



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-275-283

УДК [616.2-002-06:616-056.7]-085.37

EDN: NFCRYU

П.А. Сучкова¹, С.А. Панова¹, О.Я. Лисенко¹, К.П. Раевский²¹— ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия²— ФГБОУ ВО Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

МУКОВИСЦИДОЗ: НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В МЕТОДАХ ТЕРАПИИ

P.A. Suchkova¹, S.A. Panova¹, O.Ya. Lisenko¹, K.P. Raevskij²¹— Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia²— Moscow Research and Education Institute of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Cystic Fibrosis: New Trends in Therapy Methods

Резюме

Несмотря на увеличение продолжительности и заметное улучшение качества жизни больных, на сегодняшний день муковисцидоз остается одним из тяжелых пульмонологических заболеваний, ведущим к инвалидизации. В связи с актуальностью проблемы терапии данного заболевания, ежегодно стартуют разработки новых препаратов для лечения муковисцидоза.

Данный обзор описывает новейшие достижения в лечении муковисцидоза, также представлены промежуточные результаты ведущихся клинических исследований. В процессе подготовки обзора были использованы различные базы научных данных: Scopus, Web of Science, EMBASE.

Описаны результаты исследований новых препаратов, предназначенных для противовоспалительной терапии данного заболевания — ацебилустата, препарата LAU-7b, JBT-101.

Рассмотрены результаты исследования альгината олигосахарида, снижающего вязкость мокроты у больных муковисцидозом. Эффект препарата был продемонстрирован на примере усиления действия антибиотика азтреонама, эффективного против *Burkholderia cepacia* complex — группы патогенных микроорганизмов, часто поражающих дыхательную систему больных муковисцидозом.

Описаны исследования различных препаратов генной терапии муковисцидоза — вещества ABO401, препарата SP-101, представлены результаты клинических исследований аденоассоциированного вектора 4D-710, липосомных наночастиц, в том числе препаратов MRT5005, RCT2100, таргетной терапии корректора галикафтора, комбинаций ивакафтор+лумакафтор, тезакафтор+ивакафтор, ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ванзакафтор+тезакафтор+деутивакафтор.

Особенное внимание в обзоре было уделено доставке трансгена при помощи векторов, описаны преимущества и недостатки данного метода. Описаны основные современные методы геномного редактирования, их возможности, преимущества и недостатки.

Показана роль таргетной терапии как фактора, способного значительно уменьшать тяжесть течения заболевания. Препараты таргетной терапии способны частично восстанавливать функцию аномального белка у больных муковисцидозом, а значит снижать степень проявления симптомов и значительно повышать качество жизни пациента. Описана необходимость дальнейшей разработки данного направления.

Ключевые слова: муковисцидоз, обзор, таргетная терапия, противовоспалительная терапия, генная терапия, геномное редактирование, вирусный вектор, патогенетическая терапия

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 11.02.2025 г.

Одобрена рецензентом 30.03.2025 г.

Принята к публикации 10.04.2025 г.

Для цитирования: Сучкова П.А., Панова С.А., Лисенко О.Я. и др. МУКОВИСЦИДОЗ: НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В МЕТОДАХ ТЕРАПИИ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(4): 275-283. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-275-283. EDN: NFCRYU

Abstract

This review provides information on recent advancements in the treatment of cystic fibrosis and presents interim results from ongoing clinical trials. Various scientific databases, including Scopus, Web of Science, and EMBASE, were utilized during the preparation of this review.

The results of studies on new drugs such as acebilustat, LAU-7b, JBT-101 designed for anti-inflammatory therapy of this disease are also presented.

The review describes various approaches to cystic fibrosis therapy — substance ABO401, SP-101. It includes clinical trial results for the adeno-associated vector 4D-710, liposomal nanoparticles, including the drugs MRT5005, RCT2100, the corrector galicaftor, as well as the drugs lumacaftor+ivacaftor, tezacaftor+ivacaftor, tezacaftor+ivacaftor+elexacaftor и tezacaftor+vanzacaftor+deutivacaftor.

Special attention is given to transgene delivery using vectors with a detailed discussion of the advantages and disadvantages of this method. The main modern genome editing techniques, their capabilities, advantages and disadvantages are also described.

The results of the study on the oligosaccharide structures, which reduces sputum viscosity in patients with cystic fibrosis, are presented. This reduction in viscosity enhances the effectiveness of the antibiotic aztreonam, which is active against the *Burkholderia cepacia* complex — a group of pathogens, which is often responsible for inflammation in cystic fibrosis patients.

The role of targeted therapy as a factor capable of significantly reducing disease severity was highlighted. Targeted therapy drugs can partially restore the function of the abnormal protein in cystic fibrosis patients, thereby reducing symptom severity and significantly improving the patient's quality of life. The necessity of further development in this field was emphasized.

Key words: *cystic fibrosis, review, targeted therapy, genetic therapy, gene editing, genetic vector*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 11.02.2025

Reviewer approved 30.03.2025

Accepted for publication on 10.04.2025

For citation: Suchkova P.A., Panova S.A., Lisenko O.Ya. et al. Cystic Fibrosis: New Trends in Therapy Methods. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(4): 275-283. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-275-283. EDN: NFCRYU

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, CFTR — Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (трансмембранный регулятор муковисцидоза)

Введение

Одним из самых распространенных генетических заболеваний в мире является муковисцидоз, его проявления значительно снижают качество жизни пациентов, вынуждая их каждый день бороться за сохранение привычного объема функционирования. Терапия муковисцидоза на данный момент является одним из острых и актуальных вопросов медицины. Значимость данной проблемы для здравоохранения заключается в том, что, несмотря на раннюю диагностику муковисцидоза, данное заболевание сопровождается небольшой продолжительностью жизни пациентов и ведет к ранней инвалидизации. В данной статье рассмотрены основные направления развития терапии муковисцидоза, а также приведены результаты последних исследований на эту тему. В данном литературном обзоре анализировались статьи из таких баз данных как Scopus, PubMed, Free Medical Journals, eJournals за последние 5 лет.

Муковисцидоз — системное генетически детерминированное заболевание

Муковисцидоз — это генетически детерминированное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, которое характеризуется поражением всех экзокринных желез [1]. Исходный дефект в работе белка трансмембранного регулятора муковисцидоза (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator — CFTR) приводит к нарушению в работе многих органов и систем, в том числе ведет к патологиям дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта и репродуктив-

ной системы. Данное заболевание носит системный характер, что требует особого подхода к его лечению [2]. В среднем по миру 1 ребенок из 4500-6000 живорожденных страдает от муковисцидоза, а средняя продолжительность жизни больных с кистозным фиброзом варьируется от 28 до 47,7 лет [3].

Данное заболевание является моногенным: ген муковисцидоза находится на длинном плече 7-й хромосомы (самой частой мутацией в данном гене является мутация F508del) и кодирует белок CFTR. Функция данного белка — активный транспорт ионов хлора. В настоящее время мутации в гене белка CFTR разделяют на 7 групп, однако генная терапия возможна для коррекции лишь нескольких из них. В результате той или иной мутации происходит нарушение работы CFTR белка, и, как следствие, появляются изменения в процессах ионного транспорта: снижается количество выводимых через CFTR белок ионов хлора и молекул воды. Это, в свою очередь, приводит к изменению состава и вязкости секрета экзокринных желез. В итоге одним из важнейших патогенетических звеньев развития муковисцидоза становится нарушение транспорта густого секрета — замедление его продвижения [4]. Комплексное лечение муковисцидоза должно включать в себя генетическую, патогенетическую (таргетную) и симптоматическую терапию.

Возможности генетической терапии данного заболевания вызывают множество дискуссий. Последние исследования дают надежду на дальнейший быстрый рост вклада именно этой составляющей терапии в лечение муковисцидоза, однако на сегодняшний день основой лечения остается именно таргетная терапия [5].

Противовоспалительная терапия

На сегодняшний день противовоспалительная терапия считается одним из важных направлений лечения муковисцидоза. Это связано с выраженностью интоксикационного синдрома, от которого значительно страдает качество жизни пациентов.

Ацетилустат является синтетическим низкомолекулярным ингибитором лейкотриеновой гидролазы A4 и снижает продукцию лейкотриена B4, участвующего в патогенезе муковисцидоза за счет привлечения в очаг воспаления нейтрофилов. В ходе рандомизированного двойного слепого исследования ацетилустата оказалось, что, хотя препарат и не оказал влияния на величину объема форсированного выдоха за первую секунду у больных, он позволил отсрочить и облегчить легочные обострения у испытуемых [6].

Препарат LAU-7b — это синтетический фенилретинамидный аналог ретинола, который действует на липиды клеточных мембран, оказывая влияние на транспортровку белков и воспаление. LAU-7b способен вызывать иммуно-воспалительную нейтрофильную реакцию, которая препятствует выведению бактерий из очага и замедляет развитие воспаления. В результате проведения второй фазы рандомизированного двойного слепого исследования LAU-7b продемонстрировал положительный эффект в сохранении легочной функции у испытуемых [7].

В качестве противовоспалительной терапии описывают препарат JBT-101 — это неиммуносупрессивный агонист каннабиноидных рецепторов второго типа, который стимулирует разрешение воспаления за счет увеличения выработки специализированных медиаторов и уменьшения концентрации воспалительных молекул. Препарат продемонстрировал положительные результаты при исследовании его эффектов у больных муковисцидозом: наблюдалось уменьшение воспаления, а также пациенты отмечали уменьшение силы болевых ощущений, связанных с заболеванием [8].

Одним из важнейших факторов, влияющим на качество и продолжительность жизни больных с муковисцидозом, является эффективное лечение бактериально-го поражения легких. Одними из часто встречающихся у больных муковисцидозом патогенных микроорганизмов является группа близкородственных граммотрицательных бактерий комплекса *Burkholderia cepacia* [9].

Fischer R., et al. в статье журнала *Journal of Cystic Fibrosis* (2022) рассмотрели в ходе рандомизированного двойного слепого исследования альгинат олигосахарида, снижающий степень вязкости мокроты у больных муковисцидозом. Препарат показал свою эффективность в усилении действия антибиотика азтреонама: в исследовании оценили степень снижения микробной нагрузки *Burkholderia cepacia complex* после применения комбинации альгината олигосахарида и азтреонама в сравнении с ее снижением после приема азтреонама в комбинации с плацебо. Эффект был продемонстрирован при одновременном приеме альгината олигосахарида в виде раствора для ингаляций

и азтреонама. Шесть из двенадцати критериев качества жизни у испытуемых больных показали относительное улучшение после лечения альгинатом олигосахарида по сравнению с плацебо [10].

Генная терапия

С момента открытия гена *CFTR* было обнаружено более 2000 его генетических вариантов. Это открытие дало надежду на возможную коррекцию «ошибочного» варианта и инсерцию нормальной копии гена. Однако восприимчивость к модуляторам *CFTR* далека от 100 %. Примерно у 10 % пациентов с муковисцидозом наблюдаются мутации, при которых белок *CFTR* либо вообще не синтезируется, либо синтезируется в недостаточном количестве, что делает пациентов невосприимчивыми к действию модуляторов *CFTR*. Также известны случаи индивидуальной непереносимости данных препаратов. Подобное явление встречается у 10–20 % пациентов с муковисцидозом [11].

Одним из вариантов генной терапии является доставка трансгена с помощью аденоассоциированных векторов. Проведенные с ним клинические исследования утверждают, что его введение не вызывало ни положительных эффектов, ни побочных. Последующие работы в данном направлении ставили перед собой в качестве целей усиление тропизма аденоассоциированных векторов, обнаружение неизвестных до того момента серотипов векторов, поиск новых промоторов, повышение уровня экспрессии необходимого белка и нахождения его в легких. Также важными составляющими исследований стали попытки снизить иммуногенность данных векторов [12].

Исследованиями в данном направлении занимаются сразу несколько крупных фирм. Abeona Therapeutics провели доклинические исследования вещества ABO401. Данный препарат является по сути капсидом аденоассоциированного вируса серотипа 204 и содержит в себе функциональную копию гена человека *mini-CFTR*. В списке его потенциальных преимуществ — высокая специфичность в отношении эпителия легких, а также возможность трансдукции бронхиальных клеток и клеток назального эпителия [13].

Компания Spirovent Sciences занимается разработкой препарата SP-101. Его особенностью является использование капсида аденоассоциированного вируса с высоким уровнем тропизма к клеткам эпителия легких. В 2020 году управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) присвоило данному препарату статус «Орфанного лекарственного препарата» [12].

Компания 4D Molecular Therapeutics проводит клинические испытания препарата 4D-710 фазы 1/2. Данные биопсии легких исследуемых пациентов, полученные на 4-8 неделе применения терапии, свидетельствуют об отсутствии признаков воспаления в легочной ткани, а также о повышении экспрессии белка *CFTR* в респираторном эпителии на ~400 % по сравнению с препаратом здоровых легких людей без муковисцидоза. Кроме того, не сообщалось о проблемах с безопасностью применения препарата [14].

Другим методом генной терапии является доставка трансгена с помощью лентивирусных векторов. К достоинствам данных векторов относится относительно большое время экспрессии и возможность сохранения необходимого трансгена в клетках даже при их делении. Это достигается за счет низкой иммуногенности, способности к внедрению в клетки разных популяций и интеграции в их геном. К недостаткам таких векторов относится возможное потенцирование инсерционного мутагенеза и повышение рисков опухолевой трансформации клеток. Сегодня исследования в этом направлении находятся только на стадии доклинических испытаний [12].

В отдельную группу генной терапии муковисцидоза выделяют невирусную доставку трансгена с помощью липосом и полимерных наночастиц. Преимуществами использования липосом в целях доставки трансгена являются простота их масштабирования и высокая информационная емкость, что делает их по результатам клинических исследований безопасными и эффективными [15].

Если сравнить работу липосомных наночастиц для упаковки и доставки химически модифицированной матричной рибонуклеиновой кислоты белка CFTR с ивакафтором, то мы видим сопоставимую эффективность данных двух препаратов, что говорит о допустимости использования первого для лечения муковисцидоза [16].

На сегодняшний день активно разрабатывается препарат, который мог бы ингаляционным путем доставить нормальную матричную рибонуклеиновую кислоту белка CFTR в ткань легких. Первое клиническое испытание с доставкой липосомных наночастиц ингаляционным путем непосредственно на пациентах с муковисцидозом проводилось препаратом MRT5005. В результате испытания препарата объем форсированного выдоха за первую секунду оставался стабильным, улучшений у пациентов не наблюдалось, однако препарат показал свою безопасность и относительно хорошую переносимость [17]. Несмотря на завершение 1 и 2 фаз клинических испытаний MRT5005, на сегодняшний день нет официальной информации в пользу перехода исследований в 3 фазу или завершения проекта.

На данный момент интерес представляет компания ReCode Therapeutics, которая уже проводит клинические испытания фазы 1b, оценивающее безопасность RCT2100 — препарата ингаляционной генной терапии на основе липосомных наночастиц [18].

В доклинических исследованиях матричная рибонуклеиновая кислота CFTR, доставленная липосомной наночастицей, селективно направленной на органы, восстановила функцию белка CFTR в клетках легких, которые были получены от больных муковисцидозом. Данные результаты демонстрируют потенциальную эффективность препарата у больных муковисцидозом, которые не отвечают на существующую таргетную терапию [19].

Были опубликованы результаты исследований, посвященных применению полимеров. Так, одно из исследований продемонстрировало возможность повышения количества проникших липосомных наночастиц через слой слизи благодаря закрытию частиц полиэти-

ленгликолем на молекулярном уровне. Этот способ позволил увеличить эффективность введения нуклеиновой кислоты в клетки легких мышей *in vivo* [12].

Стоит отметить, что одной из актуальных задач генной терапии является усовершенствование способа доставки генной конструкции в клетки эпителия в связи с наличием слизи на поверхности эпителия, действием мукоцилиарного клиренса, а также более глубоким расположением эпителиальных стволовых клеток. По причине постоянного клеточного обновления перед данным направлением терапии стоит проблема необходимости повторной доставки генной конструкции, а это, в свою очередь, сопряжено с повышенной вероятностью спонтанного мутагенеза клеток. Также существует опасность развития иммунного ответа на белок вектора. Помимо этого, на данный момент нет исчерпывающей информации о том, на какие типы клеток преимущественно должна быть направлена терапия для достижения максимальной эффективности лечения, а также не описана возможность воздействия препарата на несколько клеток-мишеней сразу [20-22].

Геномное редактирование

Данная методика позволяет полностью исправить мутацию в гене и, в сущности, избавить человека от его заболевания, в данном случае от муковисцидоза. Есть несколько технологий геномного редактирования.

CRISPR/Cas9 — метод основывается на формировании дефекта-разрыва в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) при помощи CRISPR-ассоциированных эндонуклеаз (белков Cas) специализированно «запрограммированных» эндонуклеаз. Точность работы данного метода основана на работе специальной направляющей рибонуклеиновой кислоты, которая комплиментарна целевой цепочке участка ДНК. Эффективность технологии высокая, т.к. можно «выбрать» необходимую ген-мишень и делать редактирование сразу нескольких неправильных генов. Коррекция генов посредством системы CRISPR/Cas9 возможна при использовании всего лишь одного белка, а рибонуклеиновую кислоту, направляющую процесс редактирования генома, можно либо купить, либо синтезировать в лаборатории за относительно короткий промежуток времени, что делает данный способ не только точным, но и дешевым. Недостатком метода является слишком крупный размер белка Cas9, не способный поместиться в аденоассоциированный вектор [23].

ZFN — нуклеазы с цинковыми пальцами. Это белковые домены, в составе которых присутствует цинк, структура которых внешне может напоминать палец. Каждый такой домен способен образовать уникальную связь только со своим специфичным трехнуклеотидным участком ДНК. Преимущества метода заключаются в низкой иммуногенности и небольшом размере белка, однако недостатки оказались значительнее: метод чреват значительным количеством нарушения целостности нити ДНК в участках, которые изначально не являлись целью конкретного комплекса ZFN. Помимо этого, стоит отметить высокую стоимость

воспроизведения конкретного типа ZFN в лабораторных условиях, а также техническую сложность этого процесса [24].

TALEN — технология, в основе которой лежит работа доменных структур, которые комплементарны не трех-, а одонуклеотидной последовательности. Данная технология имеет меньше цитотоксических эффектов, однако чувствительна к метилированию ДНК и имеет низкую эффективность [25].

Base Editing — метод редактирования генома, основанный на преобразовании конкретной «буквы» в тексте ДНК. Редакторы оснований способны исправлять только определенные типы точечных мутаций (Ц→Т, Г→А, А→Г, Т→Ц), но не могут корректировать другие определенные типы мутаций (например, Ц→А или Г→Т). При этом, в отличие от CRISPR/Cas9, не создаются двунитевые разрывы. Эффективность данного метода высокая, так как из-за отсутствия разрыва ДНК нет случайных вставок и делеций. Однако эта система слишком крупная для доставки аденоассоциированными векторами, а также трудно отредактировать последовательность ДНК, в которой несколько остатков А или Ц находятся рядом [26].

Prime editing — вариант геномного редактирования, при котором используется измененный фермент Cas9, разрезающий некомплементарную цепь ДНК и выстраивающий при помощи обратной транскриптазы новую цепь на основе специальной пргРНК (гидовая РНК для праймированного редактирования). Метод достаточно эффективен, ведь он может исправлять различные виды мутаций (вставки, делеции, точечные мутации), но система все еще крупная для аденоассоциированных векторов и опасна нежелательными эффектами на нецелевой последовательности ДНК, а также мутагенезом на целевой последовательности [27].

На сегодняшний день нельзя говорить о перспективах широкого распространения данного метода геномного редактирования, так как пока что число мутаций, подвергшихся успешной коррекции, мала. Однако редактирование генома с помощью метода prime editing у больных муковисцидозом имеет видимые перспективы в будущих генно-инженерных исследованиях.

Таргетная терапия

В настоящее время найдены молекулы, которые могут частично восстанавливать функцию аномального белка CFTR, приводя его структуру к форме, близкой нормальной. В зависимости от класса мутации выбирается то или иное доступное терапевтическое направление.

Наиболее распространена на данный момент терапия с применением CFTR-модуляторов — препаратов, которые непосредственно восстанавливают функцию белка. Они, в свою очередь, делятся на потенциаторы, корректоры, амплификаторы (усилители), стабилизаторы [28].

Функция первых — потенциаторов — заключается в воздействии на мутации III класса, при которых нарушается работа регуляторных доменов CFTR, в результате чего на клеточной мембране образуется нормальное количество нефункционального белка CFTR,

а также на мутации IV класса, при которых уменьшается транспорт хлоридов через ионный канал из-за слишком быстрого его закрытия. Потенциаторы, к которым относятся ивакафтор (VX-770) и генистин, оказывают влияние на подвергшийся мутации и расположенный в апикальной мембране клетки белок CFTR, приводя в действие ионный канал и способствуя его открытию.

Лумакафтор (VX-809), куркумин, 4-фенилбутират/генистин, аналог силденафила — KM11060, тезакафтор (VX-661) — это корректоры. Их мишенью являются мутации II класса, поскольку корректоры создают условия, при которых мутантный белок CFTR перемещается к апикальной мембране, где белок принимает правильную конфигурацию [28].

На данный момент для терапии пациентов с мутациями I класса, применяются препараты, которые стимулируют «прочитывание» стоп-кодонов в матричной рибонуклеиновой кислоте, что обеспечивает продолжение трансляции белка CFTR. К ним относится, например, аталурен, используемый в клинической практике преимущественно для лечения миодистрофии Дюшенна. В настоящее время недостаточно доказательств для определения эффекта аталурена в качестве терапии для людей с муковисцидозом с мутациями класса I. В более раннем исследовании сообщалось о благоприятных результатах применения аталурена при апостериорном анализе подгрупп участников, не получавших длительное время ингаляционные аминогликозиды, но они не были воспроизведены в более позднем исследовании, что позволяет предположить, что более ранние результаты могли быть получены случайно [29].

Две другие группы веществ — амплификаторы и стабилизаторы — состоят на разных стадиях исследований и не применяются в практике лечения. Амплификаторы (по-иному усилители) реконструируют трансляцию белка в процессе продвижения рибосомы по матричной рибонуклеиновой кислоте — так работает препарат РТИ-428. Стабилизаторы увеличивают время пребывания варианта CFTR в плазме мембраны.

Отдельно стоит рассмотреть модуляторы CFTR I поколения. Первый потенциатор, применяемый в практике, — ивакафтор (VX-770). Ивакафтор предназначен преимущественно для пациентов с мутацией G551D. Данная патологическая мутация приводит к сдерживанию открытия CFTR-канала. Таким образом, его эффективность в отношении пациентов с самой распространенной мутацией CFTR — F508del повышается в том случае, если используется его комбинация с корректором (лумакафтором или тезакафтором) [30, 31].

Благодаря вышеупомянутым выводам был создан новый препарат — лумакафтор+ивакафтор, второй CFTR-модулятор, который оказывает двойное действие на патогенетическую мишень. Данный препарат является первым CFTR-модулятором, зарегистрированным в Российской Федерации в декабре 2020г. Сочетание лумакафтор+ивакафтор отождествляется с такими побочными реакциями как: повышение артериального давления, увеличения кратковременных симптомов со стороны дыхательной системы [32, 33]. Однако несмотря на корреляцию с выявляемыми побочными

реакциями, касательно бронхолегочной системы и влияния на частоту обострений препарат показывает эффективность на высоком уровне. Данная комбинация безопасна, а большая часть нежелательных эффектов являются не побочными реакциями, а осложнениями непосредственно заболевания и исчезают в течение 2 недель при продолжении терапии. Кроме того, при помощи уменьшения стартовой дозы на первые 2 недели терапии есть возможность отрегулировать частоту и тяжесть побочных явлений [34].

Третий модулятор CFTR I поколения — комбинация тезакафтор+ивакафтор — применяется у детей старше 6 лет с гетерозиготной мутацией F508del или гомозиготной мутацией F508del/F508del и показала в практической медицине более высокий уровень результативности и безопасности, чем комбинация лумакафтор+ивакафтор [35].

Галикафтор (ABBV-2222, ранее — GLPG2222) — новый корректор, разработанный компанией AbbVie. Применение данного препарата в исследовании привело к значительному снижению хлоридов пота, однако хотя препарат хорошо переносился, он не продемонстрировал клинически значимого увеличения форсированной жизненной емкости легких у пациентов с муковисцидозом. В то же время высокие дозы галикафтора, применяемые изолированно у гетерозиготных пациентов с мутацией F508del, а также комбинация галикафтор+ивакафтор, применяемая у гомозиготных пациентов с мутацией F508del, продемонстрировали увеличение процента прогнозируемого объема форсированного выдоха за первую секунду и снижение уровня хлоридов пота [36, 37].

Рассмотрим модуляторы CFTR II поколения. Препарат ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор является первым модулятором II поколения для терапии пациентов в возрасте 6 лет и старше. Данный препарат, разработанный Vertex Pharmaceuticals, сочетающий в себе тройную терапию и применяемый у детей с муковисцидозом, доказал свою безопасность. В течение года наблюдения детей, принимающих данную терапию, выявлена положительная динамика функциональных возможностей и функциональной резистентности [38].

Препарат ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор, сочетающий в себе CFTR-корректор и CFTR-потенциатор, показывает высокую эффективность среди препаратов таргетной терапии муковисцидоза. Данная комбинация позволяет повысить функциональность CFTR на поверхности клетки, что приводит к повышению активности CFTR, то есть происходит корректировка генетического дефекта при наличии у пациента в генотипе соответствующей мутации. В результате исследований было отмечено увеличение массы тела испытуемых больных муковисцидозом, увеличение роста, индекса массы тела, нормализация потового теста (у 28,5% испытуемых). Также описаны значительные изменения показателей функции внешнего дыхания: возрастание форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за первую секунду [39].

Кроме того, имеется информация об эффективности препарата не только относительно его исходных

задач, но также о благоприятном влиянии на протекание хронического риносинусита у пациентов с муковисцидозом: наблюдается абсолютное исчезновение назального полипоза и существенное улучшение пневматизации околоносовых пазух [40].

Компания Vertex Pharmaceuticals разрабатывает препарат с новой тройной комбинацией как преемника следующего поколения препарата ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор. Препарат содержит тезакафтор, один из тех же модуляторов, которые используются в препарате ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор, наряду с двумя новыми модуляторами, называемыми ванзакафтор (VX-121) и дейтивакафтор (VX-561). Дейтивакафтор — аналог ивакафтора, в котором одна из третбутильных групп была заменена на дейтерированную. Эта измененная версия ивакафтора показала схожую фармакологическую активность в предварительных исследованиях. Кроме того, дейтивакафтор более стабилен в организме, что позволило бы принимать его 1 раз в день. Именно поэтому препарат тезакафтор+ванзакафтор+дейтивакафтор изначально разрабатывался с целью повысить комплаентность пациентов к лечению муковисцидоза, поскольку, в отличие от комбинации ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор, вместо 2 раз в сутки применяется однократно [36].

В 2025 году Vertex объявила о результатах трех клинических испытаний фазы 3, в которых комбинация тезакафтор+ванзакафтор+дейтивакафтор тестировался против комбинации ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор у пациентов с восприимчивыми мутациями. Это исследования SKYLINE 102 и SKYLINE 103, которые вместе оценивали лечение у более чем 1000 взрослых и подростков в возрасте 12 лет и старше [41].

Наряду с ними также проведено третье исследование RIDGELINE 105, где испытывали комбинацию ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор у детей в возрасте от 6 до 11 лет. Результаты показали, что у пациентов в целом наблюдалась стабильная функция легких как при приеме комбинации ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор, так и при применении новой терапии, но новая терапия оказалась эффективнее в отношении снижения ионов хлорида пота, что косвенно свидетельствует о повышении уровня белка CFTR [42].

Заключение

Муковисцидоз представляет собой генетическое заболевание, приводящее к патологическому функционированию экзокринных желез и системным нарушениям работы организма. Основная причина заболевания — мутация в гене *CFTR*, вызывающая дисфункцию белка, ответственного за транспорт ионов хлора и воды. Как следствие, развивается повышение вязкости секрета, замедление его транспорта. Основным методом лечения на сегодняшний день является таргетная терапия.

Противовоспалительная терапия играет важную роль в терапии муковисцидоза. Ацебилустат позволил отдалить и облегчить легочные обострения у пациентов, несмотря на отсутствие его влияния на величину объема форсированного выдоха за первую секунду.

LAU-7b обеспечил сохранение легочной функции у испытуемых в рандомизированном двойном слепом исследовании. JBT-101 продемонстрировал снижение воспаления, а пациенты при его применении отмечали уменьшение болевых ощущений. Альгинат олигосахарида, в отличие от вышеупомянутых препаратов, продемонстрировал эффективность за счет снижения степени вязкости мокроты.

Генная терапия муковисцидоза обладает значительным потенциалом. Активно ведутся исследования аденовирусных и аденоассоциированных векторов с целью снижения их иммуногенности и повышения уровня экспрессии белка CFTR. Аденоассоциированные вещества ABO401 и SP-101 обладают перспективными преимуществами со стороны высокого уровня специфичности к эпителиальным клеткам, а 4D-710 значительно увеличивает выработку белка CFTR. Лентивирусные векторы обладают преимуществом длительной экспрессии гена, но сопряжены с рисками онкогенной трансформации клеток. Невирусные методы доставки трансгена при помощи липосом в исследованиях показали свою эффективность и безопасность. Так RCT2100, в отличие от MRT5005, восстановил функцию белка CFTR в клетках легких пациентов. На сегодня ведутся исследования перспективных методов доставки с помощью полимерных наночастиц, а также изучаются возможные способы решения задач, стоящих перед генной терапией.

Методы геномного редактирования позволяют прицельно исправлять мутации гена *CFTR*. CRISPR/Cas9 — наиболее точная, но требующая усовершенствования из-за размера белка Cas9 технология. ZFN и TALEN — методы с меньшей эффективностью и высокой стоимостью. Base Editing и Prime Editing позволяют редактировать ДНК без двунитевых разрывов, но ограничены размерами системы и побочными эффектами. Геномное редактирование пока не может применяться в клинической практике, но продолжает активно изучаться.

Таргетная терапия является основным методом лечения муковисцидоза и направлена на частичное восстановление функции белка CFTR. Самая распространенная терапия на данный момент — применение CFTR-модуляторов. К ним относятся потенциаторы, корректоры, амплификаторы (усилители), стабилизаторы. Потенциаторы (ивакафтор) способствуют открытию ионного канала и применяются преимущественно в комбинации с другими классами модуляторов. Корректоры помогают белку CFTR достичь апикальной мембраны клетки и также применяются в комбинации. Две другие группы веществ — амплификаторы и стабилизаторы — пока что находятся на стадии исследований.

Хотя новый корректор галикафтор хорошо переносился пациентами, он не показал эффективности со стороны увеличения форсированной жизненной емкости легких. Тем не менее, применяемое у гомозиготных носителей мутации F508del сочетание галикафтора и ивакафтора привело к увеличению процента прогнозируемого объема форсированного выдоха за первую секунду и снижению уровня хлоридов пота.

Препарат лумакафтор+ивакафтор — комбинированный модулятор CFTR — показал свою эффектив-

ность и стал первым зарегистрированным в Российской Федерации CFTR-модулятором. Отождествляемые с ним нежелательные эффекты являются не более чем осложнениями основного заболевания и корректируются путем снижения стартовой дозы. Препарат с комбинацией тезакафтор+ивакафтор — ещё один модулятор CFTR I поколения — показал в практической медицине еще более высокий уровень результативности и безопасности. Комбинация ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор на сегодняшний день показывает высокую эффективность среди препаратов таргетной терапии муковисцидоза. Препарат позволяет не только повысить функциональные возможности пациентов, но и повысить качество их жизни. Помимо этого, комбинация ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор благоприятно влияет на протекание сопутствующей оториноларингологической патологии. Большие надежды подает усовершенствованная комбинация тезакафтор+ванзакатор+дейтивакафтор. Данный препарат прошел исследования, по результатам которых у пациентов наблюдалось снижение хлоридов пота, что косвенно свидетельствует о повышении уровня белка CFTR. Кроме того, что препарат более эффективен, чем комбинация ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор, он обладает большей комплаентностью — он применяется один раз в сутки.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Сучкова П.А.: сбор, анализ и интерпретация данных о противовоспалительной и генной терапии, обзор литературы, подбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста, редактирование статьи

Панова С.А.: сбор, анализ и интерпретация данных о генной и таргетной терапии, геномном редактировании, обзор литературы, анализ литературных источников, подготовка и написание текста, редактирование статьи

Лисенко О.Я.: анализ и интерпретация данных об общем представлении о проблемах муковисцидоза, обзор литературы, анализ литературных источников, подготовка и написание текста, редактирование статьи

Раевский К.П.: анализ и интерпретация данных об общем представлении о проблемах муковисцидоза, обзор литературы, анализ литературных источников, подготовка и написание текста, редактирование статьи

Author contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Suchkova P.A.: collection, analysis and interpretation of data on anti-inflammatory and gene therapy, literature review, selection and analysis of literary sources, manuscript preparation, writing and editing of the article

Panova S.A.: collection, analysis and interpretation of data on gene and targeted therapy, genome editing, literature review, analysis of literary sources, manuscript preparation, writing and editing of the article

Lisenko O.Ya.: analysis and interpretation of data on the general understanding of cystic fibrosis issues, literature review, analysis of literary sources, manuscript preparation, writing and editing of the article

Raevsky K.P.: analysis and interpretation of data on the general understanding of cystic fibrosis issues, literature review, analysis of literary sources, manuscript preparation, writing and editing of the article

Список литературы / References:

- Grasemann H., Ratjen F.N. Cystic Fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2023;389(18):1693-1707. doi: 10.1056/NEJMra2216474.
- López-Valdez J.A., Aguilar-Alonso L.A., Gándara-Quezada V. et al. Cystic fibrosis: current concepts. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2021;78(6):584-596. doi: 10.24875/BMHIM.20000372.
- Chen Q., Shen Y., Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Animal Models and Experimental Medicine*. 2021;4(3):220-232. doi: 10.1002/ame2.12180.
- Farinha C.M., Callebaut I. Molecular mechanisms of cystic fibrosis — how mutations lead to misfunction and guide therapy. *Bioscience Reports*. 2022;42(7):1. doi: 10.1042/BSR20212006.
- Rafeeq M.M., Murad H.A.S. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *Journal of Translational Medicine*. 2017;15(1):84. doi: 10.1186/s12967-017-1193-9.
- Elborn J.S., Konstan M.W., Taylor-Cousar J.L. et al. Empire-CF study: A phase 2 clinical trial of leukotriene A4 hydrolase inhibitor acibulostat in adult subjects with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2021;20(6):1026-1034. doi: 10.1016/j.jcf.2021.08.007.
- Konstan M.W., Polineni D., Chmiel J.F. et al. Efficacy and safety of LAU-7b in a Phase 2 trial in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2024;24(1):83-90. doi: 10.1016/j.jcf.2024.07.004.
- Chmiel J.F., Flume P., Downey D.G. et al. Lenabasum JBT101-CF-001 Study Group. Safety and efficacy of lenabasum in a phase 2 randomized, placebo-controlled trial in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2021;20(1):78-85. doi: 10.1016/j.jcf.2020.09.008.
- Яковлев Я.Я., Бурнышева О.В., Готтлиб М.Л и др. Микробиота нижних дыхательных путей и ее чувствительность к антибактериальным препаратам у больных муковисцидозом детей. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2022;3(90):41-47. doi: 10.24412/2686-7338-2022-3-41-47.
Yakovlev Y.Y., Burnysheva O.V., Gottlieb M.L. Lower respiratory tract microbiota and its sensitivity to antibacterial agents in children with cystic fibrosis. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2022;3(90):41-47. doi: 10.24412/2686-7338-2022-3-41-47 [In Russian].
- Fischer R., Schwarz C., Weiser R. et al. Evaluating the alginate oligosaccharide (OligoG) as a therapy for Burkholderia cepacia complex cystic fibrosis lung infection. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(5):821-829. doi: 10.1016/j.jcf.2022.01.003.
- Burgener E.B., Moss R.B. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: precision medicine in cystic fibrosis. *Current opinion in pediatrics*. 2018;30(3):372-377. doi: 10.1097/MOP.0000000000000627.
- Ломунова М.А., Гершович П.М. Генная терапия муковисцидоза: достижения и перспективы. *Acta Naturae*. 2023;15(2):20-31. doi: 10.32607/actanaturae.11708.
Lomunova M.A., Gershovich P.M. Gene Therapy for Cystic Fibrosis: Recent Advances and Future Prospects. *Acta Naturae*. 2023;15(2):20-31. doi: 10.32607/actanaturae.11708 [In Russian].
- Wille P.T., Rosenjack J., Cotton C. et al. Identification of AAV Developed for cystic fibrosis gene therapy that restores CFTR function in human cystic fibrosis patient cells. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019;18(39). doi: 10.1016/S1569-1993(19)30241-3.
- Taylor-Cousar J.L., Mermis J., Gifford A. et al. WS06.01 CFTR transgene expression in airway epithelial cells following aerosolized administration of the AAV-based gene therapy 4D-710 to adults with cystic fibrosis lung disease. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2024;23(1):11. doi: 10.1016/S1569-1993(24)00140-1.
- Смирнихина С.А., Лавров А.В. Современное патогенетическое лечение и разработка новых методов генной и клеточной терапии муковисцидоза. *Гены и клетки*. 2018;13(3):23-31. doi: 10.23868/201811029.
Smirnikhina S.A., Lavrov A.V. Modern pathogenesis-based methods and development of new gene and cell-based methods for cystic fibrosis treatment. *Genes and cells*. 2018;13(3):23-31. doi: 10.23868/201811029 [In Russian].
- Robinson E., MacDonald K.D., Slaughter K. et al. Lipid nanoparticle-delivered chemically modified mRNA restores chloride secretion in cystic fibrosis. *Molecular Therapy*. 2018;26(8):2034-2046. doi: 10.1016/j.yymthe.2018.05.014.
- Rowe S.M., Zuckerman J.B., Dorgan D. et al. Inhaled mRNA therapy for treatment of cystic fibrosis: Interim results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical study. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2023;22(4):656-664. doi: 10.1016/j.jcf.2023.04.008.
- Davies J.C., Polineni D., Boyd A.C. et al. Lentiviral Gene Therapy for Cystic Fibrosis. A Promising Approach and First-in-Human Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2024;210(12):1398-1408. doi: 10.1164/rccm.202402-0389CI.
- Ishimaru D., Bhattacharjee R., Casillas J. et al. WS05.01 RCT2100 rescues CFTR function in human bronchial epithelial cells and improves mucociliary clearance in CF ferrets. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2024;23(1):9. doi: 10.1016/S1569-1993(24)00131-0.
- Lee J.A., Cho A., Huang E.N. et al. Gene therapy for cystic fibrosis: new tools for precision medicine. *Journal of Translational Medicine*. 2021;19:1-15. doi: 10.1186/s12967-021-03099-4.
- Sui H., Xu X., Su Y. et al. Gene therapy for cystic fibrosis: Challenges and prospects. *Frontiers in pharmacology*. 2022;13:1015926. doi: 10.3389/fphar.2022.1015926.
- Wang G. Genome Editing for Cystic Fibrosis. *Cells*. 2023;12(12):1555. doi: 10.3390/cells12121555.
- Janik E., Niemcewicz M., Ceremuga M. et al. Various Aspects of a Gene Editing System-CRISPR-Cas9. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):9604. doi: 10.3390/ijms21249604.
- Liu Q., Sun Q., Yu J. Gene Editing's Sharp Edge: Understanding Zinc Finger Nucleases (ZFN), Transcription Activator-Like Effector Nucleases (TALEN) and Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR). *Transactions on Materials, Biotechnology and Life Sciences*. 2024;3:170-179. doi: 10.62051/e47ayw75.
- Becker S., Boch J. TALE and TALEN genome editing technologies. *Gene and Genome Editing*. 2021;2:100007. doi: 10.1016/j.ggedit.2021.100007.
- Kantor A., McClements M.E., MacLaren R.E. CRISPR-Cas9 DNA Base-Editing and Prime-Editing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(17):6240. doi: 10.3390/ijms21176240.
- Scholefield J., Harrison P.T. Prime editing — an update on the field. *Gene Therapy*. 2021;28(7):396-401. doi: 10.1038/s41434-021-00263-9.
- Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021;31(2):226-236. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. Targeted therapy for cystic fibrosis. *Russian Pulmonology Journal*. 2021;31(2):226-236. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236 [In Russian].
- Aslam A.A., Sinha I.P., Southern K.W. Ataluren and similar compounds (specific therapies for premature termination codon class I mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;(3). doi: 10.1002/14651858.CD012040.pub3.

30. Haq I., Almulhem M., Soars S. et al. Precision Medicine Based on CFTR Genotype for People with Cystic Fibrosis. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2022;5(15):91-104. doi: 10.2147/PGPM.S245603.
31. Каширская Н.Ю., Петрова Н.В., Зинченко Р.А. Клиническая эффективность и безопасность комбинированного препарата ивакафтор/лумакафтор у пациентов с муковисцидозом: обзор международных исследований. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(6):558-566. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2363. Kashirskaya N.Y., Petrova N.V., Zinchenko R.A. Clinical Efficacy and Safety of Ivacaftor/Lumacaftor Combination in Patients with Cystic Fibrosis: International Studies Review. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6):558-566. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2363 [In Russian].
32. Konstan M.W., McKone E.F., Moss R.B. et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017;5(2):107-118. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30427-1.
33. Gavioli E.M., Guardado N., Haniff F. et al. A current review of the safety of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2021;46(2):286-294. doi: 10.1111/jcpt.13329.
34. Черменский А.Г., Гембицкая Т.Е., Орлов А.В. и др. Применение таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у больных муковисцидозом. *Медицинский Совет*. 2022;16(4):98-106. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106. Chermensky A.G., Gembitskaya T.E., Orlov A.V. The use of targeted therapy lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Meditinskiy sovet*. 2022;16(4):98-106. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106 [In Russian].
35. Taylor-Cousar J.L., Munck A., McKone E.F. et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(21):2013-2023. doi: 10.1056/NEJMoa1709846.
36. Bardin E., Pastor A., Semeraro M. et al. Modulators of CFTR. Updates on clinical development and future directions. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;213(3):113195. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113195.
37. Scott C. Bell, Peter J. Barry, Kris De Boeck et al. CFTR activity is enhanced by the novel corrector GLPG2222, given with and without ivacaftor in two randomized trials. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019;18(5):700-707. doi: 10.1016/j.jcf.2019.04.014.
38. Пятёркина О.Г., Карпова О.А., Бегиева Г.Р. и др. Региональный опыт наблюдения за детьми с муковисцидозом, получающими таргетную терапию, в Республике Татарстан. *Пульмонология*. 2024;34(2):277-282. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-277-282. Pyaterkina O.G., Karpova O.A., Begieva G.R. Regional experience in monitoring children with cystic fibrosis on targeted therapy in the Republic of Tatarstan. *Russian Pulmonology Journal*. 2024;34(2):277-282. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-277-282 [In Russian].
39. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Паснова Е.В. и др. Эффективность и безопасность тройной терапии (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор) у детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение. *Пульмонология*. 2024;34(2):218-224. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Pasnova E.V. Efficacy and safety of triple therapy (elexacaftor/tezacaftor/ ivacaftor) in children with cystic fibrosis: 12-month follow-up. *Russian Pulmonology Journal*. 2024;34(2):218-224. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224 [In Russian].
40. Поляков Д.П., Погодина А.А., Кондратьева Е.И. и др. Влияние таргетной терапии муковисцидоза на течение хронического риносинусита у ребенка: первый российский опыт. *Российская оториноларингология*. 2023;22(3):86-92. doi: 10.18692/1810-4800-2023-3-86-92. Polyakov D.P., Pogodina A.A., Kondratieva E.I., et al. The impact of targeted therapy for cystic fibrosis on the course of chronic rhinosinusitis in a child: the first Russian experience. *Russian Otolaryngology*. 2023;22(3):86-92. doi: 10.18692/1810-4800-2023-3-86-92
41. Keating C., Yonker L.M., Vermeulen F. et al. Vanzacaftor–tezacaftor–deutivacaftor versus elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respiratory Medicine*. 2025. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00411-9.
42. Hoppe J.E., Ajay S Kasi, Pittman J.E. et al. Vanzacaftor–tezacaftor–deutivacaftor for children aged 6–11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respiratory Medicine*. 2025. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00407-7.

Информация об авторах

Сучкова Полина Александровна — студент 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, e-mail: ponty.stop@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-1783-7612>

Раевский Кирилл Павлович — аспирант кафедры терапии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО Московский государственный университет М.В. Ломоносова, Москва, e-mail: raevskiikp@my.msu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9939-3443>

Лисенко Оксана Яковлевна — студент 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, e-mail: oksanalisenko01@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0005-2754-0108>

Панова София Алексеевна — студент 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, e-mail: sof.panova@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0007-8475-0915>

Information about the authors

Polina A. Suchkova — 6th year student of the pediatric faculty of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, e-mail: ponty.stop@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-1783-7612>

Kirill P. Raevsky — postgraduate student of the Department of Therapy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, e-mail: raevskiikp@my.msu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9939-3443>

Oksana Ya. Lisenko — 6th year student of the pediatric faculty of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, e-mail: oksanalisenko01@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0005-2754-0108>

Sofia A. Panova — 6th year student of the pediatric faculty of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, e-mail: sof.panova@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0007-8475-0915>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author