c.3454G>C D1152H (5 пациентов в РФ), c.350G>A (R117H) (2 пациента в РФ), c.349C>T (R117C) (5 пациентов в РФ), G551D (2 пациента в РФ), c.1646G>A (S549N) (1 пациент в РФ), c.3763T>C (S1255P) (1 пациент в РФ), c.2491G>T (E831X) (1 пациент в РФ), c.532G>A (G178R) (1 пациент в РФ), c.3718-2477C>T (3849+10kbC->T)(110 пациентов в РФ), c.3140-26A>G (3272-26A->G) (2 пациента в РФ), c.2657+5G>A (2789+5G>A) (27 пациентов в РФ) [21, 22, 23].

Заключение

На основании данных Регистра 2017 года представлены спектры и относительные частоты частых и редких патогенных вариантов последовательности гена *CFTR* у российских больных МВ; описано распределение выявленных генетических вариантов в зависимости от класса и типа. Выявлены генетические варианты, ранее не описанные в базах CFTR1 и CFTR2. Описание клинического течения МВ у пациентов, носителей данных вариантов необходимо для пополнения баз CFTR1 и CFTR2. Полученные результаты могут использоваться для оптимизации генетического консультирования и клинической работы с семьями, отягощенными МВ, а также для дальнейших исследований патогенетической значимости ранее не описанных генетических вариантов гена *CFTR*.

Литература/References

1. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clinical Chest Medicine*. 2007;(28):279–88. DOI: 1016/j.ccm.2007.02.011

2. The Cystic Fibrosis Mutation Database. Accessed December 25, 2018. http://www.genet.sickkids.on.ca

3. EXAC The Exome Aggregation Consortium (Exac) Database. Accessed December 25, 2018. http://exac.broadinstitute.org/gene/ENSG00000001626

4. De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. *Presse Medicale*. 2017;46(6 Pt 2):e97-e108. DOI: 1016/j.lpm.2017.04.010

5. Marson FA, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *The Lancet. Respiratory Medicine.* 2016; 4 (8):37-8. DOI:1016/S2213-2600(16)30188-6

6. Петрова НВ, Кондратьева ЕИ, Красовский СА, Поляков АВ, Иващенко ТЭ, Павлов АЕ, Зинченко РА, Гинтер ЕК, Куцев СИ, Одинокова ОН, Назаренко ЛП, Капранов НИ, Шерман ВД, Амелина ЕЛ, Ашерова ИК, Гембицкая ТЕ, Ильенкова НА, Каримова ИП, Мерзлова НБ, Намазова–Баранова ЛС, Неретина АФ, Никонова ВС, Орлов АВ, Протасова ТА, Семыкин СЮ, Сергиенко ДФ, Симонова О.И, Шабалова ЛА, Каширская НЮ. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе». *Медицинская генетика.* 2016;11(173):29-45. [Petrova NV, Kondratyeva EI, Krasovsky SA, Polyakov AV, Ivachshenko TE, Pav lov AE, Zinchenko RA, Ginter EK, Kutsev SI, Odinokova ON, Nazarenko LP, Kapranov NI, Sherman VD, Amelina EL, Asherova IK, Gembitskaya TE, Ilyenkova NA, Karimova IP, Merzlova NB,

Namazova-Baranova LS, Neretina ÀF, Nikonova VS, Orlov AV, Protasova TA, Semykin SY, Sergienko DF, Simonova OI, Shabalova LA, Kashirskaya NY. National Consensus Project «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment» Section «Genetics of Cystic Fibrosis. Molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis». *Medical Genetics.* 2016;11(173):P29-45. (In Russian)]

7. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL, ACMG. Laboratory Quality Assurance Committee Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American. College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine.* 2015;17(5):405-424. DOI:1038/gim.2015.30

8. Рыжкова ОП, Кардымон ОЛ, Прохорчук ЕБ, Коновалов ФА, Масленников АБ, Степанов ВА, Афанасьев АА, Заклязьминская ЕВ, Костарева АА, Павлов АБ, Голубенок МВ, Поляков АВ, Куцев СИ. Руководство по интерпретации данных, полученных методом массового параллельного секвенирования (MPS). *Медицинская генетика.* 2017;(7):4-17. [Ryzhkova OP, Kardimon OL, Prohorchuk EB, Konovalov FA, Maslennikov AB, Stepanov VA, Afanasyev AA, Zaklyazminskaya EV, Kostareva AA, PavlovAE, Golubenko MV, Polyakov AV, Kutsev SI. Guidelines for the interpretation of massive sequencing variants. *Medical Genetics.* 2017;(7):4-17. (In Russian)]

9. Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). Accessed December 25, 2018. https://www.cftr2.org/mutations_history

10. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 год / Под редакцией Красовского СА, Черняка АВ, Воронковой АЮ, Амелиной ЕЛ, Каширской НЮ, Кондратьевой ЕИ, Гембицкой ТЕ. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2018. 64 с. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2016. Edited by Krasovsky S A, Chernyak AV, Voronkova AYu, Amelina EA, Kashirskaya NYu, Kondratieva EI, Gembitskaya TE. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2018. 64 p. (In Russian)]

11. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год / Под редакцией Кондратьевой ЕИ, Красовского СА, Воронковой АЮ, Амелиной ЕЛ, Черняка АВ, Каширской НЮ. М. : МЕДПРАКТИКА-М; 2016. 72 с. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2015. Edited By Kondrateva EI, Krasovsky SA, Voronkova AYu, Amelina EL, Chernyak AV, Kashirskaya NYu. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2016. 72 p. (In Russian)]

12. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 год. М. : МЕДПРАКТИКА- М; 2015. 64 с. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2014. Moscow: MEDPRAKTIKA – M; 2015. 64 p. (In Russian)]

13. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2013 год. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2015. 64 с. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2013. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2015. 64 p. (In Russian)]

14. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2012 год. Ссылка активна на 25.12.2018. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2012. Assessed December 25, 2018. (In Russian)] http://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_2012_27.02.pdf

15. Кондратьева ЕИ, Мельяновская ЮЛ, Шерман ВД, де Йонге ХР, Ефремова АС, Бухарова ТБ, Гольдштейн ДВ, Зодьбинова АЭ. Функциональные методы диагностики нарушений гена CFTR и его продукта (Обзор литературы). *Вопросы Практической Педиатрии.* 2018;13(4):50–64. [Kondratieva EI, MeljanovskayaYuL, Sherman VD, de Yonge XP, Efremova AS, Bukharova TB, Goldstein DV, Zodbinova AE. Functional methods for the diagnosis of disorders of the CFTR gene and its product (Review). *Voprosy Practicheskoy Pediatriy (Questions of Practical Pediatrics).* 2018;13(4):50-64. (In Russian)]

16. Castellani C, Cuppens H, Macek MJr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, Tullis E, Assael BM, Bombieri C, Brown A, Casals T, Claustres M, Cutting GR, Dequeker E, Dodge J, Doull I, Farrell P, Ferec C, Girodon E, Johannesson M, Kerem B, nowles M, Munck A, Pignatti PF, Radojkovic D, Rizzotti P, Schwarz M, Stuhrmann M, Tzetis M, Zielenski J, Elborn JS. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2008;7(3):179-196. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.03.009

17. FDA approves Kalydeco to treat rare form of cystic fibrosis (Press release). Food and Drug Administration, 31 January 2011. Assessed December 25, 2018. https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-approves-kalydeco-to-treat-rare-form-of-cystic-fibrosis-138405949.html

18. Vertex Wins Approval for Kalydeco to Treat Cystic Fibrosis. Bloomberg Businessweek. Retrieved 24 June 2012. Assessed December 25, 2018. https://www.bloomberg.com/businessweek/news/2012-01-31/vertex-wins-approval-for-kalydeco-to-treat-cystic-fibrosis.html

19. Cohen D, Raftery J. Paying twice: questions over high cost of cystic fibrosis drug developed with charitable funding. BMJ. 2014; (348): g1445. DOI:10.1136/bmj.g1445

20. Study of Ataluren (PTC124) in Cystic Fibrosis Assessed December. 25, 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02107859

21. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, Burton B, Stack JH, Straley KS, Decker CJ, Miller M, McCartney J, Olson ER, Wine JJ, Frizzell RA, Ashlock M, Negulescu PA. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2011;108(46):18843–18848. DOI: 10.1073/pnas.1105787108

22. Study of VX-809 alone and in combination with VX-770 in cystic fibrosis (CF) patients homozygous or heterozygous for the F508del-CFTR mutation. Assessed December. 25, 2018. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01225211?term=ivacaftor&intr=ivacaftor&ra nk=4.

23. Van GF, Burton B, Hoffman BJ. Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2014; 3:29–36. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.06.008

Сведения об авторах

Петрова Ника Валентиновна, д.б.н., Медико-генетический научный центр; адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, дом 1; тел.: +7(499)3206090; e-mail: npetrova63@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, Медико-генетический научный центр; адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, дом 1; тел.: +7(495)5873366, +7(916)2553385; e-mail: elenafpk@mail.ru

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., профессор, Медико-генетический научный центр; адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, дом 1; тел.: +7(499)6129846; e-mail: polyakov@med-gen.ru

Иващенко Татьяна Эдуардовна, д.б.н., профессор, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта; адрес: Российская Федерация, 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; тел.: +7(812)3289809; e-mail: tivashchenko2011@mail.ru

Павлов Александр Евгеньевич, ООО «Парсек Лаб»; адрес: Российская Федерация, 197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, дом 74А, помещение 1, комн 347; тел.: +7(812)2431190; e-mail: apavlov@sequoiag.com

Зинченко Рена Абульфазовна, д.м.н., профессор, Медико-генетический научный центр; адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, дом 1; профессор курса клинической фармакологии кафедры организационно-правового обеспечения медицинской и фармацевтической деятельности, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; адрес: Российская Федерация, 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1; тел.: +7(499)3241224; e-mail: renazinchenko@mail.ru

Гинтер Евгений Константинович, д.б.н., профессор, академик РАН, Медико-генетический научный центр; адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, дом 1; тел.: +7(499)6120037; e-mail: mgnc@med-gen.ru

Одинокова Ольга Николаевна, к.м.н., Томский национальный исследовательский медицинский центр; адрес: Российская Федерация, 634009, г. Томск, Московский тракт, 3; тел.: +7(382)2515681; e-mail: olga.odinokova@medgenetics.ru

Назаренко Людмила Павловна, д.м.н., профессор, Томский национальный исследовательский медицинский центр; адрес: Российская Федерация, 634009, г. Томск, Московский тракт, 3; тел.: +7(3822)535683; e-mail: ludmila.nazarenko@medgenetics.ru

Капранов Николай Иванович, д.м.н., профессор, Медико-генетический научный центр; адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, дом 1; тел.: +7(495)5873366; e-mail: 84955873366@mail.ru

Амелина Елена Львовна, к.м.н., Научно-исследовательский институт пульмонологии; адрес: Российская Федерация, 105077, г. Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4; тел.: +7(499)7800806; e-mail: eamelina@mail.ru

Старинова Марина Александровна, Медико-генетический научный центр; адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, дом 1; тел.: +7(495)5873366; e-mail: registrycfrf@gmail.com

Куцев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Медико-генетический научный центр; адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, дом 1; тел.: +7(499)6120037; e-mail: mgnc@med-gen.ru

Ижевская Вера Леонидовна, д.м.н., Медико-генетический научный центр; адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, дом 1; тел.: +7(499)3241534; e-mail: izhevskaya@med-gen.ru

Кондратенко Ольга Владимировна, д.м.н., Клиники Самарского государственного медицинского университета, адрес: Российская Федерация, 443079, г. Самара, ул. Карла Маркса пр., 165Б; тел.: +7(846)2648305; e-mail: baclab-samara@yandex.ru

Бойченко Елена Александровна, Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой; адрес: Российская Федерация, 443079, г. Самара, ул. Карла Маркса пр., 165А; тел.: +7(846)2500755; e-mail: mail@1dgkb.ru

Козлов Андрей Владимирович, Клиники Самарского государственного медицинского университета, адрес: Российская Федерация, 443079, г. Самара, ул. Карла Маркса пр., 165Б; тел.: +7(846)2648305; e-mail: baclab-samara@yandex.ru

Бойцова Евгения Викторовна, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; тел.: +7(812)2950871; e-mail: Aleks-Shabalov2007@yandex.ru.

Гембицкая Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; адрес: Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; тел.: +7(812)3386625; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru

Москвина Дарья Михайловна, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; адрес: Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; тел.: +7(812)5425362; e-mail: mosquina.daria@yandex.ru

Степаненко Татьяна Александровна, к.м.н., Городская многопрофильная больница №2; адрес: Российская Федерация, 194354, Учебный пер., д. 5; тел.: +7(812)3389486; e-mail: b2@zdrav.spb.ru

Филиппова Татьяна Андреевна, Городская многопрофильная больница №2; адрес: Российская Федерация, 194354, Учебный пер., д. 5; тел.: +7(812)3389331; e-mail: b2@zdrav.spb.ru

Коновалова Людмила Евгеньевна, Детская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 195009, г. Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 6; тел.: +7(812)5420191; e-mail: dkb@lodkb.ru

Махмутова Виктория Ринатовна, Городская многопрофильная больница №2; адрес: Российская Федерация, 194354, Учебный пер., д. 5; тел.: +7(812)3389331; e-mail: b2@zdrav.spb.ru

Орлов Александр Владимирович, Детская городская больница Святой Ольги; адрес: Российская Федерация, 194156, г. Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, д. 2; тел.: +7(812)2956998; e-mail: pulmonology3@hotmail.com

Пашкевич Александр Анатольевич, Детская городская больница Святой Ольги; адрес: Российская Федерация, 194156, г. Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, д. 2; тел.: +7(812)2956992; e-mail: pulmonology3@hotmail.com

Никитина Марина Ивановна, Детская городская больница Святой Ольги; адрес: Российская Федерация, 194156, г. Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, д. 2; тел.: +7(812)2956992; e-mail: pulmonology3@hotmail.com

Ковалев Виктор Николаевич, Детская городская больница Святой Ольги; адрес: Российская Федерация, 194156, г. Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, д. 2; тел.: +7(812)2956992; e-mail: pulmonology3@hotmail.com

Игнатьева Мария Николаевна, Детская городская больница Святой Ольги; адрес: Российская Федерация, 194156, г. Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, д. 2; тел.: +7(812)2956992; e-mail: pulmonology3@hotmail.com

Ушатская Оксана Александровна, Детская городская больница Святой Ольги; адрес: Российская Федерация, 194156, г. Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, д. 2; тел.: +7(812)2956992; e-mail: pulmonology3@hotmail.com

Борисенко Тарас Сергеевич, Детская городская больница Святой Ольги; адрес: Российская Федерация, 194156, г. Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, д. 2; тел.: +7(812)2956992; e-mail: pulmonology3@hotmail.com

Антипова Любовь Анатольевна, Детская городская больница Святой Ольги; адрес: Российская Федерация, 194156, г. Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, д. 2; тел.: +7(812)2956992; e-mail: pulmonology3@hotmail.com

Пономарева Наталья Дмитриевна, Свердловская областная клиническая больница №1; адрес: Российская Федерация, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185; тел.: +7(343)3511532; e-mail: office@okb1.ru

Шуляк Ирина Павловна, Областная детская клиническая больница №1; адрес: Российская Федерация, 620149, г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 32; тел.: +7(343)2405780; e-mail: odkb-public@mis66.ru

Новикова Ольга Борисьевна, к.м.н., Смоленский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 214019, г. Смоленск, ул. проезд Маршала Конева, д. 30; тел.: +7(481)2555494; e-mail: gospedfpk@smolgmu.ru

Алимова Ирина Леонидовна, д.м.н., профессор, Смоленская областная детская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 214019, ул. Маршала Конева, д. 30В; Смоленский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 214019, г. Смоленск, ул. Маршала Конева, д. 30; тел.: +7(481)2555494; e-mail: gospedfpk@smolgmu.ru

Водовозова Элла Владимировна, к.м.н., Ставропольский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310; тел.: +7(865)2352331; e-mail: postmaster@stgmu.ru

Леденева Лариса Николаевна, к.м.н., Ставропольский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310; тел.: +7(865)2352331; e-mail: postmaster@stgmu.ru

Енина Елена Александровна, к.м.н., Краевая детская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 355029, г. Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; тел.: +7(865)2357338; e-mail: kdkb@skkdkb.ru

Пономарева Татьяна Александровна, Ставропольский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310; тел.: +7(865)2352331; e-mail: postmaster@stgmu.ru

Оганесян Инна Самвеловна, Краевая детская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 355029, г. Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; тел.: +7(865)2357338; e-mail: kdkb@skkdkb.ru

Канукова Наталья Андреевна, Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр; адрес: Российская Федерация, 355017, г. Ставрополь, ул. Ленина, д. 304; тел.: +7(865)2951951; e-mail: skkdc@skkdc.ru

Алексанян Мери Эдиковна, Тамбовская областная детская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 392000, г. Тамбов, ул. Рылеева, д. 80; тел.: +7(475)2580435; e-mail: post@odb.tambov.gov.ru

Закурнаева Елена Владимировна , Тамбовская областная детская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 392000, г. Тамбов, ул. Рылеева, д. 80; тел.: +7(475)2580435; e-mail: post@odb.tambov.gov.ru

Филимонова Маргарита Николаевна, Томский национальный исследовательский медицинский центр; адрес: Российская Федерация, 634009, г. Томск, Московский тракт, 3; тел.: +7(382)2533625; e-mail: margarita.filimonova@medgenetics.ru

Смирнова Ирина Ивановна, Томский национальный исследовательский медицинский центр; адрес: Российская Федерация, 634009, г. Томск, Московский тракт, 3; тел.: +7(382) 2530537; e-mail: genetics@tnimc.ru

Мухачева Валерия Викторовна, Томский национальный исследовательский медицинский центр; адрес: Российская Федерация, 634009, г. Томск, Московский тракт, 3; тел.: +7(3822)530537; e-mail: genetics@tnimc.ru

Калинина Юлия Эриховна, Тульская детская областная клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 300010, г. Тула, ул. Бондаренко, д. 39; тел.: +7(4872)480130; e-mail: guz.tdokb@tularegion.ru

Булатова Ирина Алексеевна, Областная клиническая больница №1; адрес: Российская Федерация, 625023, г. Тюмень, ул. Котовского, д. 55/4; тел.: +7(345)2560010; e-mail: tmn560010@gmail.com

Трясцына Наталья Викторовна, Областная клиническая больница №1; адрес: Российская Федерация, 625023, г. Тюмень, ул. Котовского, д. 55/4; тел.: +7(345)2560010; e-mail: tmn560010@gmail.com

Симанова Татьяна Владимировна, Республиканская детская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 426009, г. Ижевск, ул. Ленина, д. 79; тел.: +7(341)2330363; e-mail: rdkb-priem@mail.ru

Осипова Елена Валерьевна, к.м.н., Первая республиканская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 426000, г. Ижевск, ул. Воткинское шоссе, д. 57; тел.: +7(341)2468771; e-mail: main@rkb1.udm.ru

Стародубцева Оксана Ивановна, Первая республиканская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 426000, г. Ижевск, ул. Воткинское шоссе, д. 57; тел.: +7(341)2204700; e-mail: main@rkb1.udm.ru

Муралева Наталия Петровна, Республиканская детская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 426009, г. Ижевск, ул. Ленина, д. 79; тел.: +7(341)2330363; e-mail: rdkb-priem@mail.ru

Кочергина Татьяна Анатольевна, Первая республиканская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 426000, г. Ижевск, ул. Воткинское шоссе, д. 57; тел.: +7(341)2465483; e-mail: main@rkb1.udm.ru

Гоголева Елена Владимировна, Республиканская детская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 426009, г. Ижевск, ул. Ленина, д. 79; тел.: +7(341)2330363; e-mail: rdkb-priem@mail.ru

Губарева Татьяна Александровна, Ульяновская областная детская клиническая больница имени политического и общественного деятеля Ю.Ф.Горячева; адрес: Российская Федерация, 432011, г. Ульяновск, ул. Радищева, д. 42; тел.: +7(842)2440905; e-mail: odkb@mail.ru

Козлова Елена Александровна, Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича; адрес: Российская Федерация, 680003, г. Хабаровск, ул. Прогрессивная, д. 6; тел.: +7(421)2910448; e-mail: dkkb@dkkb.medkhv.ru

Сикора Наталья Владимировна, Перинатальный центр; адрес: Российская Федерация, 680028, г. Хабаровск, ул. Истомина, д. 85; тел.: +7(421)2454156;e-mail: perinatalcenter@rambler.ru

Молчанова Ольга Викторовна, Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения; адрес: Российская Федерация, 680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, д. 9; тел.: +7(421)2728715; e-mail: rec@ipksz.khv.ru

Сацук Наталья Анатольевна, Нижневартовская окружная клиническая детская больница; адрес: Российская Федерация, 628609, г. Нижневартовск, ул. Северная, д. 30; тел.: +7(346)6492651; e-mail: Zavpulmo@odbhmao.ru

Ревель-Муроз Наталья Петровна, к.м.н., Челябинская областная клиническая больница; Российская Федерация, 454048, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70; тел.: +7(351)7493913; e-mail: chelokb@mail.ru

Каримова Ирина Петровна, к.м.н., Челябинская областная детская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42А; тел.: +7(351)2328080; e-mail: info_odkb74@mail.ru

Голубцова Ольга Игоревна, Республиканская детская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 428003, г. Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 27; тел.: +7(835)2550126; e-mail: vakcina2007@mail.ru

Павлов Петр Иванович, Республиканская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 428018, г. Чебоксары, ул. Московский пр., д. 9; тел.: +7(835)2581611; e-mail: rkb@med.cap.ru

Ашерова Ирина Карловна, к.м.н., Детская клиническая больница №1; адрес: Российская Федерация, 150003, г. Ярославль, ул. Ленина пр., д. 12/76; тел.: +7(485)2305163; e-mail: dkb1yar@yandex.ru

Зильбер Илья Ефимович, Клиническая больница №2; адрес: Российская Федерация, 150010, г. Ярославль, ул. Попова, д. 24; тел.: +7(485)2465092; e-mail: info@kb2yar.ru

Author information

Nika V. Petrova, Dr.Biol.Sci., Research Center for Medical Genetics; Address: 1, Moskvorechje str., Moscow, Russian Federation 115522; Phone: +7(499)3206090; e-mail: npetrova63@mail.ru

Elena I. Kondratyeva, Dr.Med.Sci., Professor, Research Center for Medical Genetics; Address: 1, Moskvorechje str., Moscow, Russian Federation 115522; Phone: +7(495)5873366, +7(916)2553385; e-mail: elenafpk@mail.ru

Aleksandr V. Polyakov, Dr.Biol.Sci., Professor, Research Center for Medical Genetics; Address: 1, Moskvorechje str., Moscow, Russian Federation 115522; Phone: +7(499)6129846; e-mail: polyakov@med-gen.ru

Tatyana E. Ivaschenko, Dr.Biol.Sci., Professor, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine D.O. Ott; Address: 3, Mendeleevskaya liniya, St. Petersburg, Russian Federation 199034; Phone: +7(812)3289809; e-mail: tivashchenko2011@mail.ru

Aleksandr E. Pavlov, Parseq Lab; Address: 74A, Doroga v Kamenku, St. Petersburg, Russian Federation, 197350; Phone: +7(812)2431190; e-mail: apavlov@sequoiag.com

Rena A. Zinchenko, Dr.Med.Sci., Professor, Research Center for Medical Genetics; Address: 1, Moskvorechje str., Moscow, Russian Federation 115522; Professor, Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Schepkina str., Moscow, Russian Federation, 129110; Phone: +7(499)3241224; e-mail: renazinchenko@mail.ru

Evgeniy K. Ginter, Dr.Biol.Sci., Professor, Academician RAS, Research Center for Medical Genetics; Address: 1, Moskvorechje str., Moscow, Russian Federation 115522; Phone: +7(499)6120037; e-mail: mgnc@med-gen.ru

Olga N. Odinokova, Cand.Med.Sci., Tomsk National Research Medical Center; Address: 3, Moskovskiy trakt str., Tomsk, Russian Federation, 634009; Phone: +7(382)2515681; e-mail: olga.odinokova@medgenetics.ru

Lyudmila P. Nazarenko, Dr.Med.Sci., Professor, Tomsk National Research Medical Center; Address: 3, Moskovskiy trakt str., Tomsk, Russian Federation, 634009; Phone: +7(382)2535683; e-mail: ludmila.nazarenko@medgenetics.ru

Nikolay I. Kapranov, Dr.Med.Sci., Professor, Research Center for Medical Genetics; Address: 1, Moskvorechje str., Moscow, Russian Federation 115522; Phone: +7(495)5873366; e-mail: 84955873366@mail.ru

Elena L. Amelina, Cand.Med.Sci., Research Institute of Pulmonology, FMBA of Russia; Address: 32/4, 11 Parkovaya str., Moscow, Russian Federation 105077; Phone: +7(499)7800806; e-mail: eamelina@mail.ru

Marina A. Starinova, Research Center for Medical Genetics; Address: 1, Moskvorechje str., Moscow, Russian Federation 115522; Phone: +7(495)5873366; e-mail: registrycfrf@gmail.com

Sergey I. Kutsev, Dr.Med.Sci., Professor, Corresponding Member of RAS, Research Center for Medical Genetics; Address: 1, Moskvorechje str., Moscow, Russian Federation 115522; Phone: +7(499)6120037; e-mail: mgnc@med-gen.ru

Vera L. Izhevskaya, Dr.Med.Sci., Research Center for Medical Genetics; Address: 1, Moskvorechje str., Moscow, Russian Federation 115522; Phone: +7(499)3241534; e-mail: izhevskaya@med-gen.ru

Olga V. Kondratenko, Dr.Med.Sci., Clinics of Samara State Medical University, Address: 165B, Karl Marx Prospekt str., Samara, Russian Federation, 443079; Phone: +7(846)2648305; e-mail: baclab-samara@yandex.ru

Elena A. Boychenko, Samara city children's clinical hospital № 1 named after N. N. Ivanova; Address: 165A, Karl Marx Prospekt str., Samara, Russian Federation, 443079; Phone: +7(846)2500755; e-mail: mail@1dgkb.ru

Andrey V. Kozlov, Clinics of Samara State Medical University, Address: 165B, Karl Marx Prospekt str., Samara, Russian Federation, 443079; Phone: +7(846)2648305; e-mail: baclab-samara@yandex.ru

Evgeniya V. Boytsova, Dr.Med.Sci., Professor, St. Petersburg State Pediatric Medical University; Address: 2, Litovskaya str, St. Petersburg, Russian Federation, 194100; Phone: +7(812)2950871; e-mail: Aleks-Shabalov2007@yandex.ru.

Tatyana E. Gembitskaya, Dr.Med.Sci., Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Address: 6-8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, Russian Federation, 197022; Phone: +7(812)3386625; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru

Darya M. Moskvina, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Address: 12, Rentgena str., St. Petersburg, Russian Federation, 197022; Phone: +7(812)5425362; e-mail: mosquina.daria@yandex.ru

Tatyana A. Stepanenko, Cand.Med.Sci., City General Hospital №2; Address: 5, Uchebnyy pereulok str., St. Petersburg, Russian Federation, 194354; Phone: +7(812)3389486; e-mail: b2@zdrav.spb.ru

Tatyana A. Filippova, City General Hospital №2; Address: 5, Uchebnyy pereulok str., St. Petersburg, Russian Federation, 194354; Phone: +7(812)3389331; e-mail: b2@zdrav.spb.ru

Lyudmila E. Konovalova, Children's Clinical Hospital; Address: 6, Komsomola str., St. Petersburg, Russian Federation, 195009; Phone: +7(812)5420191; e-mail: dkb@lodkb.ru

Victoriya R. Makhmutova, City General Hospital №2; Address: 5, Uchebnyy pereulok str., St. Petersburg, Russian Federation, 194354; Phone: +7(812)3389331; e-mail: b2@zdrav.spb.ru

Aleksandr V. Orlov, Children's City Hospital of St. Olga; Address: 2, Zemledelcheskaya str., St. Petersburg, Russian Federation, 194156; Phone: +7(812)2956998; e-mail: pulmonology3@hotmail.com

Aleksandr A. Pashkevich, Children's City Hospital of St. Olga; Address: 2, Zemledelcheskaya str., St. Petersburg, Russian Federation, 194156; Phone: +7(812)2956992; e-mail: pulmonology3@hotmail.com

Marina I. Nikitina, Children's City Hospital of St. Olga; Address: 2, Zemledelcheskaya str., St. Petersburg, Russian Federation, 194156; Phone: +7(812)2956992; e-mail: pulmonology3@hotmail.com

Viktor N. Kovalev, Children's City Hospital of St. Olga; Address: 2, Zemledelcheskaya str., St. Petersburg, Russian Federation, 194156; Phone: +7(812)2956992; e-mail: pulmonology3@hotmail.com

Mariya N. Ignatyeva, Children's City Hospital of St. Olga; Address: 2, Zemledelcheskaya str., St. Petersburg, Russian Federation, 194156; Phone: +7(812)2956992; e-mail: pulmonology3@hotmail.com

Oksana A. Ushatskaya, Children's City Hospital of St. Olga; Address: 2, Zemledelcheskaya str., St. Petersburg, Russian Federation, 194156; Phone: +7(812)2956992; e-mail: pulmonology3@hotmail.com

Taras S. Borisenko, Children's City Hospital of St. Olga; Address: 2, Zemledelcheskaya str., St. Petersburg, Russian Federation, 194156; Phone: +7(812)2956992; e-mail: pulmonology3@hotmail.com

Lyubov A. Antipova, Children's City Hospital of St. Olga; Address: 2, Zemledelcheskaya str., St. Petersburg, Russian Federation, 194156; Phone: +7(812)2956992; e-mail: pulmonology3@hotmail.com

Natalya D. Ponomareva, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1; Address: 185, Volgogradskaya str., Yekaterinburg, Russian Federation, 620102; Phone: +7(343)3511532; e-mail: office@okb1.ru

Irina P. Shulyak, Regional Children's Clinical Hospital № 1; Address: 32, Serafima Deryabina str., Yekaterinburg, Russian Federation, 620149; Phone: +7(343)2405780; e-mail: odkb-public@mis66.ru

Olga B. Novikova, Cand.Med.Sci., Smolensk State Medical University; Address: 30, Marshala Koneva str., Smolensk, Russian Federation, 214019; Phone: +7(481)2555494; e-mail: gospedfpk@smolgmu.ru

Irina L. Alimova, Dr.Med.Sci., Professor, Smolensk State Medical University; Address: 30, Marshala Koneva str., Smolensk, Russian Federation, 214019; Smolensk State Medical University; Address: 30, Marshala Koneva str., Smolensk, Russian Federation, 214019; Phone: +7(481)2555494; e-mail: gospedfpk@smolgmu.ru

Ella V. Vodovozova, Cand.Med.Sci., Stavropol State Medical University; Address: 310, Mira str., Stavropol, Russian Federation, 355017; Phone: +7(865)2352331; e-mail: postmaster@stgmu.ru

Larisa N. Ledeneva, Cand.Med.Sci., Stavropol State Medical University; Address: 310, Mira str., Stavropol, Russian Federation, 355017; Phone: +7(865)2352331; e-mail: postmaster@stgmu.ru

Elena A. Enina, Cand.Med.Sci., Regional Children's Clinical Hospital; Address: 3, Semashko str., Russian Federation, 355029; Phone: +7(865)2357338; e-mail: kdkb@skkdkb.ru

Tatyana A. Ponomareva, Stavropol State Medical University; Address: 310, Mira str., Stavropol, Russian Federation, 355017; Phone: +7(865)2352331; e-mail: postmaster@stgmu.ru

Inna S. Oganesyan, Regional Children's Clinical Hospital; Address: 3, Semashko str., Russian Federation, 355029; Phone: +7(865)2357338; e-mail: kdkb@skkdkb.ru

Natalya A. Kanukova, Stavropol Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center; Address: 304, Lenina str., Stavropol, Russian Federation, 355017; Phone: +7(865)2951951; e-mail: skkdc@skkdc.ru

Mery E. Aleksanyan, Tambov Regional Children's Clinical Hospital; Address: 80, Ryleeva str., Tambov, Russian Federation, 392000; Phone: +7(475)2580435; e-mail: post@odb.tambov.gov.ru

Elena V. Zakurnaeva, Tambov Regional Children's Clinical Hospital; Address: 80, Ryleeva str., Tambov, Russian Federation, 392000; Phone: +7(475)2580435; e-mail: post@odb.tambov.gov.ru

Margarita N. Filimonova, Tomsk National Research Medical Center; Address: 3, Moskovskiy trakt str., Tomsk, Russian Federation, 634009; Phone: +7(382)2533625; e-mail: margarita.filimonova@medgenetics.ru

Irina I. Smirnova, Tomsk National Research Medical Center; Address: 3, Moskovskiy trakt str., Tomsk, Russian Federation, 634009; Phone: +7(382) 2530537; e-mail: genetics@tnimc.ru

Valeriya V. Mukhacheva, Tomsk National Research Medical Center; Address: 3, Moskovskiy trakt str., Tomsk, Russian Federation, 634009; Phone: +7(3822)530537; e-mail: genetics@tnimc.ru

Yuliya E. Kalinina, Tula Regional Children's Clinical Hospital; Address: 39, Bondarenko str., Tula, Russian Federation, 300010; Phone: +7(4872)480130; e-mail: guz.tdokb@tularegion.ru

Irina A. Bulatova, Regional Clinical Hospital №1; Address: 55/4, Kotovskogo str., Tyumen, Russian Federation, 625023; Phone: +7(345)2560010; e-mail: tmn560010@gmail.com

Natalya V. Tryastsina, Regional Clinical Hospital №1; Address: 55/4, Kotovskogo str., Tyumen, Russian Federation, 625023; Phone: +7(345)2560010; e-mail: tmn560010@gmail.com

Tatyana V. Simanova, Republican Children's Clinical Hospital; Address: 79, Lenina str., Izhevsk, Russian Federation, 426009; Phone: +7(341)2330363; e-mail: rdkb-priem@mail.ru

Elena V. Osipova, Cand.Med.Sci., First Republican Clinical Hospital; Address: 57, Votkinskoye shosse str., Izhevsk, Russian Federation, 426000; Phone: +7(341)2468771; e-mail: main@rkb1.udm.ru

Oksana I. Starodubtseva, First Republican Clinical Hospital; Address: 57, Votkinskoye shosse str., Izhevsk, Russian Federation, 426000; Phone: +7(341)2204700; e-mail: main@rkb1.udm.ru

Nataliya P. Muraleva, Republican Children's Clinical Hospital; Address: 79, Lenina str., Izhevsk, Russian Federation, 426009; Phone: +7(341)2330363; e-mail: rdkb-priem@mail.ru

Tatyana A. Kochergina, First Republican Clinical Hospital; Address: 57, Votkinskoye shosse str., Izhevsk, Russian Federation, 426000; Phone: +7(341)2465483; e-mail: main@rkb1.udm.ru

Elena V. Gogoleva, Republican Children's Clinical Hospital; Address: 79, Lenina str., Izhevsk, Russian Federation, 426009; Phone: +7(341)2330363; e-mail: rdkb-priem@mail.ru

Tatyana A. Gubareva, Goryachev Ulyanovsk Regional Children's Clinical Hospital; Address: 42, Radishcheva str., Ulyanovsk, Russian Federation, 432011; Phone: +7(842)2440905; e-mail: odkb@mail.ru

Elena A. Kozlova, Piotrovich Children's Regional Clinical Hospital; Address: 6, Progressivnaya str., Khabarovsk, Russian Federation, 68000; Phone: +7(421)2910448; e-mail: dkkb@dkkb.medkhv.ru

Natalya V. Sikora, Perinatal Center; Address: 85, Istomina str., Khabarovsk, Russian Federation, 680028; Phone: +7(421)2454156; e-mail: perinatalcenter@rambler.ru

Olga V. Molchanova, Institute for Advanced Studies of Health Professionals; Address: 9, Krasnodarskaya str., Khabarovsk, Russian Federation, 680009; Phone: +7(421)2728715; e-mail: rec@ipksz.khv.ru

Natalya A. Satsuk, Nizhnevartovsk Regional Clinical Children's Hospital; Address: 30, Severnaya str., Nizhnevartovsk, Russian Federation, 628609; Phone: +7(346)6492651; e-mail: Zavpulmo@odbhmao.ru

Natalya P. Revel-Muroz, Cand.Med.Sci., Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; Address: 70, Vorovskogo str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454048; Phone: +7(351)7493913; e-mail: chelokb@mail.ru

Irina P. Karimova, Cand.Med.Sci., Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; Address: 42A, Blukhera str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454087; Phone: +7(351)2328080; e-mail: info_odkb74@mail.ru

Olga I. Golubtsova, Republican Children's Clinical Hospital; Address: 27, Fedora Gladkova str., Cheboksary, Russian Federation, 428003; Phone: +7(835)2550126; e-mail: vakcina2007@mail.ru

Petr I. Pavlov, Republican Clinical Hospital; Address: 9, Moskovskiy pereulok str., Cheboksary, Russian Federation, 428018; Phone: +7(835)2581611; e-mail: rkb@med.cap.ru

Irina K. Asherova, Cand.Med.Sci., Children's Clinical Hospital №1; Address: 12/76, Lenina proezd str., Yaroslavl, Russian Federation, 150003; Phone: +7(485)2305163; e-mail: dkb1yar@yandex.ru

Ilya E. Zilber, Clinical Hospital №2; Address: 24, Popova str., Yaroslavl, Russian Federation, 150010; Phone: +7(485)2465092; e-mail: info@kb2yar.ru

Поступила 30.12.2018 г.
Принята к печати 13.02.2019 г.
Received 30 December 2018
Accepted for publication 13 February 2019