



Выбор фармакогеномной стратегии для подбора таргетной терапии муковисцидоза: история одного пациента

Власова А. В.^{1,2}, Якушина Е. Е.¹, Газиев И. Р.¹, Симонова О. И.^{1,4}, Лукаш У. В.^{1,2}, Сычев Д. А.^{3,2}

¹ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Изучение фармакокинетических и фармакодинамических лекарственных взаимодействий с участием компонентов таргетных лекарственных препаратов, демонстрирует недостаточность имеющихся данных и значительную потребность в исследованиях, направленных на описание вероятности, степени и клинического влияния предложенных лекарственных взаимодействий для отдельного пациента и для популяции пациентов с муковисцидозом.

Цель. Описать клинический случай пациента с муковисцидозом F508del в гене CFTR в сочетании с ПИДС (Общей вариабельной иммунной недостаточностью) — носителя потенциально «проблемного» для метаболизма печени генотипа CYP3A5 *3/*3 и SLCO1B1 *1/*5 с оценкой безопасности проводимой таргетной терапии муковисцидоза.

Материалы и методы. Для генетического анализа выделенные ДНК исследованы с помощью панели iPLEX Pro PGx (Agena Bioscience) в модификации «VeriDose® Core Panel», выявлено у пациента: Р-гликопротеина (Р-gp) ген ABCB1 (rs1045642) G/G, APOE E2/E3, CYP1A2*1A/*1F, CYP2B6*1/*1, CYP2C19*1/*1, CYP3A4*1/*1, CYP3A5*3/*3, PNPLA5 (rs5764010) C/C и SLCO1B1*1/*5.

Результаты. У пациента удалось уточнить причины возникших биохимических отклонений как при подборе лекарственного препарата для таргетной терапии муковисцидоза, так и при использовании и переключении таргетов. Клинически не значимые отклонения в биохимических показателях функции печени не сопровождалась клиническими симптомами.

Выводы. Современные возможности фармакогенетического тестирования позволили выявить у пациента потенциально «проблемное» сочетание генотипов CYP3A *3/*3 и SLCO1B1 *1/*5, ассоциированное с изменением метаболизма лекарственного препарата в печени, поэтому использование фармакогенетического тестирования у пациентов с генетическими заболеваниями открывает перспективы для персонализации и улучшения безопасности фармакотерапии, позволяя предотвратить или отсрочить органные дисфункции для улучшения качества жизни и переносимости терапии препаратами регулярного применения.

Ключевые слова: муковисцидоз; ивакафтор; тезакафтор; элексакафтор; лекарственные взаимодействия; фармакокинетика; модулятор CFTR

Для цитирования:

Власова А. В., Якушина Е. Е., Газиев И. Р., Симонова О. И., Лукаш У. В., Сычев Д. А. Выбор фармакогеномной стратегии для подбора таргетной терапии муковисцидоза: история одного пациента. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(2):40–45. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-40-45>. EDN: YZOUUU.

Поступила: 12.04.2025. В доработанном виде: 14.05.2025. Принята к печати: 17.05.2025. Опубликовано: 30.06.2025.

Choosing a pharmacogenomic strategy for targeted therapy of cystic fibrosis: the story of one patient

Anna V. Vlasova^{1,2}, Elena E. Yakushina¹, Ivan R. Gaziev¹, Olga I. Simonova^{1,4}, Ulyana V. Lukash^{1,2}, Dmitry A. Sychev²

¹ Morozov Children's Clinical Hospital of the Moscow Healthcare, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³ Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. The study of pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions involving components of targeted medications demonstrates the lack of available data and the significant need for research aimed at describing the likelihood, extent, and clinical impact of proposed drug interactions for individual patients and for the population of patients with cystic fibrosis.

Objective. To describe a clinical case of a patient with cystic fibrosis F508del in the CFTR gene in combination with PIDS (Common Variable Immune Deficiency) – a carrier of the potentially "problematic" CYP3A5 *3/*3 and SLCO1B1 *1/*5 genotypes for liver metabolism, with an assessment of the safety of the targeted therapy for cystic fibrosis.

Materials and methods. For genetic analysis, the isolated DNA was examined using the iPLEX Pro PGx panel (Agena Bioscience) in the "VeriDose® Core Panel" modification, the patient revealed: P-glycoprotein (P-gp) gene ABCB1 (rs1045642) G/G, APOE E2/E3, CYP1A2*1A/*1F, CYP2B6*1/*1, CYP2C19*1/*1, CYP3A4*1/*1, CYP3A5*3/*3, PNPLA5 (RS5764010) C/C and SLCO1B1*1/*5.

Results. The patient's biochemical abnormalities were clarified during the selection of a drug for targeted therapy of cystic fibrosis, as well as during the use and switching of targets. Clinically insignificant abnormalities in biochemical liver function parameters were not accompanied by clinical symptoms.

Conclusion. Modern pharmacogenetic testing capabilities have made it possible to identify a potentially "problematic" combination of CYP3A *3/*3 and SLCO1B1 *1/*5 genotypes in a patient, which is associated with changes in drug metabolism in the liver. Therefore, the use of pharmacogenetic testing

in patients with genetic diseases opens up opportunities for personalization and improvement of pharmacotherapy safety, allowing for the prevention or delay of organ dysfunction to enhance.

Keywords: cystic fibrosis; ivacaftor; tezacaftor; elexacaftor; drug interactions; pharmacokinetics; CFTR modulator

For citations:

Vlasova AV, Yakushina EE, Gaziev IR, Simonova OI, Lukash UV, Sychev DA. Choosing a pharmacogenomic strategy for targeted therapy of cystic fibrosis: the story of one patient. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(2):40–45. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-40-45>. EDN: YZOOUU.

Received: 12.04.2025. **Revision received:** 14.05.2025. **Accepted:** 17.05.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

До недавнего времени лечение муковисцидоза было сосредоточено на поддерживающей терапии и заместительной ферментотерапии, а также на профилактике и лечении инфекций. Однако недавнее открытие таргетных модуляторов CFTR произвело революцию в подходе к лечению и, как следствие, в клинических результатах лечения пациентов. Таргетная терапия муковисцидоза — это патогенетическая терапия, которая действует напрямую на «поломанный» ген или дефектный CFTR-белок, являющийся продуктом этого гена, позволяя смягчать причину развития болезни, а не бороться с её последствиями. Мутации, вызывающие муковисцидоз, разделены на 6 основных классов по влиянию на функцию белка. Некоторые авторы выделяют также 7 класс, при котором отсутствует экспрессия на уровне РНК и наблюдается более тяжёлый фенотип заболевания. На класс II (дефект транспорта белка CFTR) приходится более двух третей всех пациентов с муковисцидозом. Мутации *F508del* являются наиболее распространённым вариантом [1].

При использовании таргетов количество лекарственных взаимодействий при муковисцидозе увеличивается, к примеру, препарат элексакафтор, тезакафтор и ивакафтор содержит 3 модулятора CFTR и имеет множество существенных лекарственных взаимодействий. Часто требуется корректировка дозы, отказ от некоторых комбинаций и мониторинга безопасности использования в реальной клинической практике, ввиду недостаточности теоретических взаимосвязей, клинической значимости и оценки эффективности лечения. Изучение фармакокинетических и фармакодинамических лекарственных взаимодействий с участием компонентов таргетных лекарственных препаратов, демонстрирует недостаточность имеющихся данных и значительную потребность в исследованиях, направленных на описание вероятности, степени и клинического влияния предложенных лекарственных взаимодействий для отдельного пациента и для популяции в целом [2].

Описание пациента / Description of the patient

Мальчик 14 лет. Данные неонатального скрининга на муковисцидоз у пациента неизвестны. В возрасте 1 месяца ребёнок перенёс двустороннюю полисегментарную пневмонию, в возрасте

3 месяцев был проведён потовый тест, хлориды пота 110 ммоль/л, 116 ммоль/л и 121 ммоль/л, установлен диагноз «Муковисцидоз». До 1 года неоднократно был госпитализирован с обострениями бронхолёгочного процесса, потерей массы тела, электролитными и метаболическими нарушениями. Молекулярно-генетическое исследование впервые в 2015 г. в регионе РФ, выявлена мутация *F508del* в гене CFTR в гомозиготном состоянии, в 2021 г. гомозиготность по мутации *F508del* в гене CFTR и отсутствие комплексного аллеля *c.1399C>T* подтверждены в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минздрава России. В июле 2023 г. выявлено значительное изолированное снижение концентрации общего IgG, проведено секвенирование экзона в лаборатории «Центр генетики и репродуктивной медицины Genetico», выявлена мутация, характерная для иммунодефицита тип 75 *c.1232C>G* в гетерозиготном варианте (с неопределённой клинической значимостью) и мутация характерная для врождённого дискератоza в гене RTEL1 в гетерозиготном положении *chr20:g.62321656C>G* (аутосомно-рецессивный тип с неопределённой клинической значимостью), также выявлено гетерозиготное увеличение количества повторов в промоторной области гена UGT1A1 генотип *6TA/7TA* (вариант нормы, указывающий на отсутствие влияния болезни Жильбера на нарушения обмена билирубина). По результатам обследования в 2023 г., с учётом выраженной гипогаммаглобулинемии и изменений при иммунофенотипировании лимфоцитов пациенту с муковисцидозом установлен сочетанный диагноз: Первичный иммунодефицит (ПИДС) общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН). Инициирована заместительная терапия иммуноглобулином человеческого нормальным для подкожного введения на постоянной основе.

Тип вмешательства и влияние таргетной терапии / Type of intervention and impact of targeted therapy

С сентября 2023 г. начат приём таргетного лекарственного препарата ивакафтор + люмакафтор в суточной дозе 800 мг + 500 мг, через 14 дней зафиксировано изолированное повышение АЛТ до 142 Ед/л (5 высших пороговых норм (ВПН)) и АСТ до 141 Ед/л (5 ВПН) без клинических проявлений, приём таргета остановлен. К 10-му дню остановки приёма таргета ивакафтор + люмакафтор получено снижение уровня в крови АЛТ и АСТ до референсных значений.

В связи с развитием нежелательной реакцией (НР) на «Оркамби» подано извещение в АИС Росздравнадзора с критерием серьёзности НР «клинически значимое событие» и возобновлён приём лекарственного препарата с редукцией 1/3 от предписанной дозы ивакафтора + лумакафтора до 250 мг + 400 мг в сут. при активном наблюдении. Через 30 дней приёма редуцированной дозы таргета, уровень в крови АЛТ и АСТ в пределах референсных значений. Однако в последующем появились колебания показателей в пределах допустимых значений, не предполагающих остановку его использования: через 4 месяца приёма редуцированной дозы таргета уровень в крови АЛТ до 69,8 Ед/л (2ВПН) и АСТ до 61 Ед/л (2ВПН), через 5 месяцев — показатели АЛТ и АСТ без отклонений, в последующем колебания показателей АЛТ и АСТ не превышали 2 ВПН.

Через 15 месяцев приёма таргетного лекарственного препарата ивакафтор + лумакафтор в редуцированной дозе клиническая эффективность недостаточная: зафиксировано снижение показателей электролитов потовой пробы со 128 до 88 ммоль/л и умеренная положительная динамика по массово-ростовым показателям (прирост ИМТ составил от 15 до 16, соответственно) и стабилизация показателей функции внешнего дыхания, однако, сокращения количества дней антибактериальной терапии на фоне

обострения бронхолёгочного процесса не последовало, получена также отрицательная динамика по данным визуализации в течение полипозного пансинусита.

Замена таргетного препарата с апреля 2024 г., начат приём препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор в дозе 150 мг + 100 мг + 200 мг и ивакафтор 300 мг в сутки ежедневно. За период 6 месяцев применения нового таргета выявленные ранее колебания показателей АЛТ и АСТ крови в пределах 2 ВПН сохранялись, помимо этого, через 2 месяца присоединились изменения показателей уровня и фракций билирубина. Как представлено на рис. 1, у пациента на 3-м месяце применения таргета отмечено незначительное — 2-х кратное повышение общего билирубина с преобладанием непрямой фракции, при этом доля прямого билирубина в структуре составляла до 23 %.

Проведено дообследование, выявлено гетерозиготное увеличение количества повторов в промоторной области гена UGT1A1 генотип 6ТА/7ТА, описанное как вариант нормы, указывающий на отсутствие влияния болезни Жильбера на выявленные отклонения в показателях непрямого билирубина у данного пациента.

Через 12 месяцев применения таргетного препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор + ивакафтор была остановка в лечении по инициативе законного представителя с 19 по 21 февраля 2025 г., к сожалению,

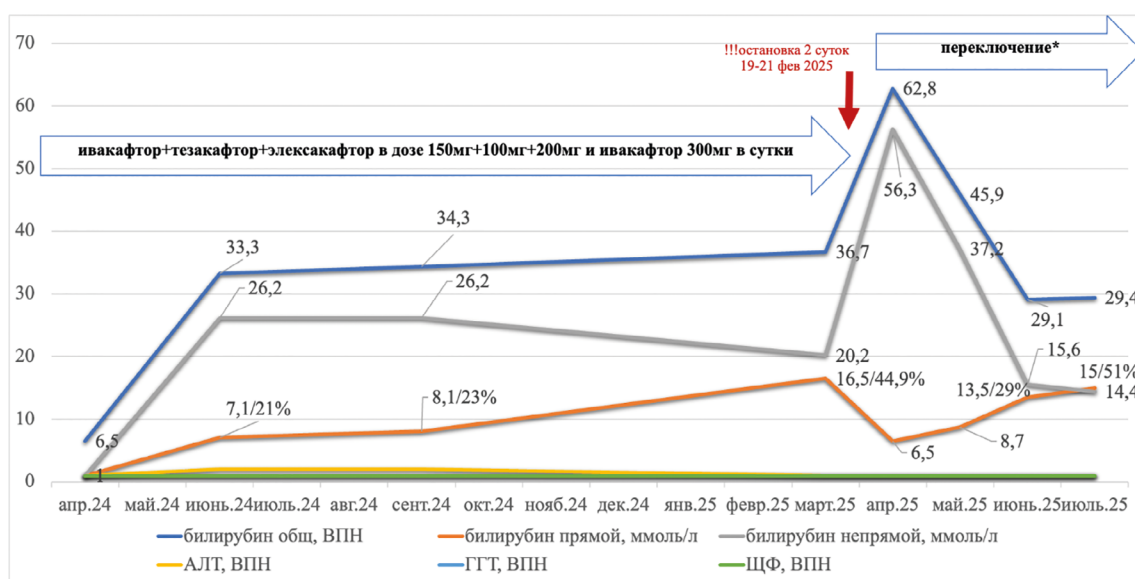


Рис. 1. Контроль безопасности проводимой таргетной терапии муковисцидоза по динамике печёночных биохимических показателей за 15 месяцев у пациента с муковисцидозом F508del в гене CFTR в сочетании ПИДС ОВИН, носителя *CYP3A5* *3/*3 и *SLCO1B1* *1/*5.

Fig. 1. Safety monitoring of targeted therapy for cystic fibrosis based on the dynamics of liver biochemical parameters over a period of 15 months in a patient with cystic fibrosis F508del in the CFTR gene, combined with PIDS OVIN, *CYP3A5* *3/*3 and *SLCO1B1* *1/*5.

Примечания: * — переключение с одного торгового наименования таргетной терапии ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор в дозе 150 мг + 100 мг + 200 мг и ивакафтор 300 мг в сутки «Трикафта» на «Трилекса» (после перерыва в терапии); АЛТ — аланиновая аминотрансфераза; ГГТ — гаммаглутаматтрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ВПН — высшая пороговая норма/значение.

Notes: * — switching from one brand name of targeted therapy ivacaftor + tezacaftor + eluxacaftor at a dose of 150 mg + 100 mg + 200 mg and ivacaftor 300 mg per day of Trikafta to Trilexa (after a break in therapy); ALT — alanine aminotransferase; GGT — gamma-glutamyltransferase; ALP — alkaline phosphatase; ВПН — highest threshold norm/value.

в этот период и в последующем после возобновления терапии получено 4-х кратное повышение уровня общего билирубина за счёт роста в структуре доли прямого билирубина до 45 %. В последующем получено 2-х кратное снижение уровня общего билирубина, уровень прямого билирубина со снижением с 56,3 ммоль/л до 15 ммоль/л, наблюдение и оценка продолжают в настоящее время. Клинических проявлений выявленные ранее отклонения в биохимических тестах не имели.

Показания к персонализации / Indications for personalization

На основании следующих имеющихся данных возникла необходимость проведения генетического исследования полиморфизмов генов цитохрома P450 для подбора персонализированной дозировки препарата и/или режима применения ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор + ивакафтор:

1. НР в анамнезе на ивакафтор + люмакафтор в суточной дозе 800 мг + 500 мг в анамнезе с разрешением после возобновления в редуцированной 1/3 от предписанной дозировки,

2. изолированные колебания биохимических показателей в крови для АЛТ в пределах 2 ВПН с присоединением изменений показателей общего билирубина и его фракций, при отсутствии синдрома Жильбера у пациента на переходе на препарат ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор + ивакафтор.

Тип персонализации / Type of personalization

Для генетического анализа выделенные ДНК исследованы с помощью панели iPLEX Pro PGx (Agena Bioscience) в модификации «VeriDose® Core Panel», позволяющей провести детекцию наиболее релевантных вариантов в основных генах, участвующих в путях метаболизма как антимикробных препаратов, так и лекарственных средств широко применяемых для сопутствующей терапии *ABCB1*, *APOE*, *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *DRD2*, *F2*, *F5*, *GLP1R*, *MTHFR*, *OPRM1*, *PNPLA5*, *SLCO1B1*, *SULT4A1*, *VKORC1*.

Результат пациента: Pg-s ген *ABCB1* (*rs1045642*) G/G, *APOE* E2/E3, *CYP1A2**1A/*1F, *CYP2B6**1/*1, *CYP2C19**1/*1, *CYP3A4**1/*1, *CYP3A5**3/*3, *PNPLA5* (*rs5764010*) C/C и *SLCO1B1**1/*5. Описание: выявлено потенциально нежелательное для метаболизма печени сочетание генотипов *CYP3A5**3/*3 и *SLCO1B1**1/*5, выявлены показания для персонализации и контроля таргетной терапии муковисцидоза.

Изменения после персонализации / Changes after personalization

Проведение генетического исследования позволило подтвердить наследственный генез отклонений биохимических показателей печени у данного паци-

ента-носителя «проблемных» вариантов генотипа *CYP3A5**3/*3 и *SLCO1B1**1/*5, участвующих в метаболизме модуляторов CFTR ивакафтора, тезакафтора, элексакафтора и ивакафтора, лумакафтора.

Пациенту рекомендовано избегать пищи и напитков, содержащих грейпфрут и зелёный чай.

Следует избегать применения препаратов апалутамид, карбамазепин, энзалутамид, фосфенитоин, митотан, пентобарбитал, фенобарбитал, фенитоин, примидон, рифампицин, зверобой продырявленный, бексаротен, бозентан, дексаметазон, эфавиренз, этравирин, рифабутин.

В случае возникновения необходимости совместного применения с атазанавир, кларитромицин, иделалисиб, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол, апрепитант, церитиниб, кризотиниб, циклоспорин, дилтиазем, эритромицин, флуконазол, флувоксамин, иматиниб, нетуптант-палоносетрон, тукатиниб, верапамил потребуются редукция дозы таргетного препарата для этого необходимо обратиться к лечащему врачу за коррекцией режима применения.

Ожидается повышение концентрации/эффективности модуляторов CFTR при совместном применении с амиодароном, азитромицином, карведилолом, цiproфлоксацином, дипиридамолом, доксазозином, фелодипином, гемфиброзилом, грейпфрутом, пропафеноном, пропранололом, хинидином, аторвастатином, каннабисом, цеlexоксисом, дабигатраном, диклофенаком, дигоксином, доцетакселом, эналаприлом, эверолимусом, фексофенадином, флувастатином, глимепиридом, глипизидом, глибуридом, лезинурадом, мелоксикамом, мидазоламом, паклитакселом, правастатином, репаглинидом, розувастатином, симвастатином, сиролимусом, такролимусом, валсартаном, варфарином необходим контроль лечащего врача и клинического фармаколога за коррекцией режима применения.

Заключение / Conclusion

Модуляторы CFTR ивакафтор, тезакафтор, элексакафтор подвержены лекарственным взаимодействиям через ферменты цитохрома P450 и транспортные белки. Все три модулятора являются субстратами *CYP3A*, при этом ивакафтор является чувствительным субстратом. Это означает, что их метаболизм и последующая концентрация в сыворотке крови (особенно ивакафтора) изменяются при одновременном применении с другими препаратами, которые ингибируют (например, итраконазол) или индуцируют (например, рифампицин) активность ферментов *CYP3A*. Хотя тезакафтор и элексакафтор обладают низким потенциалом для индукции или ингибирования метаболизма других препаратов через индукцию или ингибирование ферментов *CYP*, ивакафтор также может ингибировать *CYP2C9* метаболизм, для которого варфарин является распространённым субстратом.

Тезакафтор является субстратом для транспорта белков OATP1B1 и P-гр. OATP1B1 — это транспортёр, который находится в синусоидальной мембране гепатоцитов и способствует проникновению лекарственных средств (в данном случае тезакафтора) в гепатоциты для метаболизма [3]. Ингибирование OATP1B1 приводит к повышению концентрации тезакафтора в сыворотке крови, а индукция — к снижению концентрации. С другой стороны, P-гр — это эффлюксный транспортёр, расположенный на люминальной мембране энтероцитов (и других органов), который способствует секреции лекарственных средств в просвет кишечника, тем самым ограничивая биодоступность препаратов при пероральном приёме (в данном случае тезакафтора) [3]. И тезакафтор, и ивакафтор являются слабыми ингибиторами P-гр, что потенциально увеличивает биодоступность чувствительных субстратов. Также известно, что элексакафтор ингибирует как OATP1B1, так и OATP1B3. OATP1B3, как и OATP1B1, является переносчиком, который способствует перемещению веществ из крови в гепатоциты [3]. Ингибирование этих ферментов элексакафтором повышает концентрацию субстратов в сыворотке крови за счёт снижения их доступности для метаболизма в печени.

Ранее исследователями было показано влияние экспрессии гомозиготного полиморфизма у носителей *CYP3A5*3/*3* на уменьшение способности печени к окислительному метаболизму ксенобиотиков у онкологических пациентов, так, у детей с нейробластомой было выявлено 4,3-кратное увеличение риска смерти

для гомозиготных носителей *CYP3A5*3/*3* по сравнению с гетерозиготными или носителями дикого типа и высказаны предположения о серьёзных ограничениях в инактивации лекарственных препаратов — как причины увеличения рисков неблагоприятного исхода [4].

Также показано, что у детей с гетерозиготным носительством генотипа *SLCO1B1*1/*5* имеются изменения в структуре белка, обеспечивающего транспорт органических анионов OATP1B1, которые опосредуют поглощение и выведение конъюгированного билирубина через синусоидальные мембраны печени в желчь, что также может оказывать влияние на развитие нарушения функции печени [5]. Авторами также было описано повышение шанса развития нарушения функции печени при сочетании генотипов *CYP3A*3/*3* и *SLCO1B1*1/*5*, ассоциированного с антиретровирусными препаратами у пациентов с ВИЧ-инфекцией [6].

Современные возможности фармакогенетического тестирования позволили выявить у пациента потенциально «проблемное» сочетание генотипов *CYP3A*3/*3* и *SLCO1B1*1/*5*, ассоциированное с изменением метаболизма лекарственного препарата в печени, поэтому использование фармакогенетического тестирования у пациентов с генетическими заболеваниями открывает перспективы для персонализации и улучшения безопасности фармакотерапии, позволяя предотвратить или отсрочить органные дисфункции для улучшения качества жизни и переносимости терапии препаратами регулярного применения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Благотворительному фонду «Подсолнух» за проведение генетических исследований.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Власова Анна Викторовна — д. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; заведующий отделом клинической фармакологии, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: annavlasova75@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>

РИНЦ SPIN-код: 5248-6411

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors participated in the development of the concept, the design of the study and in the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to the Sunflower Charitable Foundation for conducting the genetic research.

ABOUT THE AUTHORS

Anna V. Vlasova — PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Head of the Department of Clinical Pharmacology Morozov Children's Clinical Hospital of the Moscow Healthcare, Moscow, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: annavlasova75@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>

RSCI SPIN code: 5248-6411

Якушина Елена Евгеньевна — врач-педиатр, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Российская Федерация
e-mail: e.e.yakushina@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7090-0395>
РИНЦ SPIN-код: 2942-1154

Elena E. Yakushina — Pediatrician, Morozov Children's Clinical Hospital of the Moscow Healthcare, Moscow, Russian Federation
e-mail: e.e.yakushina@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7090-0395>
RSCI SPIN code: 2942-1154

Газиев Иван Рубенович — врач клинической лабораторной диагностики молекулярно-биологической лаборатории, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Российская Федерация
e-mail: gazi3003@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8751-0434>
РИНЦ SPIN-код: 6326-4337

Ivan R. Gaziev — doctor of clinical laboratory diagnostics at the molecular biology laboratory, Morozov Children's Clinical Hospital of the Moscow Healthcare, Moscow, Russian Federation
e-mail: gazi3003@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8751-0434>
RSCI SPIN code: 6326-4337

Симонова Ольга Игоревна — д. м. н., врач-пульмонолог, руководитель центра муковисцидоза, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Российская Федерация
e-mail: oisimonova@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2367-9920>
РИНЦ SPIN-код: 2241-9728

Olga I. Simonova — PhD, Dr. Sci. (Med.), Pulmonologist, Head of the Cystic Fibrosis Center, Morozov Children's Clinical Hospital of the Moscow Healthcare, Moscow, Russian Federation
e-mail: oisimonova@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2367-9920>
RSCI SPIN code: 2241-9728

Лукаш Ульяна Вячеславовна — врач-клинический фармаколог, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Российская Федерация; аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация
e-mail: ulyana_tomchik@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7892-2854>
РИНЦ SPIN-код: 6468-0194

Ulyana V. Lukash — Pdoctor-clinical pharmacologist, Morozov Children's Clinical Hospital of the Moscow Healthcare, Moscow, Russian Federation; Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
e-mail: ulyana_tomchik@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7892-2854>
RSCI SPIN code: 6468-0194

Сычев Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор, профессор РАН, академик РАН, научный руководитель Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского; зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация
e-mail: dimasychev@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>
РИНЦ SPIN-код: 4525-7556

Dmitry A. Sychev — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the World-Class Genomic Research Center "Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics and Personalized Therapy" of the B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
e-mail: dimasychev@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>
RSCI SPIN code: 4525-7556

Список литературы / References

1. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* [Internet]. 2009;373(9678):1891-904.
2. Purkayastha D, Agtarap K, Wong K, et al. Drug-drug interactions with CFTR modulator therapy in cystic fibrosis: Focus on Trikafta®/Kaftrio®. *J Cyst Fibros*. 2023 May;22(3):478-483. doi: 10.1016/j.jcf.2023.01.005.
3. Müller F, Fromm MF. Transporter-mediated drug-drug interactions. *Pharmacogenomics*. 2011 Jul;12(7):1017-37. doi: 10.2217/pgs.11.44.
4. Darwish MH, Farah RA, Farhat GN, et al. Association of CYP3A4/5 genotypes and expression with the survival of patients with neuroblastoma. *Mol Med Rep*. 2015 Feb;11(2):1462-8. doi: 10.3892/mmr.2014.2835.

5. Kameyama Y, Yamashita K, Kobayashi K, et al. Functional characterization of SLCO1B1 (OATP-C) variants, SLCO1B1*5, SLCO1B1*15 and SLCO1B1*15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. *Pharmacogenet Genomics*. 2005 Jul;15(7):513-22. doi: 10.1097/01.fpc.0000170913.73780.5f.
6. Singkham N, Avihingsanon A, Thammajarak N, et al. Influence of CYP3A5 and SLCO1B1 polymorphisms on atazanavir/r concentrations in Thai HIV-infected patients. *Pharmacogenomics*. 2019 May;20(7):517-527. doi: 10.2217/pgs-2018-0196.