



Фенотипическое разнообразие муковисцидоза: патогенез и модифицирующие факторы*

Мокроусова Д.О.¹, Ефремова А.С.¹, Каширская Н.Ю.^{1,2}, Хавкин А.И.^{3,4}, Гольдштейн Д.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», (ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Россия)

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», (ул. Щепкина, д. 61/2, г. Москва, 129110, Россия)

³ ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области, (ул. Большая Серпуховская, д. 62, Москва, 115093, Россия)

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, (ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия)

Для цитирования: Мокроусова Д.О., Ефремова А.С., Каширская Н.Ю., Хавкин А.И., Гольдштейн Д.В. Фенотипическое разнообразие муковисцидоза: патогенез и модифицирующие факторы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(1): 125–136 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-125-136

✉ Для переписки:

Хавкин

Анатолий Ильич

khavkin@nikid.ru

Мокроусова Диана Олеговна, младший научный сотрудник, Лаборатории генетики стволовых клеток

Ефремова Анна Сергеевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории генетики стволовых клеток

Каширская Наталия Юрьевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра гастроэнтерологии и гепатологии; профессор кафедры педиатрии Медицинского института

Гольдштейн Дмитрий Вадимович, доктор биологических наук, профессор, заведующий Лабораторией генетики стволовых клеток

* Иллюстрации

к статье –

на цветной

вклейке в журнал

(стр. III–IV).

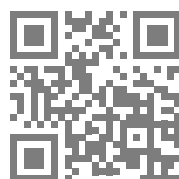
Резюме

Патогенные варианты гена CFTR являются иницирующим и доминирующим генетическим фактором, определяющим фенотипические проявления при муковисцидозе (МВ). МВ является моногенным заболеванием, однако сильное влияние на тяжесть протекания МВ оказывают гены-модификаторы, которые сами по себе не вызывают заболевание. Индивидуальные полиморфизмы генов-модификаторов могут как усиливать, так и ослаблять симптомы, что объясняет сильно варьирующиеся клинические проявления у людей с одинаковым генотипом по CFTR.

Ключевые слова: муковисцидоз, CFTR-канал, электрохимический градиент, гены-модификаторы, легкие, поджелудочная железа

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: GOGVCM



Phenotypic diversity of cystic fibrosis: pathogenesis and modifying factors*

D.O. Mokrousova¹, A.S. Efremova¹, N.Yu. Kashirskaya^{1,2}, A.I. Khavkin^{3,4}, D.V. Goldshtein¹

¹ Research Center for Medical Genetics, (1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russia)

² Moscow Region Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, (61/2, Schepkina street, Moscow, Russia)

³ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (62 Bolshaya Serpukhovskaya, str., Moscow, 115093, Russia)

⁴ Belgorod State Research University. Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, (85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia)

For citation: Mokrousova D.O., Efremova A.S., Kashirskaya N.Yu., Khavkin A.I., Goldshtein D.V. Phenotypic diversity of cystic fibrosis: pathogenesis and modifying factors. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(1): 125–136. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-125-136

✉ *Corresponding author:*

Anatoly I. Khavkin
khavkin@nikid.ru

Diana O. Mokrousova, junior researcher of Stem cell genetics Laboratory of Research Centre for Medical Genetics; *ORCID: 0000-0003-2066-0009*

Anna S. Efremova, PhD, Leading research scientist of Stem cell genetics laboratory; *ORCID: 0000-0001-5035-6396*

Nataliya Yu. Kashirskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Laboratory of Genetic Epidemiology, Research Centre for Medical Genetics; *ORCID: 0000-0003-0503-6371*

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow state center of gastroenterology and hepatology; Professor, Department of Pediatrics, Medical Institute; *ORCID: 0000-0001-7308-7280*

Dmitry V. Goldshtein, Professor, PhD, Head of the Stem cell genetics laboratory; *ORCID: 0000-0003-2438-1605*

Summary

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. III–IV).

Pathogenic variants of the *CFTR* gene are the initiating and dominant genetic factor determining phenotypic manifestations in cystic fibrosis (CF). CF is a monogenic disease; however, modifier genes that do not cause the disease themselves have a strong influence on the severity of CF. Individual polymorphisms of modifier genes can both exacerbate and attenuate symptoms, explaining the highly variable clinical manifestations in people with the same *CFTR* genotype.

Keywords: cystic fibrosis, CFTR channel, electrochemical gradient, modifier genes, lungs, pancreas

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

Введение

Муковисцидоз (МВ) – это распространенное аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное патогенными вариантами в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) [1]. Ген *CFTR* кодирует ионный канал, через который осуществляется транспорт анионов хлора и бикарбоната на апикальной мембране эпителиальных клеток [2]. Экспрессия гена во многих тканях и органах объясняет широкий спектр патологий, характерных для людей с муковисцидозом. Наиболее часто при МВ наблюдается поражение дыхательной, пищеварительной и репродуктивной систем [3].

Хотя МВ является моногенным (менделевским) заболеванием, он характеризуется высокой

фенотипической вариабельностью, специфичной для конкретного органа. Эта вариабельность обусловлена как широким спектром мутаций в гене *CFTR*, так и влиянием других генов, известных как гены-модификаторы, а также факторов окружающей среды [4].

В данном обзоре мы сосредоточились на патогенезе муковисцидоза обусловленным нарушением работы *CFTR*-канала, уделив особое внимание легким и поджелудочной железе как наиболее уязвимым органам, а также потовым железам, дисфункция которых служит ключевым диагностическим маркером этого заболевания. Мы также рассмотрели роль генов-модификаторов в формировании фенотипической изменчивости при муковисцидозе.

Строение и функция *CFTR*-канала. Классификация патогенных вариантов *CFTR*

Ген *CFTR* человека расположен на длинном плече 7 хромосомы (7q31.2), его продуктом является мембранный белок, состоящий из 1480 аминокислот [5, 6]. *CFTR* принадлежит к АТФ-связывающим транспортным белкам семейства ABC (ATP-binding cassette transporters), однако отличается от большинства этих транспортеров тем, что функционирует как ионный канал и обеспечивает транспорт ионов по их электрохимическому градиенту. *CFTR* состоит из двух трансмембранных доменов (transmembrane domain, TMD), образованных шестью α -спиралями и формирующих пору для транслокации ионов, и двух цитоплазматических нуклеотид-связывающих доменов (nucleotide-binding domain, NBD), взаимодействующих с АТФ. Полноразмерная молекула *CFTR* образована двумя структурными половинами TMD1-NBD1 и TMD2-NBD2, которые связаны уникальным цитозольным регуляторным

(R) доменом (рис. 1) [2, 7, 8]. Находясь в дефосфорилированном состоянии, домен R препятствует димеризации двух нуклеотид-связывающих доменов, предотвращая открытие канала. *CFTR* представляет собой относительно неселективный анионный канал, транспортирующий многие одновалентные анионы, среди которых физиологически наиболее значимыми являются хлорид-ионы и бикарбонаты [2, 8].

Для открытия канала должны произойти два события. Во-первых, многочисленные остатки серина домена R должны быть фосфорилированы цАМФ-зависимой РКА (protein kinase A), чтобы не препятствовать димеризации двух NBD. Во-вторых, две молекулы АТФ должны быть связаны с цитозольными NBD фосфорилированного *CFTR*-канала. Связывание АТФ способствует димеризации нуклеотид-связывающих доменов, что

приводит к переходу к открытой конформации канала и образованию пути для транслокации анионов. Последующий гидролиз АТФ на NBD2 дестабилизирует димер и вызывает закрытие канала. Молекула АТФ, связанная NBD1, может не гидролизироваться в течение многих циклов работы CFTR-канала (рис. 2) [7, 9].

Вероятность открытия CFTR контролируется степенью фосфорилирования домена R, которая зависит от баланса активности протеинкиназ и фосфатаз в цитоплазме клетки. В клетках, формирующих реабсорбтивные протоки потовых желез, по-видимому, в норме доминирует PKA, что способствует постоянной активности канала. Напротив, в других эпителиальных клетках CFTR может оставаться нефосфорилированным до тех пор, пока стимулы, увеличивающие цАМФ, не приведут к повышению уровня активности PKA над фосфатазами [10].

Известно около 2100 вариантов гена *CFTR*, из которых более 1000 приводят к развитию муковисцидоза, а патогенность остальных (чаще всего редких) является малоизученной [11, 12]. Патогенные варианты *CFTR* подразделяют на семь функциональных классов (с I по VII) (рис. 2). I класс приводит к нарушению синтеза белка. В основном к данному классу относятся нонсенс-варианты, приводящие к нонсенс-опосредованному распаду мРНК. Большинство патогенных вариантов принадлежат ко II классу и приводят к нарушению фолдинга белка и, как следствие, к преждевременной деградации продукта в эндоплазматическом ретикулеуме (ЭПР). К вариантам II класса относится самая распространенная аллель у пациентов с муковисцидозом – F508del, а также различные миссенс-варианты. При III классе нарушается регуляция канала, уже находящегося на апикальной мембране клетки, из-за дефектов в регуляторном или нуклеотид-связывающих доменах белка. Варианты IV класса вызывают

существенное снижение проводимости CFTR для ионов. Как правило, к этому классу относятся миссенс-варианты, приводящие к замене аминокислот, располагающихся в трансмембранных доменах. Варианты V класса способствуют значительному снижению уровня нормального белка CFTR на мембране клетки часто из-за альтернативного сплайсинга, который приводит как к aberrантным, так и к нормальным видам мРНК, соотношение между которыми может варьироваться у разных пациентов и в разных органах каждого пациента. Варианты VI класса дестабилизируют CFTR на поверхности клетки. Эффект вариантов VII класса аналогичен эффекту I класса, поскольку белок CFTR не образуется. Но при VII классе не наблюдается синтеза мРНК, например, из-за большой делеции в гене *CFTR*. Однако зачастую патогенные аллели VII класса приписывают к I классу [13, 14]. Многие варианты *CFTR* относятся к нескольким классам. Еще более сложные случаи включают наличие комплексных аллелей, которые содержат не менее двух патогенных вариантов гена *CFTR* и существенно усложняют процесс классификации [15].

Сохранение функции поджелудочной железы (ПЖ) является положительным маркером остаточной активности CFTR-канала. В зависимости от тяжести поражения ПЖ все патогенные варианты *CFTR* делят на «мягкие» и «тяжелые». К «тяжелым» относят варианты I, II, III и VII классов, при которых практически не наблюдается функционального белка на апикальной поверхности клетки, что приводит к существенным нарушениям в работе поджелудочной железы. Патогенные варианты остальных классов относятся к «мягким», так как при их наличии остаточная функция канала сохраняется, что сопровождается менее тяжелым поражением ПЖ. Сочетание в генотипе одной «тяжелой» и одной «мягкой» мутации чаще приводит к сохранению остаточной функции железы [14, 16].

Патогенез муковисцидоза

Муковисцидоз – это мультисистемное заболевание, приводящее к тяжелой дисфункции органов: МВ в основном затрагивает легкие, поджелудочную железу, желудочно-кишечный тракт,

гепатобилиарную систему, семявыносящие протоки и потовые железы [3]. Однако поражение легких является основной причиной смерти среди пациентов с МВ [17].

Легкие

Жидкость на поверхности дыхательных путей (airway surface liquid, ASL) образует пленку толщиной 10 мкм, в норме защищающую респираторный тракт от пересыхания и способствующую быстрому удалению вдыхаемых твердых частиц, мусора, патогенов и токсинов посредством мукоцилиарного клиренса. ASL состоит из двух слоев: верхнего слоя слизи с высоким содержанием муцинов (mucus layer, MCL), который улавливает вдыхаемые частицы и выводит их из легких с помощью сил, генерируемых ресничками эпителиоцитов, и нижнего перилимфарного слоя (periciliary layer, PCL), который обеспечивает благоприятную среду для биения ресничек и смазки поверхности клеток [18, 19, 20].

Большая часть ASL происходит из подслизистых желез, однако респираторный эпителий играет решающую роль в регулировании конечного объема и состава ASL, что связано с экспрессией большого количества транспортеров и ионных каналов (рис. 3). Na⁺/K⁺-АТФаза, находящаяся на базолатеральной мембране эпителиальных клеток, активно транспортирует Na⁺ из клеток, создавая трансмембранный электрохимический градиент, позволяющий осуществлять котранспорт Na⁺, K⁺ и 2 Cl⁻ через NKCC1 (Na⁺ K⁺ 2Cl⁻ cotransporter 1) в клетку, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации ионов Cl⁻. AE2 (anion exchanger 2) выполняет обратимый электронейтральный обмен Cl⁻ на

HCO_3^- на базолатеральной мембране эпителия дыхательных путей, при этом ионы хлора входят в клетки, а бикарбонат выходит, что также способствует накоплению Cl^- . Рециркуляцию бикарбоната обеспечивает $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ котранспортер (sodium bicarbonate cotransporter 1, NBCe1), он выполняет совместный транспорт 1 Na^+ с 2 HCO_3^- в клетки, следовательно, перенося суммарно отрицательный электрический заряд. HCO_3^- может продуцироваться внутриклеточно в результате гидратации CO_2 до HCO_3^- и H^+ карбоангидразой (carbonic anhydrases, CA). Ионы H^+ выходят из клетки через обменник NHE1 (Na^+/H^+ exchanger 1) на базолатеральной мембране и через транспортеры ATP12A (H^+/K^+ -ATPase) или V-ATPase (vacuolar H^+ -ATPase) на апикальной мембране клетки. Кроме того, на апикальной мембране расположен HVCN1 (hydrogen voltage-gated channel 1), участвующий в секреции H^+ при повышении pH ASL больше 7,0 [21, 22].

Ионы Cl^- и HCO_3^- секретируются в просвет дыхательных путей через CFTR и кальций-активируемые хлорные каналы, например, ANO1. Также секрецию хлора способен осуществлять канал SLC26A9, однако его роль в транспорте HCO_3^- остается малоизученной. На апикальной мембране работает анионообменник пендрин (SLC26A4), участвующий в секреции HCO_3^- в ASL в обмен на Cl^- . CFTR положительно регулирует хлорный канал ANO1, SLC26A9 и обменник SLC26A4. Транспорт Cl^- и HCO_3^- через эпителий запускает пассивный транспорт Na^+ по парацеллюлярному пути, вода осмотически следует за ионами натрия, увеличивая гидратацию ASL. Также вода способна осуществлять трансцеллюлярный транспорт через аквапорины на мембране клетки [21–24]. Поступление HCO_3^- в просвет дыхательных путей важно для поддержания pH ASL легких около 7,0, что обеспечивает протекание множества физиологических процессов [21].

Поглощение Na^+ из просвета дыхательного пути регулируется апикальным Na^+ каналом (epithelial sodium channel, ENaC), который способен активироваться под воздействием сериновых протеаз, присутствующих в легких. Антимикробный пептид SPLUNC1 (short-palate, lung and nasal epithelial clone 1) связывается с $\alpha\beta\gamma$ -ENaC и вызывает интернализацию $\alpha\gamma$ -ENaC, предотвращая активацию канала сериновыми протеазами и способствуя ограничению транспорта Na^+ и воды в клетку и, следовательно, дегидратации ASL [25, 26].

Эпителиальные клетки дыхательных путей секретируют Cl^- и HCO_3^- в ответ на введение агентов, увеличивающих внутриклеточный цАМФ (вазоактивный интестинальный пептид, аденозин и норадреналин) и /или Ca^{2+} (ацетилхолин, гистамин или АТФ), и это контролирует объем и состав ASL [23].

У людей без муковисцидоза респираторный эпителий может выделять или поглощать ионы и воду, сохраняя нормальную гидратацию поверхности дыхательных путей. Нарушение работы CFTR-канала у пациентов с МВ приводит к снижению секреции хлоридов и бикарбонатов. Учитывая, что выделение воды и электролитов на

поверхность дыхательных путей в значительной степени обусловлено CFTR, нарушение его функционирования вызывает обезвоживание и повышение вязкости ASL, что ухудшает мукоцилиарный клиренс и создает благоприятную среду для развития инфекций и воспаления [27].

Один из механизмов, приводящий к повышению вязкости ASL, связан с нарушением проводимости бикарбонатов через CFTR-канал [28]. До высвобождения на поверхность дыхательных путей муцин сохраняется в высококонденсированном состоянии в секреторных пузырьках клеток благодаря низкому значению pH и ионам Ca^{2+} . Ионы HCO_3^- в ASL способствуют повышению pH и хелатированию Ca^{2+} , что приводит к дезагрегации муцина после секреции гранул. При МВ нарушенный ток ионов HCO_3^- способен вызывать появление высококонденсированных муцинов в просвете легких. Данные муцины приводят к появлению аномально адгезивных свойств ASL у поверхности эпителия [29].

Низкое значение pH, вызванное уменьшением ионов HCO_3^- у больных муковисцидозом, приводит к инактивации антимикробных пептидов ASL и способствует росту патогенных микроорганизмов на поверхности дыхательных путей [30]. Инактивация антимикробного пептида SPLUNC1 опосредует аномальное поглощение Na^+ через канал ENaC, что приводит к дегидратации ASL [31, 32]. ENaC дополнительно активируется протеазами, выделяемыми нейтрофилами при воспалительных процессах [33].

Одной из функций канала CFTR является выведение глутатиона из клеток дыхательного эпителия [34]. Глутатион является антиоксидантом, защищающим ткани от активных форм кислорода (АФК) после уничтожения патогенов. Уровень транспорта глутатиона у людей с МВ существенно снижен, что способствует ухудшению защитных свойств организма от АФК и других повреждающих молекул [35].

Густая вязкая слизь при МВ приводит к хронической обструкции дыхательных путей, колонизации бактериями и развитию острой и хронической инфекции, характеризующейся непрерывным привлечением иммунных клеток. Нейтрофилы, высвобождая эластазу, металлопротеиназы и другие ферменты, способствуют расщеплению молекул внеклеточного матрикса, тем самым разрушая ткань легких [36, 37].

Основными возбудителями инфекции легких у больных МВ, являются *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*. В последнее десятилетие очевидную клиническую значимость приобретают *Burkholderia cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp., нетуберкулезные микобактерии и грибы рода *Aspergillus*. Наличие *P. aeruginosa* в легких связано с повышенной смертностью, частыми обострениями и быстрым снижением функции органа. Колонизация дыхательных путей патогенными бактериями и грибами приводит к развитию тяжелой бронхоэктазии и эмфиземы, что приводит, в конечном итоге, к дыхательной недостаточности [16, 38].

Поджелудочная железа

Около 85% людей с МВ страдают от экзокринной недостаточности поджелудочной железы. В большинстве случаев повреждение железы начинается внутриутробно, часто продолжается во младенчестве и в раннем детстве, и приводит к тяжелой дисфункции поджелудочной железы [39].

Экзокринная часть поджелудочной железы состоит из секреторных ацинусов и выводных протоков. ПЖ ежедневно выделяет от 1 до 2,5 л панкреатического сока, который имеет нейтральный или слабощелочной уровень pH и включает в себя разнообразные пищеварительные ферменты [40].

Ацинарные клетки секретируют неактивные предшественники пищеварительных ферментов (зимогены) в небольшом объеме жидкости богатой NaCl и H⁺. Секретция в основном осуществляется в ответ на стимуляцию ацетилхолином и холецистокинином, которые вызывают повышение уровня внутриклеточного Ca²⁺. Эпителий, выстилающий выводные протоки поджелудочной железы, экспрессирует CFTR и участвует в секреции ионов HCO₃⁻. Основным физиологическим регулятором HCO₃⁻ в данном случае является секретин, он связывается с клетками протоков, стимулирует повышение внутриклеточного уровня цАМФ и активацию PKA, что приводит к увеличению активности CFTR. HCO₃⁻ защелачивает содержимое протока железы. Повышенный pH панкреатического сока необходим для нейтрализации поступающей в двенадцатиперстную кишку желудочной кислоты, а также для создания оптимальных условий для работы пищеварительных ферментов. Поскольку HCO₃⁻ является хаотропным анионом, он способствует дезагрегации секретируемых ферментов и муцинов [23, 41].

Согласно современным моделям, поглощение HCO₃⁻ из интерстициального пространства эпителием протоков поджелудочной железы в основном опосредуется NBCe1, расположенным на базолатеральной плазматической мембране (рис. 4). Транспорт осуществляется за счет резкого электрохимического градиента Na⁺, создаваемого Na⁺/K⁺-АТФазой. Кроме того, HCO₃⁻ продуцируется внутриклеточно в результате карбоангидразной активности [21, 39, 40].

Накопление Cl⁻ происходит с помощью NKCC1 через описанный ранее механизм, наблюдаемый в дыхательных путях [23, 41, 42]. Также клетки протоков поджелудочной железы синтезируют обменник AE2, осуществляющий электронейронный обмен 1 Cl⁻ (в клетку) на 1 HCO₃⁻ (из клетки). Функция данного транспортера, вероятно, подавляется при стимуляции секреции панкреатического сока [40].

HCO₃⁻ секретируется через апикальную мембрану в просвет протока ПЖ посредством скоординированной активности канала CFTR и Cl⁻/HCO₃⁻-обменников, SLC26A3 и SLC26A6. Данные транспортеры осуществляют секрецию бикарбоната путем его обмена на хлорид ионы из просвета. SLC26A3 и SLC26A6 обладают транспортной

стехиометрией для Cl⁻/HCO₃⁻, равной 2:1 и 1:2 соответственно [43]. Роль CFTR заключается в поддержании активности SLC26A3 и A6 за счет обеспечения Cl⁻ в просвете протока ПЖ, также CFTR сам участвует в секреции HCO₃⁻. В проксимальных протоках, расположенных вблизи ацинарных клеток, транспорт HCO₃⁻ через апикальную мембрану в основном осуществляется с участием обменника SLC26A6. Из-за секреции HCO₃⁻ и поглощения Cl⁻ концентрация хлора снижается, а концентрация бикарбоната повышается по мере того, как секретируемая жидкость проходит через систему протоков. В дистальных протоках, удаленных от ацинарных клеток, основная часть секреции HCO₃⁻ осуществляется через CFTR, поскольку Cl⁻/HCO₃⁻-обменники приближаются к равновесию [44]. CFTR усиливает экспрессию генов SLC26A3 и SLC26A6, а также взаимодействует с данными белками на поверхности клетки [45, 46].

Хлор может секретироваться в просвет протока поджелудочной железы как с помощью CFTR, так и с участием кальций-активируемого хлорного канала ANO1 [40, 47]. ANO1 также способен проводить ионы HCO₃⁻ через апикальную мембрану клетки [48].

Секреция H⁺ осуществляется за счет активности обменника NHE1, V-ATPase и H⁺/K⁺ ATPase на базолатеральной мембране клетки. На апикальной мембране транспорт H⁺ из клетки происходит с помощью белка NHE3, функционирующего в условиях покоя, когда нет гормональной стимуляции ПЖ и не требуется повышения pH панкреатического сока [43, 49].

Na⁺ перемещается через парацеллюлярный путь в ответ на транспорт HCO₃⁻ в проток, вода следует за ионами натрия. Также возможен транспорт воды через мембранные белки аквапорины [23, 41, 42].

Важным следствием нарушения секреции HCO₃⁻ является кислый панкреатический сок (pH менее 6,5), который увеличивает вязкость слизи и снижает растворимость секретируемых пищеварительных ферментов. Данные факторы предрасполагают к образованию муциновых/белковых пробок и, в конечном итоге, кист в протоковом дереве, а также к преждевременной активации пищеварительных ферментов. Это приводит к разрушению железы, что является одним из характерных патологических признаков пациентов с МВ. Классические клинические симптомы экзокринной недостаточности ПЖ включают потерю веса, газообразование, вздутие живота, диспепсию и жидкий маслянистый стул с неприятным запахом (стеаторея) [39]. По сравнению с ранним повреждением экзокринной ткани, эндокринная ткань относительно сохранна в раннем возрасте, но у многих людей с недостаточностью ПЖ островковые клетки постепенно разрушаются, приводя к снижению секреции инсулина. Приблизительно у 20% подростков и до 50% взрослых развивается диабет, связанный с МВ [50].

Потовая железа

Функция эккринных потовых желез, отвечающих за терморегуляцию, также тесно связана с работой CFTR-канала. Эккринные потовые железы являются простыми трубчатыми экзокринными железами и состоят из двух функциональных компонентов: секреторной спирали и выводного протока. Секреторная спираль образована клетками, участвующими в выработке первичного пота, который почти изотоничен плазме крови. За реабсорбцию ионов из первичного пота отвечает проксимальная часть выводного протока потовой железы, состоящая из двойного слоя эпителиальных клеток, соединенных щелевыми контактами (gap junctions, GJ) и десмосомами. Из первичного пота реабсорбируются только Na^+ и Cl^- без воды. Данный механизм предотвращает потерю соли из организма и приводит к выделению гипотонической жидкости на поверхность кожи [51, 52, 53].

Эпителиальные клетки выводных протоков потовой железы синтезируют, в отличие от всех других эпителиальных тканей, CFTR как на апикальной мембране клетки, так и на базолатеральной (рис. 5). Ионы Na^+ и Cl^- перемещаются через каналы ENaC и CFTR соответственно на апикальной мембране люминальных клеток протока. Далее

через щелевые контакты ионы перемещаются в базальные клетки протоков. Внутриклеточный Na^+ транспортируется в интерстициальную жидкость с помощью Na^+/K^+ -АТФазы на базолатеральной мембране, а ионы хлора перемещаются через базолатеральный CFTR-канал. Из-за низкой водопроницаемости эпителия протоков поглощение NaCl не приводит к одновременному транспорту воды. При муковисцидозе недостаток функционального CFTR препятствует нормальному всасыванию NaCl и приводит к чрезмерной потере соли. Повышенный уровень NaCl в поте приводит к аномально «солёному» поту, который является одним из отличительных признаков заболевания и используется для диагностики МВ [23, 51–54].

Помимо перечисленных патологий люди с муковисцидозом также страдают от хронического синусита, поражения печени, врожденного двустороннего отсутствия семявыносящих протоков [3]. Мекониевый илеус (МИ), или обструкция терминального отдела подвздошной кишки аномально вязким меконием, является самым ранним проявлением МВ, которое встречается у 20% пациентов и часто требует хирургического вмешательства [55].

Эпидемиология муковисцидоза

Приблизительно 150 тысяч человек во всем мире страдают от МВ. Это заболевание распространено на всех континентах, однако наиболее часто встречается среди европейцев или популяций, в формировании которых принимали участие выходцы из Старого Света [56]. В популяции европейского происхождения частота заболевания оценивается как 1:3000–6000 [57]. В России примерная частота МВ составляет 1 на 10000 новорожденных [56]. С 2007 г. в РФ проводится неонатальный скрининг на наследственные заболевания, в том числе и на муковисцидоз. С каждым годом увеличивается доля пациентов с МВ, диагноз которым был установлен по этой программе [58].

Средний возраст пациентов в РФ с муковисцидозом, по данным за 2021 г., составляет $14,0 \pm 9,8$ лет, медиана возраста – 11,9 (6,7–19,0) лет [58]. Прогнозируется, что в ближайшем будущем будет возрастать доля взрослых пациентов за счет улучшения выживаемости, обусловленной качественной и своевременной диагностикой, оценкой рисков заболевания и внедрения этиотропного лечения.

Наиболее распространенным патогенным генетическим вариантом гена CFTR является c.1521_1523delCTT (p.Phe508del, F508del). По международной базе данных CFTR2 его частота составляет 65,07% в объединенной мировой выборке

обследованных больных МВ [11]. В регистре РФ на 2021 г. на долю мутации F508del приходится примерно 51,55% среди всех встречающихся патогенных вариантов гена CFTR у больных муковисцидозом [58]. Второе место в мире по распространенности занимает мутация c.1624G>T (p.Gly542X, G542X) – 2,72%, третье – c.1652G>A (p.Gly551Asp, G551D) – 1,81%, четвертое – c.3909C>G (p.Asn1303Lys, N1303K) – 1,68%, пятое – c.3845G>A [c.3846G>A (p.Trp1282X, W1282X) [11]. В России данное распределение отличается, второе место занимает мутация c.54–5940_273+10250del21kb (p.Ser18Argfs*16, CFTRdele2,3) – 6,11%, третье – c.274G>A (p.Glu92Lys, E92K) – 3,46%, четвертое – c.1545_1546delTA (p.Tyr515*,1677delTA) – 2,25%, пятое – c.3718–2477C>T (no protein name, 3849+10kbC->T) – 2,22% [58].

Большинство вариантов CFTR, встречающихся при МВ, относятся к миссенс-заменам – 38,53% от общего числа, далее в порядке убывания следуют варианты со сдвигом рамки считывания – 16,19%, вариантные последовательности – 12,70%, варианты сплайсинга – 10,91%, нонсенс-варианты – 8,40%, обширные перестройки – 2,79%, варианты инсерции/делеции без сдвига рамки считывания – 2,03%, варианты промоторной области – 0,80%. Доля вариантов с неизвестным эффектом составляет 7,65% [12].

Роль генов-модификаторов в фенотипической изменчивости при муковисцидозе

Идентификация гена CFTR и расшифровка его структуры способствовали улучшению понимания патофизиологических механизмов МВ

и выявлению корреляций между генотипом и фенотипом. В начале 1990-х годов были получены данные о том, что класс генетических вариантов

CFTR достаточно хорошо предопределяет нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы, связанное с МВ, в то время как в отношении легких такая взаимосвязь не обнаруживается [59]. Учитывая, что люди с одинаковым патогенным генотипом *CFTR* могут иметь различные фенотипические проявления как в плане тяжести легочных проявлений, так и сопутствующих заболеваний, появилось предположение о существовании модификаторов, не относящихся к *CFTR*. Данные модификаторы, влияющие на фенотипические проявления МВ, разделили на две группы: генетические и негенетические (рис. 6).

Генетические не-*CFTR*-модификаторы (в дальнейшем гены-модификаторы) – это гены, которые сами по себе не вызывают заболевание, но могут влиять на тяжесть протекания и фенотипические особенности муковисцидоза. Индивидуальные полиморфизмы генов-модификаторов могут как усиливать, так и ослаблять симптомы, что объясняет сильно варьирующиеся клинические проявления у людей с одинаковым генотипом по *CFTR*. Гены-модификаторы кодируют различные белки, участвующие в регуляции клеточных процессов, таких как ионный транспорт, воспалительные реакции и метаболизм. Изучение генов-модификаторов открывает большие возможности для прогнозирования как течения болезни, так и терапевтического ответа у пациента.

Для оценки влияния генетических и негенетических факторов на тяжесть течения заболевания исследователи проводят сравнение sibсов из разных семей. Схожие осложнения у больных братьев и сестёр с более высокой частотой, чем у неродственных пациентов, указывает на генетический эффект, хотя такой метод часто не учитывает влияние окружающей среды. Более надежным методом является сравнение монозиготных (МзБ) и дизиготных (ДзБ) пар близнецов, выросших вместе в одной семье и при воздействии в определенной степени, одинаковых факторов окружающей среды. Монозиготные близнецы генетически идентичны, а степень совпадения генов у дизиготных пар в среднем оценивается в 50%. Если монозиготные близнецы проявляют большее сходство (конкордантность) по определённому клиническому признаку по сравнению с дизиготными близнецами, то это указывает на значительное влияние генетических факторов.

Заключение

Хотя МВ является моногенным заболеванием, люди с одним и тем же генотипом *CFTR* могут иметь различный фенотип, обусловленный вмешательством генов-модификаторов или факторов окружающей среды. Исследование генов-модификаторов открывает новые перспективы в диагностике и определении прогноза заболевания. Количество генов, которые могут влиять на фенотип при МВ, впечатляет, и их идентификация открывает новый взгляд на патофизиологические механизмы заболевания.

В ближайшем будущем генетический анализ, такой как WES или GWAS, будет проводиться

Различные исследования показали высокую степень наследуемости для нескольких фенотипов МВ, включая легочные проявления (0,54–0,80), мекониевый илеус (>0,80), раннюю экзокринную недостаточность поджелудочной железы (>0,45), нутритивный статус (индекс массы тела) (0,54–0,82), возраст начала хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa* (>0,76) и диабет, связанный с МВ (>0,80). Все эти показатели варьируют в зависимости от конкретного анализа и конкретной изучаемой популяции (ДзБ или МзБ), однако они указывают на то, что гены-модификаторы играют важную роль в специфических проявлениях заболевания [4].

Для поиска генов-модификаторов при муковисцидозе используются два основных подхода: априорный и неаприорный. Априорный подход (или подход с генами-кандидатами), основан на известных данных о патофизиологии исследуемого фенотипического признака. Неаприорный подход включает анализ всего генома (Genome-wide association study, GWAS – исследование общегеномных ассоциаций или Whole genome sequencing, WGS – полное секвенирование генома), а также секвенирование экзоса (Whole exome sequencing, WES – полное секвенирование экзоса). Количество генов-модификаторов постоянно меняется, открываются как новые гены, влияющие на проявление МВ, так и исключаются ранее выявленные, например, в ходе более детального анализа или расширения исследуемой выборки.

Ряд исследований позволил предположить, что более 50% вариаций клинических признаков поражения легких обусловлены вмешательством генов-модификаторов (таблица 1) [4]. Полиморфизмы в генах-модификаторах могут приводить к увеличению тяжести поражения легких и их дисфункции у пациентов с МВ, например, за счет изменения воспалительного ответа организма (гены *IL1B*, *IL8*, *CXCR1/CXCR2*, *TGFB1*), нарушения транспорта ионов (гены *SLC9A3*, *SLC6A14*) или реакции на лекарственные средства (ген *ADRB2*).

Также были идентифицированы гены-модификаторы, полиморфизмы в которых повышают риск развития сахарного диабета, связанного с муковисцидозом (например, ген *TCF7L2*), поражения печени (ген *SERPINA1*) и образования мекониевого илеуса (например, ген *SLC9A3*) (табл. 1).

регулярно, и полученная информация может улучшить диагностику и предсказание фенотипа за счет включения в исследование всех генов, которые вовлечены в проявления конкретного заболевания. Выявление генетических вариантов генов-модификаторов может стать неотъемлемой частью генетического консультирования пациентов с МВ.

Создание многопрофильных центров по оказанию помощи больным МВ, повышение комплаентности к назначенному лечению и, наконец, новые классы препаратов, используемые для лечения, внесли значительный вклад в увеличение продолжительности жизни при МВ.

Таблица 1.
Гены-модификаторы, связанные с вариабельностью проявления муковисцидоза

Орган	Ген-модификатор	Функция белка, кодируемого геном-модификатором	Влияние полиморфизмов гена на фенотип муковисцидоза	ссылки
	ADRB2	β2-адренорецептор (ADRB2) опосредует физиологические реакции, такие как расслабление гладкой мускулатуры и расширение бронхов	↑ дисфункция легких ↑ восприимчивость к <i>P. aeruginosa</i>	[60]
	AGER	Рецептор RAGE взаимодействуют с конечными продуктами гликирования и участвует в воспалительных реакциях, связан с хроническими заболеваниями	↑ тяжесть поражения легких ↑ дисфункция легких	[61]
	AP1P	AP1P подавляет апоптоз, связываясь с ARAF-1, важным активатором каспазы-9. Предполагается, что ингибирование апоптоза в дыхательных путях приводит к задержке выведения нейтрофилов и, следовательно, к гипервоспалительному состоянию, а также способствует развитию метаплазии бокаловидных клеток, усугубляющих симптомы МВ	↑ тяжесть поражения легких	[62]
Тяжесть заболевания легких	CD14	CD14 является мембранным белком, который действует как корецептор для распознавания липополисахаридов бактерий, усиливая врожденный иммунный ответ через активацию TLR4	↑ восприимчивость к <i>P. aeruginosa</i>	[63]
	CXCR1/CXCR2	Рецепторы CXCR1/CXCR2 связываются с IL8 и участвуют в хемотаксисе и активации нейтрофилов	↑ тяжесть поражения легких ↓ антибактериальная защита организма	[64]
	DCTN4	Белок DCTN4 (динактин 4) – это компонент динеин-зависимого механизма, который транспортирует аутофагосомы по микротрубочкам к лизосомам для последующей деградации в процессе аутофагии	↑ тяжесть поражения легких	[65]
	EDNRA	Рецептор типа A для эндотелина (EDNRA) участвует в регуляции сосудистого тонуса, клеточной пролиферации и сокращения гладкой мускулатуры	↑ тяжесть поражения легких	[66]
	ENF	Белок ENF является членом семейства эпителиальных факторов транскрипции Ets, участвующих в регуляции дифференцировки эпителиальных клеток в условиях стресса и воспаления	↑ тяжесть поражения легких	[62]
	GR	Рецептор глюкокортикоидов (GR) регулирует метаболизм, иммунный ответ, воспаление и стрессовые реакции через контроль экспрессии генов	↑ дисфункция легких	[67]
	IFRD1	IFRD1 – это ко-регулятор транскрипции, зависимый от гистондеацетилазы и экспрессируемый во время терминальной дифференцировки нейтрофилов	↓ удаление бактерий из дыхательных путей ↓ воспаление	[68]
	IL1B	IL1B является цитокином, инициирующим воспалительный иммунный ответ	↑ тяжесть поражения легких	[69]
	IL8	IL8 – хемокин, привлекающий нейтрофилы	↑ восприимчивость к <i>P. aeruginosa</i> ↑ тяжесть поражения легких	[70]
	IL10	IL10 – цитокин, ограничивающий иммунный ответ	↑ восприимчивость к <i>P. aeruginosa</i>	[71]
	KRT8	Кератин 8 (KRT8) – это структурный белок, который входит в состав промежуточных филаментов эпителиальных клеток, играет роль в поддержании структурной целостности клеток, а также участвует в передаче сигналов и в дифференцировке	↑ тяжесть поражения легких	[72]
	MBL2	Маннозо-связывающий лектин (MBL) участвует во врожденном иммунитете. MBL распознает патогены, активируя систему комплемента и усиливая фагоцитоз	↑ дисфункция легких ↑ восприимчивость к <i>P. aeruginosa</i>	[73]
NOS1/ NOS3	MIF	Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, (MIF) способствует развитию чрезмерной воспалительной реакции либо напрямую, вызывая секрецию провоспалительных цитокинов, либо косвенно, подавляя противовоспалительный эффект глюкокортикоидов	↑ или ↓ снижение функции лёгких и восприимчивость к <i>P. aeruginosa</i> (зависит от вариантов гена)	[74]
	MUC5AC	MUC5AC (муцин) входит в состав слизи, покрывающей поверхность дыхательных путей.	↑ тяжесть поражения легких	[75]
	NOS1/ NOS3	NOS1/ NOS3 – ферменты, синтезирующие оксид азота, который играет важную роль в различных регуляторных процессах в лёгких, включая защиту организма, воспаление и контроль бронхиального тонуса	↑ или ↓ дисфункция легких и восприимчивость к <i>P. aeruginosa</i> (зависит от вариантов гена)	[76–78]

продолжение таблицы на след. стр.

Орган	Ген-модификатор	Функция белка, кодируемого геном-модификатором	Влияние полиморфизмов гена на фенотип муковисцидоза	ссылки
Тяжесть заболевания легких	SLC9A3	Натрий-водородный обменник 3 (NHE3 или SLC9A3) регулирует обмен ионов натрия и водорода в клетках, играя ключевую роль в поддержании pH	↑ дисфункция легких ↑ восприимчивость к <i>P. aeruginosa</i>	[79]
	SLC6A14	транспортер аминокислот, зависимый от ионов натрия и хлора	↑ тяжесть поражения легких ↑ восприимчивость к <i>P. aeruginosa</i>	[80]
	TGFBI	цитокин, контролирующий рост, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток	↑ или ↓ дисфункция легких и восприимчивость к <i>P. aeruginosa</i> (зависит от вариантов гена)	[81]
	TNFA	цитокин, усиливающий воспалительную реакцию организма	↑ или ↓ тяжесть поражения легких (зависит от вариантов гена)	[82]
	CAPN10	Кальпаин 10 (CAPN10) – это нелиозомальная цистеиновая внутриклеточная протеаза, участвующая в регуляции метаболизма глюкозы, апоптоза и клеточной сигнализации. Полиморфизмы в этом гене связаны с предрасположенностью к диабету 2 типа	↑ риск развития сахарного диабета	[83]
Сахарный диабет, связанный с муковисцидозом	CDKAL1	CDKAL1 – это метилтрансфераза, участвующая в модификации tРНК и регуляции функции β-клеток поджелудочной железы. Полиморфизмы гена CDKAL1 нарушают трансляцию проинсулина и стимулируют реакцию эндоплазматического ретикулула на стресс, которая способствует апоптозу клеток	↑ риск развития сахарного диабета	[84]
	CDKN2A/CDKN2B	CDKN2A/CDKN2B – супрессоры опухолей, участвующие как в клеточном старении, так и в секреции инсулина	↑ риск развития сахарного диабета	[84]
	IGF2BP2	IGF2BP2 связывается с 5'-нетранслируемой областью мРНК инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF2) и регулирует его трансляцию. Он играет важную роль в метаболизме, и вариации этого гена связаны с предрасположенностью к диабету	↑ риск развития сахарного диабета	[84]
	SLC26A9	SLC26A9 функционирует как хлорный канал с минимальной проводимостью для бикарбоната	↑ риск развития сахарного диабета	[84]
	PTMA	ген PTMA кодирует протимозин-α, который участвует в окислительном стрессе, воспалении, пролиферации клеток и апоптозе	↑ риск развития сахарного диабета	[85]
Тяжесть заболевания печени	TCF7L2	TCF7L2 – фактор транскрипции, участвующий в сигнальном пути Wnt. Он регулирует экспрессию генов, связанных с метаболизмом глюкозы и функций β-клеток поджелудочной железы, играя ключевую роль в развитии диабета 2 типа	↑ риск развития сахарного диабета	[86]
	SERPINA1	Фермент альфа-1-антитрипсина ингибирует протеазы, такие как эластаза, защищая ткани от повреждений	↑ риск поражения печени	[87]
	ADIPOR2	Рецептор адипонектина 2 (AdipoR2) участвует в регуляции метаболизма глюкозы и липидов, а также в подавлении воспаления	↑ риск мекониевого илеуса	[88]
	ATP12A	ATP12A (H ⁺ /K ⁺ -АТФаза) участвует в транспорте ионов водорода и калия, играя ключевую роль в поддержании pH	↑ риск мекониевого илеуса	[89]
	MSRA	Белок MSRA (метионинсульфоксидредуктаза A) восстанавливает окисленный метионин в белках, защищая клетки от окислительного стресса и поддерживая их функциональность	↑ или ↓ риск мекониевого илеуса (зависит от вариантов гена)	[90]
Мекониевый илеус	PRSS1	PRSS1 (катонный трипсинген) относится к семейству трипсиновых сериновых протеаз. Этот фермент вырабатывается поджелудочной железой и расщепляется до активной формы в тонком кишечнике. Он активен в отношении пептидных связей, включающих карбоксильную группу лизина или аргинина	↑ риск мекониевого илеуса	[89]
	SLC4A4	NBCe1 (SLC4A4) – котранспортер натрия и бикарбоната, регулирует pH и транспорт ионов в клетках	↓ риск мекониевого илеуса	[88]
	SLC6A14	транспортер аминокислот, зависимый от ионов натрия и хлора	↑ риск мекониевого илеуса	[91]
	SLC9A3	Натрий-водородный обменник 3 (NHE3 или SLC9A3) регулирует обмен ионов натрия и водорода в клетках, играя ключевую роль в поддержании pH	↑ риск мекониевого илеуса	[91]
	SLC26A9	SLC26A9 функционирует как хлорный канал с минимальной проводимостью для бикарбоната	↑ риск мекониевого илеуса	[91]

Литература | References

1. Tsui L. The Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151: S47–53. doi: 10.1164/ajrccm/151.3_Pt_2.S47.
2. Liu F., Zhang Z., Csanády L., Gadsby D.C., Chen J. Molecular Structure of the Human CFTR Ion Channel. *Cell*. 2017;169:85–95.e8. doi: 10.1016/j.cell.2017.02.024.
3. Ratjen F., Bell S.C., Rowe S.M., Goss C.H., Quittner A.L., Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1. doi: 10.1038/NRDP.2015.10.
4. Butnariu LI, Țarcă E, Cojocaru E, Rusu C, Moisă Ștefana M, Constantin MML, et al. Genetic Modifying Factors of Cystic Fibrosis Phenotype: A Challenge for Modern Medicine. *J Clin Med* 2021;10:5821. doi: 10.3390/JCM10245821
5. CFTR CF transmembrane conductance regulator [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1080>.
6. CFTR – Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – Homo sapiens (Human) | UniProtKB | UniProt n.d. <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P13569/entry>.
7. Csanády L., Vergani P., Gadsby D.C. Structure, gating, and regulation of the CFTR anion channel. *Physiol Rev*. 2019;99:707–38. doi: 10.1152/physrev.00007.2018.
8. Zhang Z., Liu F., Chen J. Molecular structure of the ATP-bound, phosphorylated human CFTR. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115:12757–62. doi: 10.1073/pnas.1815287115.
9. Vergani P., Lockless S.W., Nairn A.C., Gadsby D.C. CFTR channel opening by ATP-driven tight dimerization of its nucleotide-binding domains. *Nature*. 2005;433:876. doi: 10.1038/nature03313.
10. Riordan J.R. CFTR function and prospects for therapy. *Annu Rev Biochem*. 2008;77:701–26. doi: 10.1146/annurev.biochem.75.103004.142532.
11. The Clinical and Functional TRanslation of CFTR (CFTR2); available at: <http://cfr2.org>
12. Cystic Fibrosis Mutation Database: Statistics n.d. available at: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>
13. De Boeck K., Amaral M.D. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016;4:662–74. doi: 10.1016/S2213–2600(16)00023–0.
14. Kondratyeva E.I., Melyanovskaya Yu.L., Sherman V.D., De Jonge H.R., Efremova A.S., Bukharova T.B., Goldshtein D.V., Zod'binova A.E. Functional methods of diagnosing disorders of the CFTR gene and its product. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2018; 13(4): 50–64. (In Russ.). doi: 10.20953/1817–7646–2018–4–50–64.
Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Шерман В.Д., Хьюго Р. де Йонге, Ефремова А.С., Бухарова Т.Б., et al. Функциональные методы диагностики нарушений гена CFTR и его продукта. Вопросы Практической Педиатрии 2018;13:50–64. doi: 10.20953/1817–7646–2018–4–50–64.
15. Krasnova M., Efremova A., Bukhonin A. et al. The Effect of Complex Alleles of the CFTR Gene on the Clinical Manifestations of Cystic Fibrosis and the Effectiveness of Targeted Therapy. *Int J Mol Sci*. 2024;25:114. doi: 10.3390/IJMS25010114.
16. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Y., Kapranov N.I. National consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy”. 2nd ed. Moscow: BORGES Company; 2018. 356 p. (in Russ.)
Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». 2-е изд. Москва: Компания БОРГЕС; 2018. 356 с.
17. Kapnadak S.G., Dimango E., Hadjiliadis D. et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020;19:344–54. doi: 10.1016/j.jcf.2020.02.015.
18. Button B., Cai L.H., Ehre C., Kesimer M., Hill D.B., Sheehan J.K. et al. Periciliary Brush Promotes the Lung Health by Separating the Mucus Layer from Airway Epithelia. *Science*. 2012;337:937. doi: 10.1126/science.1223012.
19. Atanasova K.R., Reznikov L.R. Strategies for measuring airway mucus and mucins. *Respir Res* 2019;20. doi: 10.1186/s12931–019–1239–z.
20. Fahy J.V., Dickey B.F. Airway Mucus Function and Dysfunction. *N Engl J Med*. 2010;363:2233. doi: 10.1056/nejmra0910061.
21. Zajac M., Dreano E., Edwards A., Planelles G., Sermet-gaudelus I. Airway Surface Liquid pH Regulation in Airway Epithelium Current Understandings and Gaps in Knowledge. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021, Vol 22, Page 3384 2021;22:3384. doi: 10.3390/ijms22073384.
22. Webster M.J., Tarran R. Slippery When Wet: Airway Surface Liquid Homeostasis and Mucus Hydration. *Curr Top Membr*. 2018;81:293–335. doi: 10.1016/bs.ctm.2018.08.004.
23. Saint-Criq V., Gray M.A. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016 74:1 2016;74:93–115. doi: 10.1007/s00018–016–2391-y.
24. Hanssens L.S., Duchateau J., Casimir G.J. CFTR Protein: Not Just a Chloride Channel? *Cells*. 2021;10. doi: 10.3390/cells10112844.
25. Kim C.S., Ahmad S., Wu T., Walton W.G., Redinbo M.R., Tarran R. SPLUNC1 is an allosteric modulator of the epithelial sodium channel. *The FASEB Journal*. 2018;32:2478. doi: 10.1096/fj.201701126r.
26. Garcia-Caballero A., Rasmussen J.E., Gaillard E., Watson M.J., Olsen J.C., Donaldson S.H. et al. SPLUNC1 regulates airway surface liquid volume by protecting ENaC from proteolytic cleavage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:11412. doi: 10.1073/pnas.0903609106.
27. Boucher R.C. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: Pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med*. 2007;58:157–70. doi: 10.1146/annurev.med.58.071905.105316.
28. Birket S.E., Chu K.K., Liu L., Houser G.H., Diephuis B.J., Wilsterman E.J. et al. A functional anatomic defect of the cystic fibrosis airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:421–32. doi: 10.1164/rccm.201404–0670OC.
29. Quinton P.M. Role of epithelial HCO₃⁻ transport in mucin secretion: lessons from cystic fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;299: C1222. doi: 10.1152/ajpcell.00362.2010.
30. Pezzulo A.A., Tang X.X., Hoegger M.J. et al. Reduced Airway Surface pH Impairs Bacterial Killing in the Porcine Cystic Fibrosis Lung. *Nature*. 2012;487:109. doi: 10.1038/nature11130.
31. Ahmad S., Gilmore R.C., Alexis N.E., Tarran R. SPLUNC1 loses its antimicrobial activity in acidic cystic fibrosis airway secretions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:633–6. doi: 10.1164/rccm.201812–2303le.
32. Garland A.L., Walton W.G., Coakley R.D. et al. Molecular basis for pH-dependent mucosal dehydra-

- tion in cystic fibrosis airways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:15973–8. doi: 10.1073/pnas.1311999110.
33. Thibodeau P.H., Butterworth M.B. Proteases, cystic fibrosis and the epithelial sodium channel (ENaC). *Cell Tissue Res*. 2013;351:309. doi: 10.1007/S00441–012–1439-Z.
34. Linsdell P., Hanrahan J.W. Glutathione permeability of CFTR. *Am J Physiol Cell Physiol*. 1998;275. doi: 10.1152/ajpcell.1998.275.1.C323.
35. Roum J.H., Buhl R., McElvaney N.G., Borok Z., Crystal R.G. Systemic deficiency of glutathione in cystic fibrosis. *J Appl Physiol*. (1985). 1993 Dec;75(6):2419–24. doi: 10.1152/jappl.1993.75.6.2419.
36. Cantin A.M., Hartl D., Konstan M.W., Chmiel J.F. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015;14:419–30. doi: 10.1016/J.JCF.2015.03.003.
37. Gaggar A., Hector A., Bratcher P.E., Mall M.A., Griesse M., Hartl D. The role of matrix metalloproteases in cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J*. 2011;38:721. doi: 10.1183/09031936.00173210.
38. Turcios N.L. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. *Respir Care*. 2020;65:233–51. doi: 10.4187/RESPCARE.06697.
39. Singh V.K., Schwarzenberg S.J. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2017;16: S70–8. doi: 10.1016/j.jcf.2017.06.011.
40. Pallagi P., Hegyi P., Rakonczay Z. The physiology and pathophysiology of pancreatic ductal secretion the background for clinicians. *Pancreas*. 2015;44:1211–33. doi: 10.1097/MPA.0000000000000421.
41. Lee M.G., Ohana E., Park H.W., Yang D., Muallem S. Molecular Mechanism of Pancreatic and Salivary Glands Fluid and HCO₃– Secretion. *Physiol Rev*. 2012;92:39. doi: 10.1152/PHYSREV.00011.2011.
42. Angyal D., Bijvelds M.J.C., Bruno M.J., Peppelenbosch M.P., de Jonge H.R. Bicarbonate Transport in Cystic Fibrosis and Pancreatitis. *Cells* 2021;11:54. doi: 10.3390/cells11010054.
43. Xu H., Ghishan F.K., Kiela P.R. SLC9 Gene Family: Function, Expression, and Regulation. *Compr Physiol*. 2018;8:555. doi: 10.1002/CPHY.C170027.
44. Ishiguro H., Yamamoto A., Nakakuki M., Yi L., Ishiguro M., Yamaguchi M. et al. Physiology and pathophysiology of bicarbonate secretion by pancreatic duct epithelium. *Nagoya J Med Sci*. 2012 Feb;74(1–2):1–18.
45. Ko S.B.H., Zeng W., Dorwart M.R., Luo X., Kim K.H., Millen L. et al. Gating of CFTR by the STAS domain of SLC26 transporters. *Nature Cell Biology*. 2004 6:42004;6:343–50. doi: 10.1038/ncb1115.
46. Greeley T., Shumaker H., Wang Z., Schweinfest C.W., Soleimani M. Downregulated in adenoma and putative anion transporter are regulated by CFTR in cultured pancreatic duct cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;281. doi: 10.1152/ajpgi.2001.281.5.G1301.
47. Steward M.C., Ishiguro H., Case R.M. Mechanisms of bicarbonate secretion in the pancreatic duct. *Annu Rev Physiol*. 2005;67:377–409. doi: 10.1146/ANNUREV.PHYSIOL.67.031103.153247.
48. Jung J., Nam J.H., Park H.W., Oh U., Yoon J.H., Lee M.G. Dynamic modulation of ANO1/TMEM16A HCO₃– permeability by Ca²⁺/calmodulin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:360–5. doi: 10.1073/pnas.1211594110.
49. Novak I., Haanes K.A., Wang J. Acid-base transport in pancreas-new challenges. *Front Physiol*. 2013;4. doi: 10.3389/FPHYS.2013.00380.
50. O'Shea D., O'Connell J. Cystic fibrosis related diabetes. *Curr Diab Rep*. 2014;14:1–10. doi: 10.1007/s11892–014–0511–3.
51. Baker L.B., Wolfe A.S. Physiological mechanisms determining eccrine sweat composition. *European Journal of Applied Physiology*. 2020 120:42020;120:719–52. doi: 10.1007/S00421–020–04323–7.
52. Baker LB. Physiology of sweat gland function: The roles of sweating and sweat composition in human health. *Temperature: Multidisciplinary Biomedical Journal*. 2019;6:211. doi: 10.1080/23328940.2019.1632145.
53. Cui C.Y., Schlessinger D. Eccrine sweat gland development and sweat secretion. *Exp Dermatol*. 2015;24:644–50. doi: 10.1111/EXD.12773.
54. Reddy M.M. Fundamentals of Ion Transport Across Human Sweat Gland in Health and Disease. 2020:143–75. doi: 10.1007/978–3–030–55310–4_5.
55. Carlyle B.E., Borowitz D.S., Glick P.L. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg*. 2012;47:772–81. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.02.019.
56. Krasovskiy S.A., Adyan T.A., Amelina E.L. et al. Cystic Fibrosis: Some Issues of Epidemiology and Genetics. *Practical Pulmonology*. 2019;(4):45–50. (in Russ.)
Красовский С.А. и др. Муковисцидоз: некоторые вопросы эпидемиологии и генетики. Практическая пульмонология. 2019;(4):45–50.
57. Scotet V., L'hostis C., Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes (Basel)*. 2020;11. doi: 10.3390/GENES11060589.
58. Krasovsky S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Y., Amelina E.L., Kashirskaya N.Y., Kondratieva E.I., Nazarenko L.P. Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2021. St. Petersburg: Charitable Foundation “Ostrova”; 2023. 81 p. (in Russ.)
Красовский С.А., Старинова М.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Назаренко Л.П. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. СПб.: Благотворительный фонд «Острова»; 2023. 81 с.
59. O'Neal W.K., Knowles M.R. Cystic fibrosis disease modifiers: Complex genetics defines the phenotypic diversity in a monogenic disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2018;19:201–22. doi: 10.1146/annurev-genom-083117–021329.
60. Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro A.F., Ribeiro J.D. Polymorphisms in ADRB2 gene can modulate the response to bronchodilators and the severity of cystic fibrosis. *BMC. Pulm Med*. 2012;12. doi: 10.1186/1471–2466–12–50.
61. Beucher J., Boëlle P.Y., Busson P.F., Muselet-Charlier C., Clement A., Corvol H. AGER–429T/C Is Associated with an Increased Lung Disease Severity in Cystic Fibrosis. *PLoS One*. 2012;7: e41913. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0041913.
62. Wright F.A., Strug L.J., Doshi V.K., Commander C.W., Blackman S.M., Sun L. et al. Genome-wide association and linkage identify modifier loci of lung disease severity in cystic fibrosis at 11p13 and 20q13.2. *Nature Genetics*. 2011 43:62011;43:539–46. doi: 10.1038/ng.838.
63. Martin A.C., Laing I.A., Zhang G., Brennan S., Winfield K., Sly P.D. et al. CD14 C-159T and early infection with *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *Respir Res*. 2005;6:63. doi: 10.1186/1465–9921–6–63.

64. Kormann M.S.D., Hector A., Marcos V., Mays L.E., Kappler M., Illig T. et al. CXCR1 and CXCR2 haplotypes synergistically modulate cystic fibrosis lung disease. *European Respiratory Journal*. 2012;39:1385–90. doi: 10.1183/09031936.00130011.
65. Emond M.J., Louie T., Emerson J. et al. Exome sequencing of extreme phenotypes identifies DCTN4 as a modifier of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Nature Genetics*. 2012 44:8 2012;44:886–9. doi: 10.1038/ng.2344.
66. Darrah R., McKone E., O'Connor C. et al. EDNRA variants associate with smooth muscle mRNA levels, cell proliferation rates, and cystic fibrosis pulmonary disease severity. *Physiol Genomics*. 2010;41:71–7. doi: 10.1152/PHYSIOLGENOMICS.00185.2009.
67. Corvol H., Nathan N., Charlier C. et al. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms associated with progression of lung disease in young patients with cystic fibrosis. *Respir Res*. 2007;8. doi: 10.1186/1465–9921–8–88.
68. Gu Y., Harley I.T.W., Henderson L.B. et al. IFRD1 polymorphisms in cystic fibrosis with potential link to altered neutrophil function. *Nature*. 2009;458:1039. doi: 10.1038/NATURE07811.
69. Levy H., Murphy A., Zou F. et al. IL1B polymorphisms modulate cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:580–93. doi: 10.1002/PPUL.21026.
70. Hillian A.D., Londono D., Dunn J.M. et al. Modulation of cystic fibrosis lung disease by variants in interleukin-8. *Genes Immun*. 2008;9:501. doi: 10.1038/GENE.2008.42.
71. Tesse R., Cardinale F., Santostasi T. et al. Association of interleukin-10 gene haplotypes with *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008;7:329–32. doi: 10.1016/j.jcf.2007.11.004.
72. Stanke F., Hedtfeld S., Becker T., Tümmler B. An association study on contrasting cystic fibrosis endophenotypes recognizes KRT8 but not KRT18 as a modifier of cystic fibrosis disease severity and CFTR mediated residual chloride secretion. *BMC Med Genet*. 2011;12:62. doi: 10.1186/1471–2350–12–62.
73. Chalmers J.D., Fleming G.B., Hill A.T., Kilpatrick D.C. Impact of mannose-binding lectin insufficiency on the course of cystic fibrosis: A review and meta-analysis. *Glycobiology*. 2011;21:271–82. doi: 10.1093/GLYCOB/CWQ161.
74. Plant B.J., Gallagher C.G., Bucala R. et al. Cystic fibrosis, disease severity, and a macrophage migration inhibitory factor polymorphism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1412–5. doi: 10.1164/RCCM.200412–1714OC.
75. Guo X.L., Pace R.G., Stonebraker J.R. et al. Mucin Variable Number Tandem Repeat Polymorphisms and Severity of Cystic Fibrosis Lung Disease: Significant Association with MUC5AC. *PLoS One*, 2011;6: e25452. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0025452.
76. Texereau J., Marullo S., Hubert D. et al. Nitric oxide synthase 1 as a potential modifier gene of decline in lung function in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59:156–8. doi: 10.1136/THORAX.2003.006718.
77. Grasemann H., Van's Gravesande K.S., Büscher R. et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Variants in Cystic Fibrosis Lung Disease. doi: 10.1164/Rccm200202–155OC 2012;167:390–4.
78. Grasemann H., Knauer N., Büscher R., Hübner K., Drazen J.M., Ratjen F. Airway nitric oxide levels in cystic fibrosis patients are related to a polymorphism in the neuronal nitric oxide synthase gene. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2172–6. doi: 10.1164/AJRCCM.162.6.2003106.
79. Dorfman R., Taylor C., Lin F., Sun L. et al. Modulatory effect of the SLC9A3 gene on susceptibility to infections and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:385–92. doi: 10.1002/PPUL.21372.
80. Li W., Soave D., Miller M.R., Keenan K., Lin F., Gong J. et al. Unraveling the complex genetic model for cystic fibrosis: Pleiotropic effects of modifier genes on early cystic fibrosis-related morbidities. *Hum Genet*. 2014;133:151–61. doi: 10.1007/s00439–013–1363–7.
81. Trojan T., Alejandro Alcazar M.A., Fink G. et al. The effect of TGF-β1 polymorphisms on pulmonary disease progression in patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2022;22:1–10. doi: 10.1186/s12890–022–01977–1.
82. Yarden J., Radojkovic D., De Boeck K., Macek M. et al. Association of tumour necrosis factor alpha variants with the CF pulmonary phenotype. *Thorax*. 2005;60:320. doi: 10.1136/THX.2004.025262.
83. Derbel S., Doumaguet C., Hubert D., Mosnier-Pudar H. et al. Calpain 10 and development of diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2006;5:47–51. doi: 10.1016/j.jcf.2005.09.011.
84. Blackman S.M., Commander C.W., Watson C. et al. Genetic modifiers of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes*. 2013;62:3627–35. doi: 10.2337/db13–0510.
85. Aksit M.A., Pace R.G., Vecchio-Pagán B. et al. Genetic Modifiers of Cystic Fibrosis-Related Diabetes Have Extensive Overlap With Type 2 Diabetes and Related Traits. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;105:1401. doi: 10.1210/CLINEM/DGZ102.
86. Blackman S.M., Hsu S., Ritter S.E. et al. A susceptibility gene for type 2 diabetes confers substantial risk for diabetes complicating cystic fibrosis. *Diabetologia*. 2009;52:1858. doi: 10.1007/S00125–009–1436–2.
87. Bartlett J.R., Friedman K.J., Ling S.C. et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2009;302:1076. doi: 10.1001/JAMA.2009.1295.
88. Dorfman R., Li W., Sun L. et al. Modifier gene study of meconium ileus in cystic fibrosis: statistical considerations and gene mapping results. *Hum Genet*. 2009;126:763. doi: 10.1007/S00439–009–0724–8.
89. Gong J., Wang F., Xiao B. et al. Genetic association and transcriptome integration identify contributing genes and tissues at cystic fibrosis modifier loci. *PLoS Genet*. 2019;15: e1008007. doi: 10.1371/JOURNAL.PGEN.1008007.
90. Henderson L.B., Doshi V.K., Blackman S.M. et al. Variation in MSRA Modifies Risk of Neonatal Intestinal Obstruction in Cystic Fibrosis. *PLoS Genet*. 2012;8: e1002580. doi: 10.1371/JOURNAL.PGEN.1002580.
91. Sun L., Rommens J.M., Corvol H. et al. Multiple apical plasma membrane constituents are associated with susceptibility to meconium ileus in individuals with cystic fibrosis. *Nat Genet*. 2012;44:562. doi: 10.1038/NG.2221.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Funding

This research was funded by the state assignment of Federal State Funded Research Institution "Research Centre for Medical Genetics".

К статье

Фенотипическое разнообразие муковисцидоза: патогенез и модифицирующие факторы (стр. 125–136)

To article

Phenotypic diversity of cystic fibrosis: pathogenesis and modifying factors (p. 125–136)

Рисунок 1. (А) Доменная структура CFTR-канала. (Б) Ленточная модель человеческого CFTR в дефосфорилированной свободной от АТФ форме (слева, Protein Data Bank ID: 5UAK) и в фосфорилированной форме, связанной с АТФ (справа, Protein Data Bank ID: 6MSM)

Figure 1. (A) Domain structure of the CFTR channel. (B) Binding model of human CFTR in the dephosphorylated ATP-free form (left, Protein Data Bank ID: 5UAK) and in the phosphorylated ATP-bound form (right, Protein Data Bank ID: 6MSM)

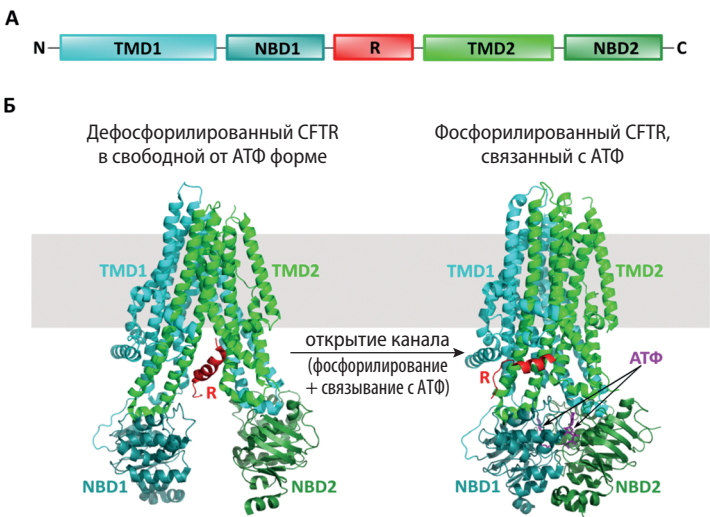


Рисунок 2. Классы патогенных вариантов CFTR

Figure 2. Classes of pathogenic CFTR variants

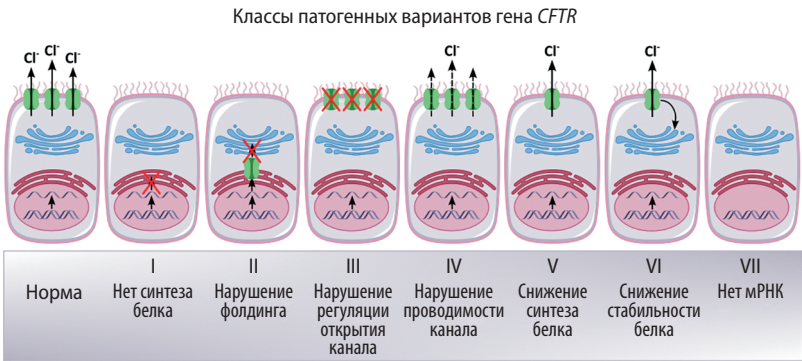


Рисунок 3. Транспорт ионов в респираторном эпителии

Figure 3. Ion transport in the respiratory epithelium

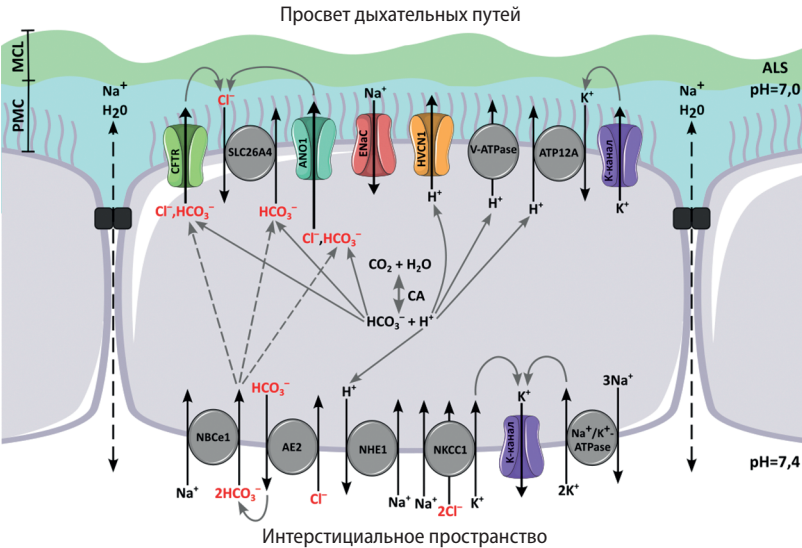


Рисунок 4. Транспортирование ионов в протоках поджелудочной железы

Figure 4. Ion transport in pancreatic ducts

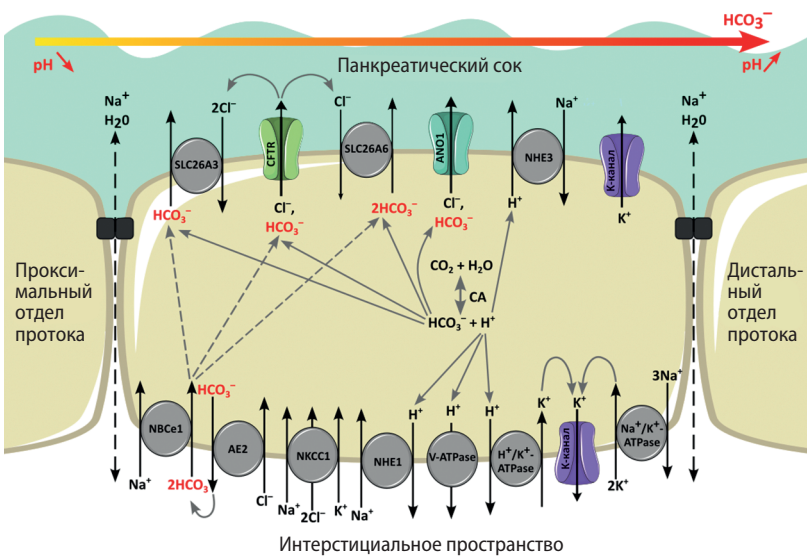


Рисунок 5. Транспортирование ионов через эпителиальные клетки выводящих протоков потовой железы

Figure 5. Ion transport through the epithelial cells of the excretory ducts of the sweat gland.

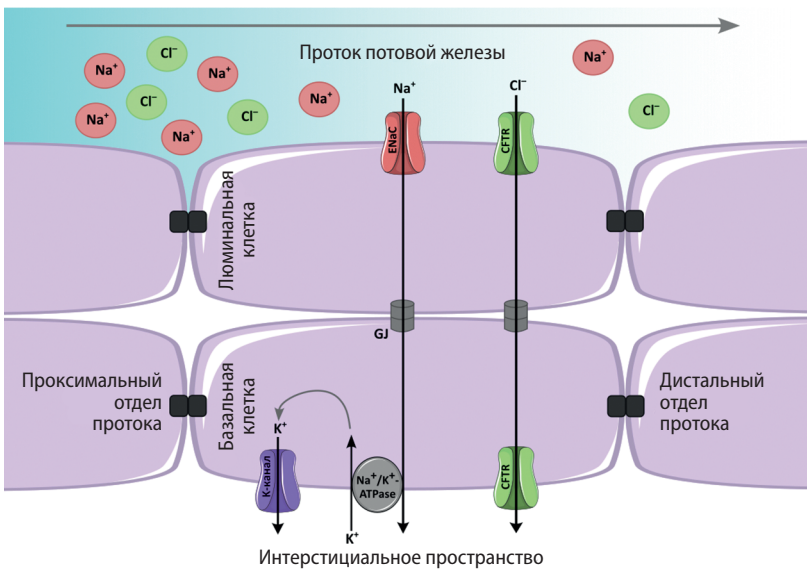


Рисунок 6. Перечень генетических и негенетических факторов фенотипического разнообразия муковисцидоза

Figure 6. List of genetic and non-genetic factors of cystic fibrosis phenotypic diversity

