

ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С НОРМАЛЬНЫМ И НАРУШЕННЫМ УГЛЕВОДНЫМ ОБМЕНОМ

Шмарин В.В.^{1,2}, Пухальская Д.А.¹, Красовский С.А.^{1,3},
Чудакова Ю.М.¹, Мартынов А.В.¹, Шмарина Г.В.^{1,4}

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического
агентства, Москва, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Резюме. Муковисцидоз (МВ) – одно из наиболее частых аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний. Первичный генетический дефект при МВ связан с мутацией в гене *CFTR*, который кодирует белок клеточной мембраны, представляющий собой цАМФ-зависимый хлорный канал. Основными фенотипическими проявлениями МВ являются хроническая обструктивная болезнь легких с бронхоэктазами, персистирующей инфекцией (*St. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *B. ceracia*) и aberrантной воспалительной реакцией, а также недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы с синдромом мальабсорбции, гипотрофией и замедлением роста. Дефицит функционального белка *CFTR* сопровождается расстройством метаболизма β-клеток поджелудочной железы, вызывающим расстройство углеводного обмена и развитие диабета, ассоциированного с МВ. Целью данной работы явилось сравнение динамики маркеров воспаления у больных муковисцидозом с нормальным и нарушенным углеводным обменом в период обострения бронхолегочного процесса. В исследовании принимали участие 10 больных с нарушением толерантности к глюкозе (группа 1) и 24 пациента с нормальным углеводным обменом (группа 2). Пациенты двух групп статистически значимо не различались между собой по демографическим признакам, по показателям функции внешнего дыхания и весоростового индекса, по количеству носителей мутации *F508del*, а также по количеству лиц, инфицированных *Ps. aeruginosa* и *B. ceracia* complex. Забор крови проводили дважды: до и после рутинного курса антибиотикотерапии. В полученных образцах плазмы крови определяли содержание антител к одно- и дву-цепочечной ДНК (ss-ДНК-IgG, ds-ДНК-IgG, соответственно), уровень гормонов (дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и ДГЭА-сульфат), С-реактивного белка (СРБ) и Mn-зависимой супероксиддисмутазы (Mn-SOD), а также концентрацию цитокинов (фактор некроза опухолей-α (TNFα),

Адрес для переписки:

Шмарин Василий Викторович
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени
академика Н.П. Бочкова»
115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1.
Тел.: 8 (985) 261-78-72.
E-mail: stary.kaschka@gmail.com

Address for correspondence:

Vasily V. Shmarin
N. Bochkov Research Centre for Medical Genetics
1 Moskvorechye St
Moscow
115522, Russian Federation
Phone: +7 (985) 261-78-72.
E-mail: stary.kaschka@gmail.com

Образец цитирования:

В.В. Шмарин, Д.А. Пухальская, С.А. Красовский,
Ю.М. Чудакова, А.В. Мартынов, Г.В. Шмарина
«Динамика маркеров воспаления при лечении
обострения бронхолегочного процесса у пациентов
с нормальным и нарушенным углеводным обменом»
// Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 5.
С. 1045-1052.
doi: 10.15789/1563-0625-DOI-16825

© Шмарин В.В. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

V.V. Shmarin, D.A. Pukhalskaya, S.A. Krasovsky,
Yu.M. Chudakova, A.V. Martynov, G.V. Shmarina “Dynamics
of inflammatory markers in patients with normal and impaired
glucose metabolism during lung exacerbation treatment”,
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2024, Vol. 26, no. 5, pp. 1045-1052.
doi: 10.15789/1563-0625-DOI-16825

© Shmarin V.V. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-DOI-16825

интерферон- γ (IFN γ), IFN α , тканевый фактор роста- β 1 (TGF- β 1), интерлейкин-4 (IL-4), IL-6, IL-10, IL-17A). Исследование перечисленных выше биомаркеров проводили с помощью коммерческих иммуноферментных наборов.

Полученные результаты показывают, что антибиотикотерапия не оказывала существенного влияния на уровень маркеров воспаления в группе пациентов с нарушением углеводного обмена. В то время как у пациентов с нормальным углеводным обменом лечение антибиотиками приводило к статистически значимому снижению провоспалительных факторов в плазме крови. Полученные результаты могут быть связаны как с низкой эффективностью антибиотикотерапии, так и развитием aberrантной воспалительной реакции у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе.

Ключевые слова: aberrантное воспаление, нарушение толерантности к глюкозе, муковисцидоз, цитокины, бронхолегочный процесс, цитокины

DYNAMICS OF INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH NORMAL AND IMPAIRED GLUCOSE METABOLISM DURING LUNG EXACERBATION TREATMENT

Shmarin V.V.^{a, b}, Pukhalskaya D.A.^a, Krasovsky S.A.^{a, c},
Chudakova Yu.M.^a, Martynov A.V.^a, Shmarina G.V.^{a, d}

^a N. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

^b I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

^c Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

^d P. Lumumba Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Cystic fibrosis (CF) is one of the most common autosomal-recessive inherited diseases. The primary genetic defect in CF is aligned *CFTR* gene mutation which encodes a membrane protein functioning as cAMP-dependend chloride channel. Classic phenotypical manifestations of CF include chronic obstructive pulmonary disease with bronchiectasis, persisting infection (*St. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *B. cepacia*) and aberrant inflammatory response, as well as exocrine pancreatic insufficiency with malabsorption, hypotrophy and growth retardation. *CFTR* deficiency is also accompanied by β -cell pancreatic dysfunction, causing glucose metabolism disturbances and CF-related diabetes. The aim of the study was the comparison of inflammatory markers dynamics in patients with normal and disturbed glucose metabolism during pulmonary exacerbation treatment. The study included 10 patients with impaired glucose tolerance (Group 1) and 24 patients with normal carbohydrate metabolism (Group 2). Patients of the two groups did not significantly differ in demographic characteristics, pulmonary function test and body mass index parameters, as well as in the number of *F508del* mutation carriers and in the number of those who were infected with *Ps. aeruginosa* and *B. cepacia* complex. Blood sampling was performed twice: before and after a routine course of antibiotic therapy. Plasma levels of biomarkers including the antibodies to single- and double-stranded DNA (ss-DNA-IgG, ds-DNA-IgG, respectively), the hormones (dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate), C-reactive protein (CRP), Mn-dependent superoxide dismutase (Mn-SOD), and the cytokines (tumor necrosis factor- α (TNF α), interferon- γ (IFN γ), IFN α , tissue growth factor- β 1 (TGF- β 1), interleukin-4 (IL-4), IL-6, IL-10, IL-17A) were assessed using commercial immunoassay kits. Our study shows that antibiotic treatment did not have a sufficient influence on levels of inflammatory markers in patients with disturbances of glucose metabolism while patients with normal glucose tolerance demonstrated a significant reduction in inflammatory marker values after the therapy. The data may suggest both impaired effectivity of antibiotic treatment and aberrant inflammatory response in patients with glucose intolerance.

Keywords: aberrant inflammatory response, glucose intolerance, cystic fibrosis, cytokines, pulmonary exacerbation, cytokines

Введение

Муковисцидоз (МВ) — одно из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний. Первичный генетический дефект при МВ связан с мутацией гена *CFTR*,

который кодирует белок клеточной мембраны, представляющий собой цАМФ-зависимый анионный канал [1]. Показано, что белок *CFTR* не просто осуществляет транспорт хлоридов и бикарбонатов через апикальную поверхность эпителиальных клеток, но и регулирует другие ионные

каналы, включая внешние регуляторные каналы для ионов хлора, каналы для ионов натрия, калия и кальция [10]. Нарушение транспорта ионов хлора между клетками и межклеточной жидкостью приводит к повышенному всасыванию натрия и воды клетками эпителия, в результате чего повышается вязкость секретов респираторного тракта, кишечника, поджелудочной железы, почек и половых желез [10]. Дефицит ионов бикарбоната в секретах приводит к снижению pH и гиперпродукции слизи, что усугубляет нарушение локального гомеостаза слизистых оболочек и протоков экзокринных желез [2, 13]. Таким образом, основными фенотипическими проявлениями МВ являются хроническая обструктивная болезнь легких с бронхоэктазами, персистирующей инфекцией (*St. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *B. cepacia*) и aberrантной воспалительной реакцией, а также недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы с синдромом мальабсорбции, гипотрофией и замедлением роста [1]. Дефицит функционального белка CFTR сопровождается расстройством метаболизма β -клеток поджелудочной железы, вызывающим нарушение углеводного обмена и развитие диабета, ассоциированного с МВ.

Нарушение регуляции углеводного обмена у пациентов с МВ связано не только с деструкцией β -клеток поджелудочной железы вследствие первичного генетического дефекта и локального воспаления [5, 6], но и с недостаточной секрецией инсулина и развитием инсулинорезистентности [7, 11]. Недостаточность секреции инсулина у больных МВ клинически проявляется как неспособность ответить на стимуляцию глюкозой немедленной продукцией адекватного количества гормона. У многих пациентов с МВ отмечается высокий уровень постпрандиальной гликемии, но нормальный уровень глюкозы натощак [3]. Исследование молекулярно-клеточных механизмов показало, что дефицит белка CFTR нарушает работу других ионных каналов (АТФ-зависимые калиевые каналы, Ca^{2+} -зависимый хлорный канал Аноктамин 1 (ANO1)) в β -клетках поджелудочной железы [4, 7]. В результате на стимуляцию высокими концентрациями глюкозы β -клетки пациентов с МВ отвечают неполной деполяризацией мембраны, нарушением примирования инсулиновых гранул и торможением их потенциал-зависимого экзоцитоза [4, 7].

Нарушения углеводного обмена существенно утяжеляют течение бронхолегочного процесса и усугубляют иммунологические отклонения у пациентов с МВ [8].

Целью данной работы явилось сравнение динамики маркеров воспаления у больных муковисцидозом с нормальным и нарушенным

углеводным обменом в период обострения бронхолегочного процесса.

Материалы и методы

Пациенты

В исследовании принимали участие 34 пациента с муковисцидозом (МВ) в возрасте 18–36 лет (средний возраст 25 лет). Все пациенты находились на активном диспансерном наблюдении в НИИ пульмонологии Минздравсоцразвития РФ, где регулярно (каждые 3–6 месяцев) обследовались и получали антибактериальную терапию. Диагноз «муковисцидоз» был поставлен на основании данных потовой пробы (уровень хлоридов пота более 60 мМ/л), типичных клинических симптомов заболевания и/или выявления мутаций гена *CFTR*. Среди участников исследования 22 пациента были гомо- или гетерозиготными носителями мутации *F508del*. У 12 пациентов были обнаружены менее распространенные мутации гена *CFTR*. Нарушение метаболизма углеводов определяли с помощью орального теста на толерантность к глюкозе, проведенного в соответствии с практическими рекомендациями Европейского Общества Муковисцидоза [12]. В зависимости от состояния углеводного обмена пациенты были разделены на 2 группы. В группу 1 входили 10 пациентов с муковисцидозом-зависимым сахарным диабетом или нарушением толерантности к глюкозе. Группа 2 включала пациентов без нарушений углеводного обмена ($n = 24$). Характеристика пациентов по группам приведена в таблице 1.

Забор крови и исследование маркеров воспаления проводили дважды: при поступлении пациента в клинику (до проведения рутинного курса антибиотикотерапии) и перед выпиской (после проведения курса антибиотикотерапии). Подробная схема исследования представлена на рисунке 1.

Определение уровня маркеров воспаления в образцах плазмы

Содержание антител к одно- и дву-цепочечной ДНК (ss-ДНК-IgG, ds-ДНК-IgG, соответственно), уровень гормонов (дегидроэпандростерон (ДГЭА) и ДГЭА-сульфат), С-реактивного белка (СРБ) и Mn-зависимой супероксиддисмутазы (Mn-SOD), а также концентрации цитокинов (фактор некроза опухолей- α (TNF α), интерферон- γ (IFN γ), IFN α , тканевый фактор роста- β 1 (TGF- β 1), интерлейкин-4 (IL-4), IL-6, IL-10, IL-17A) в плазме пациентов определяли с помощью коммерческих иммуноферментных наборов.

Статистический анализ

Различия между группами оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни и точного критерия Фишера.

ТАБЛИЦА 1. ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 1. DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS

	Пациенты / Patients		p
	с нарушениями углеводного обмена with glucose metabolism disturbance (n = 10)	без нарушений углеводного обмена with normal glucose metabolism (n = 24)	
Возраст (годы) Age (years)	23,6±3,5	25,3±3,9	0,3860
Пол (М/Ж)* Sex (M/F)*	4/6	12/12	0,7146
Весо-ростовой индекс (кг/м²) Body mass index (kg/m ²)	18,0±1,6	18,5±1,4	0,4713
Носители мутации F508del* F508del carriers*	5/10 (50,0%)	17/24 (70,8%)	0,2713
Хроническое инфицирование Chronical infection with			
<i>P. aeruginosa</i>*	7/10 (77,0%)	15/24 (62,5%)	1,0000
<i>B. ceracia complex</i>*	2/10 (20,0%)	4/24 (16,7%)	1,0000
ФЖЕЛ (% от должного значения) FVC (% of the predicted value)	71,6±3,9	75,8±3,3	0,2801
ОФВ₁ (% от должного значения) FEV ₁ (% of the predicted value)	52,5±4,4	53,7±3,5	0,8860

Примечание. * – статистический анализ данных проводили с использованием точного критерия Фишера. Значения возраста, весо-ростового индекса, а также показателей функции внешнего дыхания представлены как среднее ± станд. ошибка; межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна–Уитни; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду.

Note. *, the data were analyzed using Fisher exact test. Age, BMI, FVC and FEV1 values are shown as the mean ± standard error of the mean; the differences between the groups were assessed using Mann–Whitney U Test. BMI, body mass index; FVC, forced vital capacity (% of predicted values); FEV1, forced expiratory volume exhaled during the first second (% of predicted values).

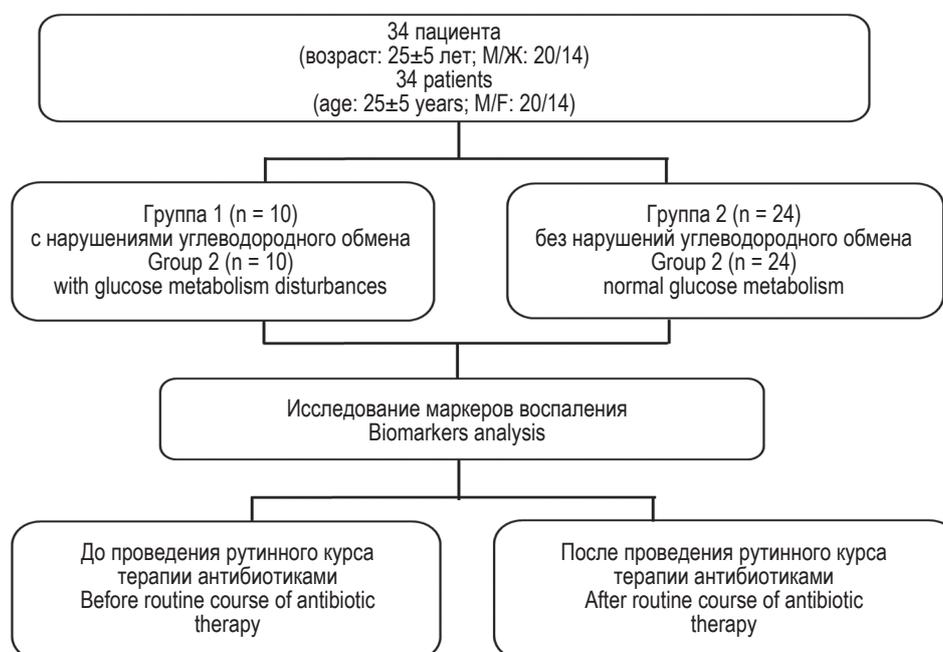


Рисунок 1. Схема исследования

Figure 1. Study design

Результаты и обсуждение

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, группы пациентов статистически значимо не различались между собой по демографическим признакам, по показателям функции внешнего дыхания и весоростового индекса, по количеству носителей мутации *F508del*, а также по количеству лиц, инфицированных *P. aeruginosa* и *B. ceracia complex*. Исследование динамики маркеров воспаления в плазме показало, что лабораторные показатели пациентов с нормальным

углеводным обменом претерпевали существенные изменения в процессе курса антибиотикотерапии. Так, в образцах плазмы этих пациентов было отмечено умеренное, но статистически значимое повышение уровня ds-ДНК-IgG, а также существенное снижение концентрации маркеров воспаления (СРБ, $IFN\alpha$, IL-6, TGF- β 1, Mn-SOD) и ДГЭА-S (табл. 2). У пациентов с нарушениями углеводного обмена было обнаружено статистически значимое снижение только двух параметров: СРБ и $IFN\alpha$.

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

TABLE 2. PLASMA BIOMARKERS DYNAMICS IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

Биомаркеры / Biomarkers	Чувствительность / Sensitivity	Группа 1 / Group 1			Группа 2 / Group 2		
		До лечения / Before treatment	После лечения / After treatment	p	До лечения / Before treatment	После лечения / After treatment	p
СРБ / CRP	0,05 мг/л / 0.05 mg/L	5,4±0,9	1,1±0,1	0,0093	6,9±0,5	2,8±0,6	< 0,0001
ss-ДНК-IgG / ss-DNA-IgG	2 МЕ/мл / 2 IU/mL	9,8±0,2	10,0±0,3	0,9594	10,3±0,3	10,3±0,2	0,9544
ds-ДНК-IgG / ds-DNA-IgG	2 МЕ/мл / 2 IU/mL	42,8±14,1	51,3±17,5	0,7213	94,6±22,1*	88,1±26,4	0,0425
$IFN\alpha$	5 пг/мл / 5 pg/mL	28,0±3,6	22,1±2,5	0,0166	33,0±3,8	29,2±4,1	0,0299
$IFN\gamma$	20 пг/мл / 20 pg/mL	283,0±188,6	148,5±70,1	0,5076	279,1±166,8	370,8±231,0	0,4929
TGF- β 1	8,6 пг/мл / 8.6 pg/mL	11749,9±4210,3	13308,7±2768,6	0,6465	17617,3±3415,5	9396,6±2245,6**	0,0056
IL-4	2 пг/мл / 2 pg/mL	18,2±2,4	18,0±2,2	0,9528	28,2±5,6	23,4±4,2	0,1985
IL-6	5 пг/мл / 5 pg/mL	16,2±4,6	10,4±4,4	0,1141	34,3±14,0	9,8±1,1	0,0027
IL-10	5 пг/мл / 5 pg/mL	11,0±1,5	9,9±1,5	0,2845	20,7±8,8	19,6±9,9	0,1161
IL-17A	20 пг/мл / 20 pg/mL	173,4±88,9	216,4±129,1	0,9594	195,7±95,7	212,6±111,7	0,8639
Mn-SOD	100 пг/мл / 100 pg/mL	263,9±30,9	223,0±24,5	0,4446	289,5±23,8	217,4±17,8	0,0066
ДГЭА / DHEA	0,15 нг/мл / 0.15 ng/mL	6,0±0,9	5,3±0,6	0,3863	4,9±0,4	5,7±0,9	0,8864
ДГЭА-S / DHEA-S	0,005 мкг/мл / 0.005 μ g/mL	2,0±0,4	2,4±0,8	0,3863	2,0±0,3	1,5±0,3	0,0011

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения \pm ошибка среднего. Внутригрупповые различия оценивали с помощью парного критерия Вилкоксона. * – $p = 0,0553$; ** – $p = 0,0787$ по сравнению с группой 1 (критерий Манна–Уитни). Группа 1 – пациенты с нарушением углеводного обмена, группа 2 – пациенты с нормальным углеводным обменом.

Note. The data are shown as the mean \pm standard error of the mean. Within-group changes were evaluated using Wilcoxon's paired test. *, $p = 0.0553$; **, $p = 0.0787$ in comparison to Group 1 (Mann-Whitney U Test). Group 1 includes patients with glucose metabolism disturbance, Group 2 includes patients with normal glucose tolerance.

Сравнение лабораторных показателей пациентов двух групп выявило устойчивую тенденцию ($p = 0,055$) к повышению уровня ds-ДНК-IgG у больных с нормальным углеводным обменом в точке «до лечения». В точке «после лечения» было обнаружено приближающееся к уровню статистической значимости снижение концентрации TGF- β 1 в группе 2 по сравнению с уровнем данного цитокина в группе 1 ($p = 0,0787$). Анализ динамики TGF- β 1 показал, что в группе пациентов с нормальным углеводным обменом уровень этого цитокина снижался после курса антибиотикотерапии. В группе больных с нарушениями углеводного обмена, напротив, значение медианы концентрации TGF- β 1 повышалось более чем в 2 раза. Однако данное изменение не достигало уровня статистической значимости. Высокий уровень TGF- β 1 у пациентов с хроническим бронхолегочным процессом прямо коррелирует с

интенсивностью фибротических процессов и является признаком «старения» иммунной системы [9].

Заключение

Таким образом, полученные результаты показывают, что уровень антител к одно- и двухцепочечной ДНК у пациентов с хроническим бронхолегочным процессом мало зависит от стадии обострения или ремиссии заболевания. У пациентов с нарушением углеводного обмена концентрация антител к ДНК ниже, чем у пациентов с нормальным углеводным обменом. Маркеры воспаления в группе пациентов с нарушением углеводного обмена менее чувствительны к антибиотикотерапии, чем соответствующие параметры в группе пациентов с нормальным углеводным обменом.

Список литературы / References

1. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H., Macek M., Madge S., Davies J.C., Burgel P.R., Tullis E., Castaños C., Castellani C., Byrnes C.A., Cathcart F., Chotirmall S.H., Cosgriff R., Eichler I., Fajal I., Goss C.H., Drevinek P., Farrell P.M., Gravelle A.M., Havermans T., Mayer-Hamblett N., Kashirskaya N., Kerem E., Mathew J.L., McKone E.F., Naehrlich L., Nasr S.Z., Oates G.R., O'Neill C., Pypops U., Raraigh K.S., Rowe S.M., Southern K.W., Sivam S., Stephenson A.L., Zampoli M., Ratjen F. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.*, 2020, Vol. 8, no. 1, pp. 65-124.
2. Birket S.E., Chu K.K., Liu L., Houser G.H., Diephuis B.J., Wilsterman E.J., Dierksen G., Mazur M., Shastry S., Li Y., Watson J.D., Smith A.T., Schuster B.S., Hanes J., Grizzle W.E., Sorscher E.J., Tearney G.J., Rowe S.M. A functional anatomic defect of the cystic fibrosis airway. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, Vol. 190, no. 4, pp. 421-432.
3. Costa M., Potvin S., Berthiaume Y., Gauthier L., Jeanneret A., Lavoie A., Levesque R., Chiasson J., Rabasa-Lhoret R. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab.*, 2005, Vol. 31, no. 3, Pt 1, pp. 221-232.
4. Edlund A., Esguerra J.L., Wendt A., Flodström-Tullberg M., Eliasson L. CFTR and Anoctamin 1 (ANO1) contribute to cAMP amplified exocytosis and insulin secretion in human and murine pancreatic beta-cells. *BMC Med.*, 2014, Vol. 12, 87. doi: 10.1186/1741-7015-12-87.
5. Hart N.J., Aramandla R., Poffenberger G., Fayolle C., Thames A.H., Bautista A., Spigelman A.F., Babon J.A.B., deNicola M.E., Dadi P.K., Bush W.S., Balamurugan A.N., Brissova M., Dai C., Prasad N., Bottino R., Jacobson D.A., Drumm M.L., Kent S.C., MacDonald P.E., Powers A.C. Cystic fibrosis-related diabetes is caused by islet loss and inflammation. *JCI Insight*, 2018, Vol. 3, no. 8, e98240. doi: 10.1172/jci.insight.98240.
6. Khan D., Kelsey R., Maheshwari R.R., Stone V.M., Hasib A., Manderson Koivula F.N., Watson A., Harkin S., Irwin N., Shaw J.A., McClenaghan N.H., Venglovecz V., Ébert A., Flodström-Tullberg M., White M.G., Kelly C. Short-term CFTR inhibition reduces islet area in C57BL/6 mice. *Sci. Rep.*, 2019, Vol. 9, no. 1, 11244. doi: 10.1038/s41598-019-47745-w.
7. Koivula F.N.M., McClenaghan N.H., Harper A.G.S., Kelly C. Islet-intrinsic effects of CFTR mutation. *Diabetologia*, 2016, Vol. 59, no. 7, pp. 1350-1355.
8. Prentice B.J., Potter K.J., Coriati A., Boudreau V., Rusnell L., Kherani T., Senior P.A., Hameed S., Rabasa-Lhoret R. Cystic fibrosis-related diabetes: Clinical approach and knowledge gaps. *Paediatr. Respir. Rev.*, 2023, Vol. 46, pp. 3-11.
9. Ren L.L., Li X.J., Duan T.T., Li Z.H., Yang J.Z., Zhang Y.M., Zou L., Miao H., Zhao Y.Y. Transforming growth factor- β signaling: From tissue fibrosis to therapeutic opportunities. *Chem. Biol. Interact.*, 2023, Vol. 369, 110289. doi: 10.1016/j.cbi.2022.110289.
10. Saint-Criq V., Gray M.A. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2017, Vol. 74, no. 1, pp. 93-115.
11. Smerieri A., Montanini L., Maiuri L., Bernasconi S., Street M.E. FOXO1 content is reduced in cystic fibrosis and increases with IGF-I treatment. *Int. J. Mol. Sci.*, 2014, Vol. 15, no. 10, pp. 18000-18022.

12. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P., Kashirskaya N., Munck A., Ratjen F., Schwarzenberg S.J., Sermet-Gaudelus I., Southern K.W., Taccetti G., Ullrich G., Wolfe S.; European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.*, 2014, Vol. 13, Suppl. 1, pp. S23-S42.

13. Tang X.X., Ostedgaard L.S., Hoegger M.J., Moninger T.O., Karp P.H., McMenimen J.D., Choudhury B., Varki A., Stoltz D.A., Welsh M.J. Acidic pH increases airway surface liquid viscosity in cystic fibrosis. *J. Clin. Invest.*, 2016, Vol. 126, no. 3, pp. 879-891.

Авторы:

Шмарин В.В. — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; студент 5-го курса ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Пухальская Д.А. — научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

Красовский С.А. — к.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; ведущий научный сотрудник НКО муковисцидоза биологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

Authors:

Shmarin V.V., Research Assistant, Laboratory of Molecular Biology, N. Bochkov Research Centre for Medical Genetics; 5th year student, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Pukhalskaya D.A., Research Associate, Laboratory of Molecular Biology, N. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Krasovsky S.A., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency; Leading Research Associate, Cystic Fibrosis Department, N. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Чудакова Ю.М. — к.б.н., научный сотрудник
лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ «Медико-
генетический научный центр имени академика
Н.П. Бочкова», Москва, Россия

Мартынов А.В. — к.б.н., старший научный сотрудник
лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ «Медико-
генетический научный центр имени академика
Н.П. Бочкова», Москва, Россия

Шмарина Г.В. — к.м.н., доцент, ведущий научный
сотрудник лаборатории молекулярной биологии
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени
академика Н.П. Бочкова»; доцент кафедры биологии
медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов имени Патриса
Лумумбы», Москва, Россия

Chudakova Yu.M., PhD (Biology), Research Associate,
Laboratory of Molecular Biology, N. Bochkov Research Centre
for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Martynov A.V., PhD (Biology), Senior Research Associate,
Laboratory of Molecular Biology, N. Bochkov Research Centre
for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Shmarina G.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Leading
Research Associate, Laboratory of Molecular Biology, N.
Bochkov Research Centre for Medical Genetics; Associate
Professor, Biology Department, Medical Faculty, P. Lumumba
Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

Поступила 31.03.2024
Отправлена на доработку 03.04.2024
Принята к печати 11.04.2024

Received 31.03.2024
Revision received 03.04.2024
Accepted 11.04.2024