

ISSN 2077-4214

Ukraine NOW<sup>ua</sup>

Українська академія наук

Українська медична стоматологічна академія



**ВІСНИК  
ПРОБЛЕМ БІОЛОГІЇ  
І МЕДИЦИНИ**

**BULLETIN OF PROBLEMS  
IN BIOLOGY AND MEDICINE**

**Випуск 1, том 1 (148)**

DOI 10.29254

ISSN 2077-4214

E-ISSN 2523-4110

**ВІСНИК  
ПРОБЛЕМ БІОЛОГІЇ  
І МЕДИЦИНИ  
BULLETIN  
OF PROBLEMS IN BIOLOGY  
AND MEDICINE**

Український  
науково-практичний журнал  
засновано у листопаді 1993 року

**ЖУРНАЛ  
виходить 1 раз на квартал**

**Випуск 1, том 1 (148)**

Рекомендовано до друку

Вченою радою

Української медичної

стоматологічної академії

Протокол № 6 від 06.02.2019 р.

Включений до Російського індексу цитування  
(РИНЦ) на базі Наукової електронної бібліотеки  
eLIBRARY.RU та Google Scholar на базі Наукової  
електронної бібліотеки CyberLeninka.

Розміщений на онлайн-базах даних  
Proquest, DOAJ, Index Copernicus

Відповідно до постанови  
президії ВАК України  
від 11 жовтня 2000 р. №1-03/8,  
від 13 грудня 2000 р. №1-01/10,  
від 14.10.2009 р. №1-05/4,  
від 29.09.2014 №1081

Журнал пройшов перереєстрацію  
і внесений до Переліку № 6 і № 7 фахових  
видавць, в якому можуть публікуватися  
результати дисертаційних робіт  
на здобуття наукових ступенів доктора  
і кандидата наук

© УМСА (м. Полтава), 2019

Підписано до друку 28.01.2019 р.

Замовлення № 0225

Тираж 300 примірників

**Біологічні і медичні науки**

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ**

**МІДАН В. М.**, д. мед. н.

– головний редактор (м. Полтава)

**ПРОНІНА О. М.**, д. мед. н.

– відповідальний секретар (м. Полтава)

**БІЛАШ С. М.**, д. біол. н.

– відповідальний секретар (м. Полтава)

**ЧАЙКОВСЬКИЙ Ю. Б.**, д. мед. н. (м. Київ)

**ANDREJ KIELBASSA**, Dr. med. dent. habil., Dr. h. c. (Krems, Austria)

**КИКАЛИШВИЛИ Л. А.**, д. мед. н. (Тбілісі, Грузія)

**ПОХОДЕНЬКО-ЧУДАКОВА И. О.**, д. мед. н. (Мінськ, Беларусь)

**ШАПОШНИКОВ А. А.**, д. біол. н. (Белгород, Росія)

**РЕДАКЦІЙНА РАДА**

**АВETИКОВ Д. С.**, д. мед. н. (м. Полтава)

**БАБІЙЧУК Г. А.**, д. біол. н. (м. Харків)

**БЕЗКОРОВАЙНА І. М.**, д. мед. н. (м. Полтава)

**БЕЗШАПОЧНИЙ С. Б.**, д. мед. н. (м. Полтава)

**БОНДАРЕНКО В. А.**, д. біол. н. (м. Харків)

**ГАПОН С. В.**, д. біол. н. (м. Полтава)

**ГАСЮК П. А.**, д. мед. н. (м. Тернопіль)

**ГРОМОВА А. М.**, д. мед. н. (м. Полтава)

**ДЕЛЬВА М. Ю.**, д. мед. н. (м. Полтава)

**ДУБІНІН С. І.**, д. мед. н. (м. Полтава)

**ДУДЕНКО В. Г.**, д. мед. н. (м. Харків)

**ІЩЕЙКІН К. Є.**, д. мед. н. (м. Полтава)

**КАТЕРЕНЧУК І. П.**, д. мед. н. (м. Полтава)

**КОЧИНА М. Л.**, д. біол. н. (м. Харків)

**КУРСЬКИЙ М. Д.**, д. біол. н. (м. Київ)

**ЛОБАНЬ Г. А.**, д. мед. н. (м. Полтава)

**ЛЯХОВСЬКИЙ В. І.**, д. мед. н. (м. Полтава)

**МІШАЛОВ В. Д.**, д. мед. н. (м. Київ)

**МІЩЕНКО І. В.**, д. мед. н. (м. Полтава)

**НЕПОРАДА К. С.**, д. мед. н. (м. Полтава)

**ОЛІЙНИК І. Ю.**, д. мед. н. (м. Чернівці)

**ОРЛОВА Л. Д.**, д. біол. н. (м. Полтава)

**ОСТРОВСЬКА С. С.**, д. біол. н. (м. Дніпро)

**ПОХИЛЬКО В. І.**, д. мед. н. (м. Полтава)

**СКРИПНИК І. М.**, д. мед. н. (м. Полтава)

**СКРИПНИКОВ А. М.**, д. мед. н. (м. Полтава)

**СКРИПНИКОВ П. М.**, д. мед. н. (м. Полтава)

**СТАРЧЕНКО І. І.**, д. мед. н. (м. Полтава)

**ТКАЧЕНКО П. І.**, д. мед. н. (м. Полтава)

**ТКАЧЕНКО І. М.**, д. мед. н. (м. Полтава)

**ШКЛЯР С. П.**, д. мед. н. (м. Харків)

**ШКУРУПІЙ Д. А.**, д. мед. н. (м. Полтава)

**УДОД О. А.**, д. мед. н. (м. Красний Лиман)

**ФЕДОНЮК Л. Я.**, д. мед. н. (м. Тернопіль)

**ВІСНИК ПРОБЛЕМ БІОЛОГІЇ І МЕДИЦИНИ**

**ЗАСНОВНИКИ:**

Українська академія наук (м. Київ)

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

Порядковий номер випуску і дата його виходу в світ:

Випуск 1, том 1 (148) від 25.02.2019 р.

**Адреса редакції:**

36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, УМСА

кафедра клінічної анатомії і оперативної хірургії

**Свідоцтво про Державну реєстрацію:**

КВ №10680 від 30.11.2005 р.

Відповідальний за випуск: **О. М. Проніна**

Технічний секретар: **Н. М. Дрига**

Комп'ютерна верстка: **А. І. Кушпільов**

Художнє оформлення та тиражування: **Ю. В. Мирон**

Інформаційна служба журналу:

м. Полтава, тел. (0532) 60-95-84, 60-96-12, (050) 668-68-51

<i>Філенко Б. М., Ройко Н. В., Проскурня С. А., Совгіря С. М., Винник Н. І.</i> Деякі аспекти патогенезу та морфології розсіяного склерозу	65	<i>Filenko B. M., Roiko N. V., Proskurnia S. A., Sovhyria S. M., Vynnyk N. I.</i> Multiple sclerosis: some aspects on pathogenesis and morphology
<i>Чорнобай А. В., Чорнобай М. А.</i> Медикаментозне лікування рака шлунка	70	<i>Chornobay A. V., Chornobay M. A.</i> Therapeutic treatment of stomach cancer
<i>Яковлева О. А., Гойна-Кардасевич О. Ю., Жамба А. О., Дорошкевич І. А., Лушников Д. С.</i> Новые перспективы фармакогенетики муковисцидоза при комбинированной терапии (VX-659-тезакафтор-ивакафтором)	75	<i>Yakovleva O. O., Hoina-Kardasevich O. Y., Zhamba A. O., Doroshkevych I. O., Lushnikov D. S.</i> New perspectives of pharmacogenetics of cystic fibrosis in combined therapy (VX-659-tezacaftor-ivacaftor)
<b>ГІГІЕНА, ЕКОЛОГІЯ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ</b>		
<i>Волкова Ю. В.</i> Аналіз захворюваності дитячого населення, що мешкає в промисловому мегаполісі	81	<i>Volkova Y. V.</i> Analysis of morbidity in the child population living in the industrial megapolis area
<b>КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА</b>		
<i>Агаєва С. Ч., Гідаятов А. А., Гаджієва П. Ш.</i> Изучение распространенности оккультной инфекции вирусного гепатита В среди доноров крови в Азербайджане	86	<i>Agayeva S. C., Gidayatov A. A., Hajiyeva P. Sh.</i> To investigate the prevalence of occult infection of hepatitis B virus among blood donors in Azerbaijan
<i>Алирзаева Х. А.</i> Медицинские и социальные факторы развития преэклампсии у беременных с железодефицитной анемией	89	<i>Alirzaeva H. A.</i> Medical and social factors of development of preeclampsia in pregnant women with iron deficiency anemia
<i>Басюга І. О.</i> Особенности течения беременности, родов и послеродового периода женщин с олигогидрамниом	92	<i>Basiuha I. O.</i> Features of pregnancy, labor and postpartum period in women with oligohydramnios
<i>Білецький О. В.</i> Эффект застосування магнію сульфату з метою стабілізації гемодинаміки на ранньому шпитальному етапі у постраждалих з міокардальною контузією на тлі політравми	96	<i>Biletskiy O. V.</i> The effect of magnesium sulfate in order to stabilize hemodynamics in the early hospital stage in patients with myocardial contusion on the background of polytrauma
<i>Дельва І. І.</i> Постінсультна втома та особливості фармакотерапії протягом стаціонарного лікування у пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу	101	<i>Delva I.</i> Post-stroke fatigue and pharmacotherapy during hospital stay in patients with acute cerebrovascular events
<i>Дієва Ю. В., Безшапочний С. Б.</i> Препарати місцевої антибактеріальної терапії, як складова лікування запальних захворювань порожнини носа та принасових пазух	106	<i>Dieieva Yu. V., Bezshapochnyi S. B.</i> Local antibacterial therapy as a constituent part of inflammatory diseases treatment of the nasal cavity and paranasal sinuses
<i>Дубоссарська З. М., Грек Л. П., Крячкова Л. В.</i> Прогнозування хронічного тазового болю тяжкого ступеня при гінекологічній патології	112	<i>Dubossarskaya Z., Grek L., Kryachkova L.</i> Prediction of chronic pelvic pain of severe degree in gynecological pathology
<i>Дученко К. А., Корнієнко В. І., Ладогубець О. В., Паномаренко О. В., Харкуша І. В.</i> Дослідження гострої токсичності та антиекзудативної активності похідних іліденгідразидів 8-морфолінотеофиллініл-7-ацетичної кислоти	117	<i>Duchenko K. A., Kornienko V. I., Ladogubets E. V., Panomarenko O. V., Harkusha I. V.</i> The study of the acute toxicity and anti-exudative activity of 8-morpholinotheophyllinyl-7-acetic acid ylidene hydrazide derivatives

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

HT при распространенном РЖ приводит к сокращению риска смерти по сравнению с симптоматической терапией (отношение рисков (OR) 0,39; 95%, увеличение медианы общей выживаемости с 4,3 мес. до 11 мес. Перспективно использование цитостатиков: таксанов, иринотекана, препарата платины III поколения оксалиплатина, пероральным фторпиримидинами (капецитабин, UFT, S-1). При применении режимов FOLFOX, FOLFIRI объективный ответ составил 31,8%, время до прогрессирования 5,8 мес. и общая выживаемость 9,0 мес. Доцетаксел и паклитаксел в монотерапии I, II линии показали непосредственную эффективность 11-24%. В полихимиотерапии схемы с паклитакселом показали объективный ответ 22-51%, с медианой выживаемости 6-14 мес. При HER2-положительном раке желудка эффект от химиотерапии повышается на 12% при добавлении трастузумаба, а медиана выживаемости увеличивается до 13,8 мес.

**Ключевые слова:** рак желудка, медикаментозная терапия, химиотерапия.

### THERAPEUTIC TREATMENT OF STOMACH CANCER

Chornobay A. V., Chornobay M. A.

**Abstract.** Stomach cancer remains one of the most common oncological diseases and occupies the fourth place in frequency in the structure of cancer. The aggressive course of gastric cancer, early dissemination requires the development of additional systemic treatments. Adjuvant chemotherapy reduces the risk of death by 18.0% and improves overall survival by 6.0%. The efficacy of Adjuvant chemotherapy does not depend on the depth of tumor invasion into the stomach wall. Adjuvant chemotherapy is more effective in the presence of metastases in regional lymph nodes. The use of Adjuvant chemotherapy significantly reduces the number of relapses. Conducting neoadjuvant polychemotherapy in patients with locally common forms of gastric cancer improves long-term treatment outcomes than purely surgical group. The five-year overall survival rate increased by 13% and was 36%, respectively. The use of HT in a common Stomach cancer leads to a reduction in the risk of death compared with symptomatic therapy (risk ratio) 0.39, 95%, an increase in the median of overall survival from 4.3 months to 11 months. Perspective use of cytostatics: taxanes, irinotecan. The drug received the FOLFOX regimen for 31.8% of the time, until progression was 5.8 months, and overall survival was 9.0 months. Docetaxel was used to treat fetal oxaliphen, a third generation platinum oxaliplatin, or oral fluoropyrimidine (capecitabine, UFT, S-1) and paclitaxel in monotherapy I and II lines would be shown direct efficacy of 11-24%. In polychemotherapy, paclitaxel content patterns showed an objective response of 22-51%, with a median survival of 6-14 months. In HER2-positive gastric cancer, the effect of chemotherapy increased by 12% with the addition of trastuzumab and the median survival increases to 13.8 months.

**Key words:** gastric cancer, medication therapy, chemotherapy.

Рецензент – проф. Старченко І. І.

Стаття надійшла 25.01.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-75-80

УДК 615.015.2:[616.24+616.3+616.53/.56]-002.17-008.9

Яковлева О. А., Гойна-Кардасевич О. Ю., Жамба А. О., Дорошкевич И. А., Лушников Д. С.

### НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ (VX-659-ТЕЗАКАФТОР-ИВАКАФТОРОМ)

<sup>1</sup>Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова (г. Винница)

<sup>2</sup>Военно-медицинский клинический центр Центрального региона (г. Винница)

dr\_yakovleva@meta.ua

Муковисцидоз (МВ), как аутосомно-рецессивное многосистемное заболевание, до настоящего времени остается патологией с тяжелым прогнозом, им страдают до 80000 пациентов в мире, и они рано умирают от прогрессирующего поражения легких [1,2]. Его лечение, в условиях многочисленных до 2000 генетических вариантов мутаций, оставалось практически ограниченным симптоматическими мерами воздействия. Основной генетический дефект приводит к уменьшению количества и дефектным функциям эпителиального анионного канала – трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) – белка на поверхности клеток, отвечающего за перенос хлоридов. Его нарушения ассоциируются с дефектами легочной, пищеварительной и репродуктивной систем [3]. Достижения последних лет способствовали возможностям коррекции полиморфизма генов этого белка, это впервые оказалось возможным этиологическим лечением больных с диагнозом МВ [4,5].

Первая классификация мутаций этого белка была сформулирована ещё в 1993 году Welsh и Smith, однако ее уточнения и дополнения остаются предметом дискуссии. Предложено 6 классов нарушений структуры белка, они могут сочетаться в 26 вариантах [6].

Наибольшее значение имеют дефекты III-IV классов, на апикальной поверхности секреторного эпителия бронхов. Естественно, что коррекция отдельных точечных мутаций генов этого белка (монотерапия) будет сопровождаться ограниченными результатами клинических наблюдений, поэтому чаще стали применяться принципы комбинированной терапии [7].

Целью данного обзора было освещение предпосылок и наиболее успешных последних результатов исследования, на основе фармакогенетики, завершено осенью 2018 года группой авторов (VX16-659-101 Study Group) [7].

С учетом различных генетических дефектов, наиболее оптимальным следует признать комбинированную терапию несколькими препаратами, с

целью максимально возможного влияния и охвата этих генов дефектного белка CFTR. Потому у больных с МВ контроль генетических поломок охватывал как гетерозиготные варианты генотипа Phe508del, так и гомозиготные Phe508del-Phe508del, а также мутации белка CFTR с минимальной функциональной активностью (Phe508del-MF). Таким подходом соответствовали исследования при оценке трех компонентой терапии: влияние VX-659-тезакафтор-ивакафтора на обработку, транспорт и функцию этого белка, как в культурах клеток, так и с участием пациентов с МВ [7].

В трехкомпонентных схемах можно лечить основную причину заболевания примерно у 90% пациентов с МВ, исследования финансируются Vertex Pharmaceuticals (VX16-659-101 и VX16-659-001 ClinicalTrials.gov, NCT03224351 и NCT03029455). Для приблизительно 60% пациентов с МВ (то есть с двумя аллелями Phe508del или мутацией CFTR со стролирующими или остаточными функциями) модуляторы CFTR с малой молекулой обеспечивают терапевтическое преимущество за счет восстановления его активности [7]. Однако для большинства пациентов с МВ не было достигнуто высоких уровней восстановления транспорта хлорида, около 90% из которых либо гомозиготные, либо гетерозиготные для CFTR мутаций Phe508del [5].

В настоящее время нет одобренных модуляторов CFTR для лечения 30% пациентов – гетерозиготных для мутации CFTR Phe508del и мутацией CFTR с минимальной функциональностью (генотипы Phe508del-MF), они составляют значительную часть популяции пациентов без лечения. Среди пациентов, у которых есть по крайней мере одна мутация CFTR Phe508del, приблизительно половина имеет вторую аллель Phe508del (генотип Phe508del-Phe508del), а одна треть имеет мутацию CFTR с минимальной функциональностью в качестве второй аллели. Мутации с минимальной функциональностью производят дефектный белок, он не реагирует на модуляторы CFTR, кроме того, включают в себя бессмысленные мутации, мутации вставки и делеции, мутации канонического сплайсинга и некоторые тяжелые мутации, связанные с белками. Режимы модулятора CFTR, который может достигать высоких уровней функционального CFTR у пациентов с аллелью Phe508del, независимо от того, реагирует ли вторая CFTR-аллель на терапию модулятора CFTR (например, вторая аллель Phe508del) или, наоборот, не может реагировать (то есть аллель содержит мутацию с минимальной функцией), остаются неясными, и что и вызывает необходимость эти аспекты влияния изучать.

На основе хорошо известного понимания молекулярных дефектов, вызванных мутацией CFTR Phe508del, ранее были разработаны два взаимодополняющих подхода для восстановления транспорта хлорида, путем увеличения количества и функции белка Phe508del CFTR на поверхности клетки [8]. Корректоры CFTR, такие как люмакафтор и тезакафтор, связывают белок CFTR Phe508del, увеличивая внутриклеточные влияния и транспорт, и тем самым увеличивают количество зрелого CFTR, доступного на поверхности клетки. Потенциатор CFTR-ивакафтор (VX-770) увеличивает каналцевую активность белка CFTR Phe508del, путем влияния на ворота этого ка-

нала (коррекция gating-дефекта, III класс мутаций, gating potentiator), для увеличения переноса анионов [9,10], через канал только в открытом состоянии [11,12,13]. При использовании разных механизмов действия комбинация корректоров CFTR более эффективна, т.к. реализуется потенцирующее влияние на CFTR, для увеличения как количества, так и функции белка PTR508del CFTR [14,15].

Для пациентов с генотипом Phe508del-Phe508del двойные комбинации корректоров белка (люмакафтор – фолдинг корректор – или тезакафтор) и ивакафтор обеспечивали как краткосрочную, так и долгосрочную клиническую пользу и могли быть стандартами ухода [16,17,18]. Но эти двойные комбинации не полностью восстанавливают функцию белка PTR508del CFTR и недостаточно активны для улучшения результатов у пациентов с генотипами Phe508del-MF. Поэтому сохранялась потребность в высокоэффективной модуляции CFTR, которая будет более адекватно корригировать основную причину заболевания у большинства пациентов с МВ. Комбинация двух корректоров с различными сайтами связывания на CFTR и комплементарными механизмами действия может увеличить количество белка CFTR Phe508del на поверхности клетки в большей степени, чем только один корректор [19,20,21].

Очевидной стала необходимость разработать корректор CFTR следующего поколения для использования в сочетании с тезакафтор-ивакафтором, чтобы увеличить как количество, так и функцию белка PTR508del CFTR в большей степени, чем двойная комбинация корректоров. VX-659, корректор следующего поколения, имеет и другую структуру, и другой механизм действия [22]. Аддитивность VX-659 к тезакафтору и ивакафтору *in vitro* увеличивает биосинтез белка Phe508del CFTR в клетке и перенос на её поверхность. VX-659 разделяет некоторое структурное сходство и механизм действия с корректором следующего поколения VX-445 [23]. Поскольку тезакафтор и VX-659 работают по разным механизмам, авторы предположили, что комбинация VX-659 и тезакафтора увеличит количество белка CFTR Phe508del на поверхности клетки больше, чем любое соединение, эффект может быть усилен также и ивакафтором для дальнейшего увеличения транспортировки хлоридов [7].

**Методы доклинических исследований (in vitro).** Вначале авторы оценили влияние тройной комбинации VX-659-tezacaftor-ivacaftor на оборот и функцию белка CFTR Phe508del в эпителиальных клетках дыхательных путей, которую рассматривали как важную и прогностическую доклиническую модель при МВ. Эти клетки были получены у пациентов с генотипами Phe508del-MF (4 донора) или Phe508del-Phe508del (3 донора). Для пациентов с генотипами Phe508del-MF отсутствует доступный модулятор CFTR, тогда как для генотипов Phe508del-Phe508del стандарт лечения включает комбинацию двухкомпонентных CFTR-модуляторов; поэтому план испытаний отличался в зависимости от генотипа пациента.

**Объект и методы клинических наблюдений.** Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое, многоцентровое исследование ФАЗЫ I (VX16-659-001) было проведено для оценки предварительной фармакокинетики и безопасности у не-

большой группы пациентов с МВ, в возрасте 18 лет и старше и вариантами CFTR-генотипов Phe508del-MF, наблюдения проведены в девяти местах в Соединенном Королевстве (с апреля 2017 года по июль 2017 года). Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1, для проведения 14 дней активного лечения пероральным VX-659 (в дозе 120 мг каждые 12 часов) в сочетании с тезакафтором (100 мг один раз в день) и ивакафтором (150 мг каждые 12 часов) или для приема перорального тройного плацебо в параллельных группах. Тройное плацебо использовалось в качестве контроля в этом и последующих исследованиях, с этими генотипами Phe508del-MF, из-за отсутствия у них утвержденного режима модуляции для коррекции белка CFTR.

После исследования ФАЗЫ 1 было проведено рандомизированное, параллельное, плацебо-контролируемое, двойное слепое, многоцентровое, дозозависимое исследование ФАЗЫ 2 (VX16-659-101) с множественными дозами нового корректора VX-659. Были зарегистрированы пациенты в возрасте 18 лет и старше с МВ, и с другими генотипами FTR508del-MF или Phe508del-Phe508del CFTR. Фаза 2 была проведена у 48 пациентов в Соединенных Штатах, Соединенном Королевстве, Ирландии и Израиле, с августа 2017 года по февраль 2018 года.

Это исследование VX16-659-101 состояло из трех частей. В ПЕРВОЙ ЧАСТИ пациентам с генотипами Phe508del-MF было назначено на 4 недели активное лечение пероральным VX-659 (в дозах 80, 240 или 400 мг один раз в день) в тройной комбинации с тезакафтором (100 мг один раз в день) и ивакафтором (150 мг каждые 12 часов), против приема перорального тройного плацебо в параллельных группах. Для уменьшения вариабельности использовался коэффициент рандомизации 1:2:2:1 и, таким образом, повышалась точность оценки эффективности внутри группы для уровней промежуточных и высоких доз, при которых эффективность прогнозировалась на плато. За этим периодом вмешательства следовали 4 дня только тезакафтор-ивакафтор (вымывание VX-659) для тех, кто получил активную тройную терапию.

Во ВТОРОЙ ЧАСТИ исследования были взяты пациенты с генотипом Phe508del-Phe508del. Поскольку модуляторы CFTR с двойной комбинацией являются стандартом для этих пациентов, то тезакафтор-ивакафтор использовался как активный контроль: 4 недели перорального тезакафтор-ивакафтор в течение периода отмывания с последующей рандомизацией (в соотношении 2:1) до 4 недель либо пероральным VX-659 (400 мг один раз в день), либо сопоставимым плацебо в сочетании с тезакафтор-ивакафтор. За этим интервенционным периодом следовали 4 недели лечения только тезакафтор-ивакафтор (вымывание VX-659). Базисное состояние для конечных точек эффективности оценивалось во время рандомизации, когда все пациенты с генотипом Phe508del-Phe508del получали ежедневно тезакафтор-ивакафтор течение как минимум 28 дней.

В ТРЕТЬЕЙ ЧАСТИ исследования VX16-659-101 участвовали пациенты с генотипами Phe508del-MF, которые получали VX-659-тезакафтор-VX-561 или тройное плацебо. VX-561 является дейтерированной формой потенциометра CFTR-ивакафтора, который

вводится перорально один раз в день; неиндуцированную форму ивакафтора вводят два раза в день.

Как для испытаний VX16-659-001, так и для VX16-659-101, протоколы испытаний и формы информированного согласия были одобрены независимым комитетом по этике или институциональной обзорной комиссией на каждом испытательном периоде. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие. Безопасность контролировалась независимым комитетом по мониторингу данных и безопасности. Испытания, сбор и анализ данных были разработаны спонсором Vertex Pharmaceuticals в сотрудничестве с авторами (исследовательскими группами VX16-659-001 и VX16-659-101).

Во ВТОРОЙ ФАЗЕ трайла первичными конечными точками были безопасность, профиль побочных реакций и абсолютная динамика ОФВ1 от базового уровня до 29 дня. Оценки безопасности включали те же маркеры, как в 1 фазе. Обобщенные данные по безопасности учитывали события, наблюдавшихся в интервале от первой дозы испытательного режима до 28 дней после последней дозы Вторичные конечные точки включали абсолютное изменение концентрации хлорида пота от исходного уровня до 29-го дня и абсолютное изменение от исходного уровня в контрольной группе респираторного домена шкалы качества жизни больных МВ CFQ-R на 29-й день. Оценки варьировали от 0 до 100 с более высокими показателями – более высокое качество жизни пациентов в отношении респираторного статуса.

Критерии включения: пациенты имели ОФВ1 от 40 до 90% при скрининге, стабильное течение заболевания, определяемое исследователем на основе клинической оценки МВ, включая и лечение в течение 28 дней до первой дозы испытательного режима.

Исследователи ручались за точность и полноту данных, созданных в их соответствующих учреждениях, а Vertex Pharmaceuticals поручились за соответствие испытаний протоколам. В ходе судебных процессов между спонсором и всеми следователями были установлены соглашения о конфиденциальности.

**Результаты доклинических исследований.** Эффективность *in vitro* в бронхиальных эпителиальных клетках человека. В человеческих эпителиальных клетках бронхов один препарат VX-659 улучшил перенос белка Phe508del, полученных от пациентов с генотипами Phe508del-MF или Phe508del-Phe508del, что подтверждено более высокими уровнями устойчивого зрелого белка CFTR, чем в контроле. Двойная комбинация VX-659-тезакафтор без или с ивакафтором приводила к значительно более высоким его уровням, чем только одно соединение. Ивакафтор несколько меньше влиял на величину коррекции CFTR VX-659-тезакафтором в бронхиальных эпителиальных клетках человека при генотипе Phe508del-Phe508del; однако эффективность коррекции тройной комбинацией была больше, чем наблюдалась после лечения двойными комбинациями либо тезакафтор-ивакафтор, либо VX-659-ивакафтор.

Не леченные человеческие бронхиальные эпителиальные клетки у пациентов с генотипами Phe508del-MF или Phe508del-Phe508del показали минимальный CFTR-опосредованный перенос хлора (малая функциональная активность CFTR на поверхности клетки). Применение только VX-659 вы-

звало небольшое увеличение переноса хлоридов, оно было дополнено комбинацией с тезакафтором, ивакафтором или и тем, и другим. Наибольшее увеличение переноса хлоридов наблюдалось в условиях с тройной комбинацией VX-659-тезакафтор-ивакафтор. Эти исследования *in vitro* послужили основанием для клинического исследования схемы тройного сочетания двух корректоров VX-659 и тезакафтора, как потенцирующих факторов для CFTR у пациентов с МВ с генотипами Phe508del-MF или Phe508del-Phe508del.

**Оценка безопасности терапии VX-659-тезакафтор-ивакафтор у больных муковисцидозом. Популяции пациентов.** В исследованиях ФАЗЫ 1 (VX16-659-001) безопасность и фармакокинетика первоначально были показаны у здоровых добровольцев, затем оценили предварительную безопасность и фармакокинетику VX-659-тезакафтор-ивакафтор в группе из 12 пациентов с МВ, с генотипом Phe508del-MF. Пациенты были рандомизированы для приема VX-659-тезакафтор-ивакафтор (9) или тройного плацебо (3).

В ПЕРВОЙ ФАЗЕ трайла первичными конечными точками были профиль безопасности и контроль побочных реакций, основанные на оценке неблагоприятных событий, клинически значимых результатов лабораторных испытаний, стандартных 12-отведений контрольных ЭКГ, спирометрических измерений.

Наиболее частыми побочными реакциями VX-659-тезакафтор-ивакафтор были: инфекционное легочное обострение МВ и продуктивный кашель (каждый из них имел место у двух пациентов). Оральный кандидоз наблюдался у одного пациента в группе VX-659-тезакафтор-ивакафтор и в группе плацебо. Большинство неблагоприятных событий были легкими или средней тяжести, и ни одно из них не приводило к прерыванию или прекращению режима лечения. В этой же группе VX-659-тезакафтор-ивакафтор отмечались два серьезных неблагоприятных события инфекционного обострения в легких: одно легкой и одно средней степени тяжести; оба события произошли после окончания дозирования. Однако эта терапия VX-659-тезакафтор-ивакафтор привела к существенному улучшению показателей ОФВ1 и хлоридов пота. Эти улучшения не наблюдались у пациентов, получавших тройное плацебо.

В ПОСЛЕДУЮЩЕЙ 2-й ФАЗЕ исследования, 117 пациентов с МВ и генотипами Phe508del-MF (88) или генотипом Phe508del-Phe508del (29) были рандомизированы для приема либо трехкомпонентного режима VX-659, содержащего ивакафтор (71) или VX-561 (19) или контрольный режим (27 пациентов). В общей сложности 115 пациентов завершили 4-недельный интервенционный период.

Исходный возраст, пол, величины ОФВ1 и концентрация хлорида пота были сбалансированы по группам генотипов и вмешательств. Для пациентов с генотипами Phe508del-MF, которые получали тройную коррекцию VX-659-тезакафтор-ивакафтор или тройное плацебо, средний исходный показатель шкалы качества жизни CFQ-R был численно выше в группе плацебо, чем в группах активного лечения (разница от 12,6 до 14,1 балла). Анализ изменения показателя качества жизни CFQ-R проводился как с коррекцией базовой оценки, так и без нее.

Большинство пациентов, получавших VX-659-тезакафтор-ивакафтор (57 из 71 пациента [80%]), тройное плацебо (9 из 10 [90%]) или тезакафтор-ивакафтор (9 из 11 [82%]) сообщили о наличии у менее одного неблагоприятного результата. Среди группы VX-659-тезакафтор-ивакафтор, эти результаты и их максимальные проявления по тяжести были легкими или умеренными для большинства пациентов (53 из 57 пациентов [93%]). Наиболее часто наблюдаемые неблагоприятные события (> 10% случаев в группах VX-659-тезакафтор-ивакафтор) были кашель, инфекционное легочное обострение МВ, головная боль, орофарингеальная боль и увеличение количества мокроты.

Неблагоприятные события при терапии VX-659-тезакафтор-ивакафтором были расценены как серьезные: они отмечались у 7 пациентов (10%), которые получали VX-659-тезакафтор-ивакафтор, у 3 пациентов (30%), которые получали тройное плацебо, и у 2 пациентов (18%), с контролем тезакафтор-ивакафтор. Наиболее серьезными побочными реакциями были инфекционные легочные обострения МВ, требующие госпитализации. Во время исследований смертельных исходов не было, также как никаких неблагоприятных явлений, приводящих к прекращению приема препарата у пациентов, получавших VX-659-тезакафтор-ивакафтор.

Один из пациентов прервал VX-659-тезакафтор-ивакафтор из-за сыпи, после ее разрешения он возобновил пробный режим и завершил исследование без повторения сыпи. У двух пациентов, получавших VX-659-тезакафтор-ивакафтор, наблюдали подъемы уровня аланинаминотрансферазы или аспаратаминотрансферазы (от 3 до  $\leq 5$  раз выше верхнего предела нормального диапазона у одного пациента и от 5 до  $\leq 8$  раз выше верхнего предела нормального диапазона у одного пациента) без параллельного повышения уровня билирубина и без прерывания лечения. Не было доказательств бронхоконстрикции после трехкомпонентного дозирования VX-659 при любой категории генотипа или функции легких. Профиль безопасности VX-659-тезакафтор-VX-561 был аналогичен профилю VX-659-тезакафтор-ивакафтор.

**Эффективность и обсуждение клинических наблюдений.** Все дозы VX-659-тезакафтор-ивакафтор привели к значительному улучшению процентных показателей ОФВ1 по сравнению с базовыми значениями внутри группы у пациентов с генотипами Phe508del-MF или Phe508del-Phe508del. Эти улучшения наблюдались при первой оценке на 15-й день и удерживались до 29-го дня. Тройная терапия привела к среднему абсолютному приросту ОФВ1 (до 13,3%) при генотипах Phe508del-MF по сравнению с исходными значениями. У пациентов с генотипом Phe508del-Phe508del, которые уже получали тезакафтор-ивакафтор, добавление VX-659 приводило к среднему абсолютному приросту ОФВ1 (9,7%). В фазе 1 и фазе 2 с периодами вмешательства от 2 до 4 недель при введении VX-659 не отмечалось никаких ограничивающих дозы побочных или токсических реакций. Изменения, указывающие на благоприятный эффект VX-659-тезакафтор-ивакафтора, отмечены и для вторичных конечных точек: концентрации хлоридов пота и показателя качества жизни шкалы CFQ-R, в соответствии с приростом ОФВ1, на 29 день.

Таким образом, пациенты с генотипами Phe508del-MF, у которых есть только один мутантный аллель Phe508del, при отсутствии в настоящее время терапии модулятора CFTR, улучшали функцию легких, концентрацию хлоридов пота и показатель качества жизни шкалы CFQ-R. В то же время, пациенты с генотипом Phe508del-Phe508del, которые уже получали тезакафтор-ивакафтор, дополнительно улучшили результаты после введения VX-659.

Клиническая эффективность VX-659-тезакафтор-ивакафтор, которая отмечена в исследовании фазы 2, была явно предсказана биоанализом на основе клеток эпителия *in vitro*: включение всех трех компонентов тройной комбинации приводило к наибольшему влиянию на уровни белка CFTR и переносу хлорида в клетках доноров с генотипами Phe508del-MF или Phe508del-Phe508del, причем VX-659 существенно добавлял к суммарным эффектам тезакафтора и ивакафтора. Более того, VX-659-тезакафтор-ивакафтор более эффективно переносил хлорид в таких клетках, чем двойная комбинация VX-659-ивакафтор и соответственно больше, чем отдельные компоненты. Величина прироста переноса хлоридов в клетках у пациентов с генотипами Phe508del-MF, которые были обработаны VX-659-тезакафтор-ивакафтор, достигала примерно 50% активности CFTR дикого типа, что аналогично эффекту ивакафтора в клетках у пациентов с CFTR стабилизирующей мутацией. На основании этих данных было предсказано: клинический эффект режима тройной комбинации у пациентов с, по меньшей мере, одной аллелью Phe508del, аналогичен эффекту ивакафтора у пациентов с гетеромутациями, а последующие результаты клинических испытаний подтвердили это предсказание.

Тройная комбинированная терапия VX-659 привела к улучшению всех оцененных результатов эффективности у пациентов с МВ. Аддитивный ответ был замечен при тройной комбинированной терапии VX-659 по сравнению с двойной комбинацией тезакафтор-ивакафтор у пациентов с генотипом Phe508del-Phe508del.

Очевидно, что комбинированная терапия («theratyping») – современный путь к персонализированной терапии [24,25,26,27], что несомненно перспективно для уточнения клинических рекомендаций в протоколах лечения муковисцидоза.

**Выводы.** Исследования патогенетических генетических дефектов при муковисцидозе способствует прогрессу непосредственно этиологического лечения этой патологии. Испытания эффективности VX-659-тезакафтор-ивакафтор предлагают новый путь для более крупных и длительных испытаний клинической пользы трехкомпонентных схем модулятора CFTR для пациентов с МВ, у которых есть одна или две копии мутации CFTR Phe508del. Профиль безопасности тройной комбинированной терапии VX-659 был аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому в предыдущих исследованиях модуляторов CFTR. Эти испытания подтверждают концепцию: влияние на белок CFTR Phe508del с помощью схемы тройной комбинации может восстановить функцию CFTR, приблизительно у 9 из 10 пациентов, которые содержат одну или две аллели Phe508del.

**Перспективы дальнейших исследований.** Фармакогенетические исследования – шаг в будущее, направленный на индивидуальные подходы к лечению редких заболеваний.

### Литература

- Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet.* 2015;16:45-56.
- Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388:2519-31.
- Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, Kaniecki K, Yu H, Sharma N, et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet.* 2013;45:1160-7.
- Gentsch M, Mall MA. Ion channel modulators in cystic fibrosis. *Chest.* 2018;154:383-93.
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2016 Annual data report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, 2017.
- Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, Houck SA, Peters KW, Hong JS, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Molecular Biology of the Cell.* 2016;27(1):424-33.
- Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, Horsley A, Mall MA, McKone EF, et al. VX16-659-101 Study Group. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med.* 2018;379:1599-611.
- Pettit RS, Fellner C. CFTR modulators for the treatment of cystic fibrosis. *P T.* 2014;39:500-11.
- Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PD, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function *in vitro* by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:18825-30.
- Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PD, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function *in vitro* by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:18825-30.
- Luciani A, Vilella VR, Esposito S, Gavina M, Russo I, Silano M, et al. Targeting autophagy as a novel strategy for facilitating the therapeutic action of potentiators on  $\Delta F508$  cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Autophagy.* 2012;8:1657-72.
- Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson JP, et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros.* 2012;11:237-45.
- Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a *G551D* mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:1219-25.
- Van Goor F, Yu H, Burton B, Hoffman BJ. Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function. *J Cyst Fibros.* 2014;13:29-36.
- Veit G, Avramescu RG, Perdomo D, Phuan PW, Bagdany M, Apaja PM, et al. Some gating potentiators, including VX-770, diminish  $\Delta F508$ -CFTR functional expression. *SciTransl Med.* 2014;6:246ra97.
- Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, McColley SA, Rowe SM, Rietschel E, et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2:527-38.
- Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015;373:220-31.
- Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, Van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med.* 2017;377:2013-23.
- Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2017;377:2024-35.

20. Flume P, Lekstrom-Himes J, Fischer Biner R, Simard C, Downey DG, Zhou H, et al. A phase 3, open-label study of tezacaftor/ivacaftor (TEZ-IVA) therapy: interim analysis of pooled safety, and efficacy in patients homozygous for *Phe508del-CFTR*. *J Cyst Fibros*. 2018;17(3):64-5.
21. Flume P, Owen CA, Fischer Biner R, Lekstrom-Himes J, Simard C, Downey DG, et al. A phase 3, open-label study of tezacaftor/ivacaftor (TEZ-IVA) therapy: interim analysis of pooled safety, and efficacy in patients heterozygous for *Phe508del-CFTR* and a residual function mutation. *J Cyst Fibros*. 2018;17(3):29.
22. Grootenhuys P, Van Goor F, Hadida S. Discovery and biological profile of next-generation CFTR correctors. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(4):51-60.
23. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two *Phe508del* alleles. *N Engl J Med*. 2018;379:1612-20.
24. Amaral MD. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients. *J Intern Med*. 2015;277:155-66.
25. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Personalized drug therapy in cystic fibrosis: from fiction to reality. *Curr Drug Targets*. 2015;16:1007-15.
26. Awatade NT, Uliyakina I, Farinha CM, Clarke LA, Mendes K, Sole A, et al. Measurements of functional responses in human primary lung cells as a basis for personalized therapy for cystic fibrosis. *EBioMedicine*. 2015;2:147-53.
27. Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guidelines: use of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapy in patients with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15:271-80.

#### НОВІ ПЕРСПЕКТИВИ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ МУКОВІСЦИДОЗУ ПРИ КОМБІНОВАНІЙ ТЕРАПІЇ (VX-659-ТЕЗАКАФТОР-ІВАКАФТОРОМ)

Яковлева О. О., Гойна-Кардасевич О. Ю., Жамба А. О., Дорошкевич І. О., Лушніков Д. С.

**Резюме.** Статтю присвячено проблемі генетичних дефектів при муковісцидозі і найбільш успішним останнім результатам дослідження лікування муковісцидозу, на основі фармакогенетики, що завершені восени 2018 року авторів (VX16-659-101 Study Group). З урахуванням різних генетичних дефектів, найбільш оптимально слід визнати комбіновану терапію кількома препаратами, з метою максимально можливого впливу на генетичного білка CFTR. Доведено, що адитивність VX-659 до тезакафтору і івакафтору *in vitro* збільшує біосинтез білка *Phe508del* CFTR в клітині і перенесення на її поверхню. Клінічні випробування підтверджують концепцію впливу на відновлення функції білку CFTR *Phe508del* за допомогою схеми потрійної комбінації, приблизно у 9 з 10 пацієнтів, що містять одну або дві алелі *Phe508del*.

**Ключові слова:** муковісцидоз, фармакогенетика, комбінована терапія.

#### НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ (VX-659-ТЕЗАКАФТОР-ИВАКАФТОРОМ)

Яковлева О. А., Гойна-Кардасевич О. Ю., Жамба А. О., Дорошкевич И. А., Лушников Д. С.

**Резюме.** Статья посвящена проблеме генетических дефектов при муковисцидозе и наиболее успешным последним результатам исследования лечения муковисцидоза, на основе фармакогенетики, завершеного осенью 2018 года группой авторов (VX16-659-101 Study Group). С учетом различных генетических дефектов, наиболее оптимальным следует признать комбинированную терапию несколькими препаратами, с целью максимально возможного влияния и охвата этих генов дефектного белка CFTR. Доказано, что аддитивность VX-659 к тезакафтору и ивакафтору *in vitro* увеличивает биосинтез белка *Phe508del* CFTR в клетке и перенос на её поверхность. Клинические испытания подтверждают концепцию: влияние на восстановление функции белка CFTR *Phe508del* с помощью схемы тройной комбинации, приблизительно у 9 из 10 пациентов, которые содержат одну или две аллели *Phe508del*.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, фармакогенетика, комбинированная терапия.

#### NEW PERSPECTIVES OF PHARMACOGENETICS OF CYSTIC FIBROSIS IN COMBINED THERAPY (VX-659-TEZACAFTOR-IVACAFTOR)

Yakovleva O. O., Hoina-Kardasevich O. Y., Zhamba A. O., Doroshkevych I. O., Lushnikov D. S.

**Abstract.** Cystic fibrosis is a serious, autosomal-recessive, multisystem disease that affects approximately 80,000 people worldwide and is associated with early death due to progressive lung disease. The *Phe508del*CFTR mutation causes severe processing and trafficking defects, which result in decreased quantity and function of CFTR protein at the cell surface, and has proven to be a challenging molecular target. The article is devoted to the problem of genetic defects in cystic fibrosis and the most successful recent study results of the treatment of cystic fibrosis, based on pharmacogenetics, completed in autumn 2018 by a group of authors (VX16-659-101 Study Group). For patients with the *Phe508del*-*Phe508del* genotype, dual combinations of a first-generation CFTR corrector (lumacaftor or tezacaftor) and ivacaftor provide both short-term and long-term clinical benefit and are now accepted as the standard of care. Nonetheless, these dual combinations do not fully restore function to *Phe508del* CFTR protein and are not sufficiently active to improve outcomes in patients with *Phe508del*-MF genotypes. VX-659 triple-combination therapy led to improvements in all evaluated efficacy outcomes in patients with cystic fibrosis and *Phe508del*-MF or *Phe508del*-*Phe508del* genotypes. An additive response was seen for VX-659 triple-combination therapy in comparison with the dual combination of tezacaftor-ivacaftor in patients with the *Phe508del*-*Phe508del* genotype. As a consequence, there remains a need for highly effective CFTR modulation that will more adequately treat the underlying cause of disease in most patients with cystic fibrosis. Taking into account the various genetic defects, the most optimal therapy should be recognized as combination of several drugs, in order to maximize the impact and coverage of these genes of the defective CFTR protein. It has been proven that *in vitro* additivity of VX-659 to tezacaftor and ivacaftor increases the biosynthesis of *Phe508del* CFTR protein in the cell and its transfer to its surface. Clinical trials confirm the concept that targeting the *Phe508del* CFTR protein with a triple-combination corrector-potentiator regimen can restore CFTR function and has the potential to represent a clinical advance for patients with cystic fibrosis who harbor either one or two *Phe508del* alleles, approximately 9 of every 10 patients with the disease.

**Key words:** cystic fibrosis, pharmacogenetics, combined therapy.

Рецензент – проф. Костенко В.

Стаття надійшла 25.12.2018 рр