

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-2-208-217

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP3A5 НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ТАКРОЛИМУСА У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

О.Е. Гичкун Эрсин^{1, 2}, Р.М. Курабекова¹, М.И. Ильчук¹, А.О. Шевченко^{1, 2},
Н.Н. Колоскова¹, О.П. Шевченко^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Цель исследования: определить связь генотипов изофермента CYP3A5 с дозой и концентрацией такролимуса в цельной крови у реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после трансплантации. **Материалы и методы.** В исследование включены 189 реципиентов сердца, получающих такролимус в составе базовой иммуносупрессивной терапии. Проведено исследование полиморфизма гена CYP3A5 (*1/*1, *1/*3, *3/*3) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Проанализированы доза и концентрация такролимуса в цельной крови через 1 месяц, 1 год и более года ($7,0 \pm 3,1$ года) после трансплантации сердца, а также показатели общего и биохимического анализов крови. **Результаты.** У реципиентов сердца преобладал генотип *3/*3 гена CYP3A5 (89% пациентов); генотип *1/*3 выявлен у 10%, гомозиготный *1/*1 – у 1% пациентов. У носителей аллеля 1 (*1/*3 и *1/*1) медиана дозы такролимуса была в 2 и более раза выше по сравнению с носителями генотипа *3/*3 на всех этапах наблюдения: через месяц – 8,0 [6; 10,25] и 11,0 [9,5; 12,5] мг против 4,0 [3; 6] мг ($p < 0,001$); через год – 8,0 [6; 9] и 10,0 [9; 11] мг против 3,0 [2; 5] мг ($p < 0,001$), в отдаленные сроки после трансплантации – 7,0 [6; 8] и 9,0 [7,5; 10,5] мг против 3,0 [2; 5] мг ($p < 0,001$). Концентрация такролимуса в цельной крови между группами реципиентов сердца достоверно не различалась во все сроки наблюдения. Коэффициент «концентрация/доза» (C_0/D) был достоверно выше у реципиентов сердца с генотипом *3/*3 во все сроки наблюдения после трансплантации ($p = 0,000$). В отдаленные сроки у пациентов с генотипом *3/*3 медиана уровня креатинина в сыворотке крови была достоверно выше: 107,6 [87,3; 142,1] мкмоль/л против 90,2 [75; 99,7] мкмоль/л у носителей аллеля 1* ($p = 0,001$). Выявлена корреляция концентрации такролимуса с числом лейкоцитов ($r = 0,148$; $p = 0,027$), уровнем общего билирубина ($r = 0,217$; $p < 0,001$) и холестерина ($r = -0,274$; $p < 0,001$). **Заключение.** У реципиентов сердца преобладает неэкспрессирующий генотип *3/*3 CYP3A5 (89%). У носителей функционального аллеля *1 CYP3A5 (*1/*3 и *1/*1) требуемая суточная доза такролимуса для достижения целевой концентрации препарата в крови в 2 и более раза превышает такую у реципиентов, обладающих генотипом *3/*3 CYP3A5. Полиморфизм гена CYP3A5 является важным фактором межиндивидуальной вариабельности фармакокинетики такролимуса у реципиентов сердца. Фармакогенетическое тестирование CYP3A5 до начала терапии позволит персонализировать стартовую дозу, подбирать дозу в зависимости от наличия функционального аллеля, тем самым быстрее достигая необходимой концентрации в крови.

Ключевые слова: трансплантация сердца, такролимус, CYP3A5, иммуносупрессия, нефротоксичность.

Для корреспонденции: Гичкун Эрсин Ольга Евгеньевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 190-53-41. E-mail: gichkunoe@yandex.ru

Corresponding author: Olga Gichkun Ersin. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 190-53-41. E-mail: gichkunoe@yandex.ru

THE EFFECT OF CYP3A5 GENE POLYMORPHISM ON THE PHARMACOKINETICS OF TACROLIMUS IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS

O.E. Gichkun Ersin^{1, 2}, R.M. Kurabekova¹, M.I. Ilchuk¹, A.O. Shevchenko^{1, 2},
N.N. Koloskova¹, O.P. Shevchenko^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to assess the association between CYP3A5 isoenzyme genotypes and tacrolimus (Tac) dose and whole-blood levels in heart transplant (HT) recipients in the early and long-term post-transplant periods. **Materials and methods.** The study included 189 HT recipients receiving Tac as part of their maintenance immunosuppressive therapy. CYP3A5 polymorphisms (*1/*1, *1/*3, *3/*3) were determined via real-time polymerase chain reaction. Tac dose and whole-blood concentrations were evaluated at 1 month, 1 year, and at long-term follow-up (>1 year; mean 7.0 ± 3.1 years) after HT. In addition, general and biochemical blood test results were analyzed. **Results.** The CYP3A5 *3/*3 genotype was predominant among HT recipients (89%), while the *1/*3 genotype was identified in 10% and the *1/*1 genotype in 1% of patients. Carriers of the *1 allele (*1/*3 and *1/*1) required substantially higher Tac doses – approximately twofold or greater – compared with *3/*3 carriers at all follow-up time points: at 1 month post-transplant, median doses were 8.0 [6.0–10.25] mg and 11.0 [9.5–12.5] mg versus 4.0 [3.0–6.0] mg ($p < 0.001$); at 1 year, 8.0 [6.0–9.0] mg and 10.0 [9.0–11.0] mg versus 3.0 [2.0–5.0] mg ($p < 0.001$); and at long-term follow-up, 7.0 [6.0–8.0] mg and 9.0 [7.5–10.5] mg versus 3.0 [2.0–5.0] mg ($p < 0.001$). Tac whole-blood levels did not differ significantly between groups of heart recipients at any time point during follow-up. However, the concentration-to-dose ratio (C_0/D) was significantly higher in *3/*3 carriers across all follow-up periods ($p = 0.000$). At long-term follow-up, patients with the *3/*3 genotype exhibited significantly higher median serum creatinine levels compared with carriers of the *1 allele (107.6 [87.3–142.1] $\mu\text{mol/L}$ vs 90.2 [75.0–99.7] $\mu\text{mol/L}$; $p = 0.001$). Correlation analysis revealed significant associations between Tac levels and white blood cell count ($r = 0.148$; $p = 0.027$), total bilirubin levels ($r = 0.217$; $p < 0.001$), and cholesterol levels ($r = -0.274$; $p < 0.001$). **Conclusion.** The non-expressing CYP3A5 *3/*3 genotype is predominant among HT recipients (89%). Carriers of the functional CYP3A5 *1 allele (*1/*3 and *1/*1) require twofold or higher Tac doses to achieve target whole-blood levels compared with *3/*3 carriers. These findings confirm that CYP3A5 polymorphism is a major determinant of interindividual variability in Tac pharmacokinetics in HT recipients. Pre-treatment pharmacogenetic testing for CYP3A5 may facilitate individualized dosing strategies, enabling more rapid attainment of therapeutic drug levels.

Keywords: heart transplantation, tacrolimus, CYP3A5, immunosuppression, nephrotoxicity.

ВВЕДЕНИЕ

Продолжительность и качество жизни реципиентов солидных органов определяются адекватностью иммуносупрессивной терапии, которая должна обеспечивать баланс между профилактикой отторжения и минимизацией побочных эффектов. Такролимус является ключевым иммуносупрессивным препаратом, используемым в комплексной иммуносупрессивной терапии у реципиентов сердца. Такролимус ингибирует фосфатазную активность кальциневрина, подавляет активацию Т-клеток и снижает риск иммуноопосредованного отторжения трансплантата [1]. Действие такролимуса является дозозависимым с узким терапевтическим диапазоном, что требует регулярного лабораторного контроля для поддержания эффективности препарата в крови. Для такролимуса характерна значительная внутри- и межиндивидуальная фармакокинетическая вариабельность [2].

Недостаточная концентрация такролимуса в крови повышает риск развития острого и хронического отторжения трансплантата, тогда как избыточная концентрация ассоциирована с нефротоксичностью, нейротоксичностью, нарушением метаболизма глюкозы, гипертонией и риском инфекций, поэтому очень важно как можно быстрее подобрать индивидуально необходимую дозу для достижения стабильной концентрации в цельной крови. Рутинный подход к назначению дозы, основанный на расчете по массе тела, часто не позволяет быстро достичь целевых концентраций в крови, требует дополнительного лабораторного мониторинга и коррекции дозы препарата [3]. Поиск неинвазивных предикторов и маркеров, позволяющих персонализировать дозы иммуносупрессивных препаратов, способствовал выявлению фармакогенетических маркеров (полиморфизмы генов CYP3A5, CYP3A4, ABCB1

и др.), а также биомаркеров, позволяющих прогнозировать индивидуальную вариабельность метаболизма и ответа на иммуносупрессанты [4, 5]. Более того, нами было установлено, что полиморфизм гена трансформирующего фактора роста $\beta 1$ связан с отдаленными результатами трансплантации сердца, а у детей – реципиентов печени величина концентрации трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в крови до трансплантации может быть прогностически значима в отношении дозы такролимуса, требуемой для достижения целевой концентрации, спустя год после трансплантации печени [6, 7].

Такролимус метаболизируется главным образом с помощью ферментов биотрансформации цитохрома P450 (CYP) 3A4 и 3A5 в печени и кишечнике [8].

Полиморфизмы в генах CYP3A существенно влияют на метаболизм такролимуса, определяя разные требования к дозировке иммуносупрессанта у реципиентов солидных органов [9].

В частности, практическое значение имеет полиморфизм 6986A>G CYP3A5. Функциональный фермент CYP3A5 кодируется аллельной формой CYP3A5*1. Полиморфизм в интроне 3 (замена гуанина на аденин в положении 6986 нуклеотидной последовательности) гена CYP3A5 влияет на экспрессию этого фермента и уровень такролимуса в крови. Замена нуклеотида в гене CYP3A5 (аллель CYP3A5*3) приводит к недостаточной функциональной активности CYP3A5 в ткани печени (CYP3A5 – не экспрессоры). Гетерозиготные или гомозиготные носители аллеля дикого типа CYP3A5*1, обозначенные как *1/*1 и *1/*3, продуцируют высокие уровни мРНК и белка (CYP3A5-экспрессоры), тем самым повышая скорость метаболизма такролимуса и требуя более высокой дозы для достижения целевой концентрации препарата [10]. Большинство исследований фармакогенетики такролимуса проведено у реципиентов почки и печени, в то время как данные о реципиентах сердца остаются ограниченными [11].

Учитывая потенциальную клиническую значимость фармакогенетического тестирования для персонализации иммуносупрессивной терапии и ограниченность данных о влиянии полиморфизма CYP3A5 на фармакокинетику такролимуса, у реципиентов сердца было проведено настоящее исследование.

Целью исследования было оценить связь генотипов изофермента CYP3A5 с дозой и концентрацией такролимуса в крови реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после трансплантации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 189 случайно отобранных реципиентов, которым в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в период с 2017-го по

2019 год была выполнена трансплантация сердца; все этнически русские, мужчин – 163 (86%), возраст реципиентов составил 54 ± 14 лет (от 18 до 86). Срок наблюдения после трансплантации сердца $7,0 \pm 3,1$ года.

Обследование и лечение пациентов проведено в соответствии с клиническими рекомендациями ООТ «Российское трансплантологическое общество» [12]. Все реципиенты сердца принимали такролимус в составе 3-компонентной иммуносупрессивной терапии.

Геномную ДНК выделяли из периферической крови согласно протоколу с помощью коммерческого набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, США) на автоматическом анализаторе QIAcube™ (Qiagen, Германия). Проведено генотипирование полиморфизма 6986A>G CYP3A5 (1/1, 1/3, 3/3) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с помощью наборов реагентов «Литех» (Россия) на амплификаторе CFX96™ (Bio-Rad, США). Зонды с флуоресцентными метками по каналам НЕМ (аллель 1) / FAM (аллель 2) детектировали на каждом цикле амплификации. Полученные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения BioRad CFX manager 3.0 software. Пациенты с вариантами CYP3A5*1/*1 или CYP3A5 *1/*3 называли «экспрессирующими», в то время как пациенты с вариантами CYP3A5 *3/*3 называли «неэкспрессирующими».

Концентрацию такролимуса определяли в цельной крови методом иммунохемилюминесценции на анализаторе Architect i2000 system и Cobas e411 Roche Diagnostics с помощью специфических наборов реагентов. Образцы крови забирались утром перед приемом очередной дозы препарата (C_0). Дозу и концентрацию такролимуса анализировали через 1 месяц, 1 год после трансплантации сердца и при последнем амбулаторном посещении ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (более года). Рассчитывали коэффициент «концентрация/доза» (C/D ratio) по формуле: $C/D = C_0$ (нг/мл) / суточная доза (мг).

Исследования лабораторных параметров включали общий анализ крови (количество лейкоцитов, лимфоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, а также концентрацию гемоглобина); биохимический анализ крови (уровни креатинина, мочевины, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, общего белка, холестерина, глюкозы, мочевой кислоты, а также концентрации электролитов – фосфора, кальция и магния). Расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) определяли по формуле СКД-EPI.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ для научно-технических расчетов STATISTICS 7,0 (SPSS Inc., США).

Количественные показатели описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Категориальные показатели описывались с указанием значений и процентных долей. Корреляционный анализ проводили по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 189 реципиентов трансплантированного сердца, характеристика которых представлена в табл. 1.

Возраст пациентов на момент исследования составил 54 ± 14 лет, преобладали лица мужского пола (86%). Медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 26,3 [23,6; 28,6] кг/м². Дилатационная кардиомиопатия была наиболее распространенным показанием к трансплантации сердца (50%), ишемическая болезнь сердца составила 39% от всех диагнозов паци-

ентов, отторжение сердечного трансплантата – 7%, ГКМП и РКМП вместе составили 3%.

В табл. 2 представлено распределение генотипов и аллелей CYP3A5 у реципиентов сердца, включенных в исследование.

У пациентов, включенных в исследование, преобладал генотип CYP3A5 *3/*3 – 168 пациентов (89%). Гетерозиготный генотип *1/*3 выявлен у 19 (10%) реципиентов, гомозиготный *1/*1 – всего у 2 (1%) пациентов. Частота встречаемости функционального аллеля *1 составила 6%.

Анализ первичных диагнозов (дилатационная кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, гипертрофическая кардиомиопатия и др.) не выявил статистически значимых различий в их распределении между генотипическими группами.

Был проведен сравнительный анализ суточной дозы и остаточной концентрации такролимуса в цельной крови у реципиентов сердца в различные сроки после трансплантации.

У реципиентов сердца – носителей функционального аллеля *1 (*1/*3 и *1/*1) суточная доза такролимуса была выше на всех этапах наблюдения в сравнении с носителями генотипа (*3/*3) ($p < 0,001$). Носителям функционального аллеля *1 требовалась в 2 и более раза более высокая доза такролимуса, чем нефункционального генотипа *3/*3 (табл. 3).

Остаточная концентрация такролимуса в цельной крови не различалась между группами генотипов во все периоды наблюдения ($p > 0,05$). Учитывая малое количество пациентов с генотипом *1/*1 ($n = 2$), для дальнейшего анализа носители дикого аллеля 1 были объединены в одну группу (*1/*1 + *1/*3, $n = 21$). Провели сравнительный анализ коэффициента «концентрация/доза» C_0/D , отражающего метаболизм такролимуса, у реципиентов сердца с разными генотипами (рис. 1).

Коэффициент C_0/D был достоверно выше у пациентов с генотипом *3/*3 в сравнении с пациентами – носителями функционального аллеля на всех сроках

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Baseline clinical and demographic characteristics of patients included in the study

| Показатель | Значение показателя |
|--|---------------------|
| Возраст, лет | 54 ± 14 |
| Пол, n (%) | |
| мужской | 163 (86) |
| женский | 26 (14) |
| ИМТ, Me [Q1; Q3], кг/м ² | 26,3 [23,6; 28,6] |
| Предтрансплантационный диагноз, n (%) | |
| ДКМП | 94 (50) |
| ИБС | 74 (39) |
| Отторжение СТ | 13 (7) |
| ГКМП | 1 (0,5) |
| РКМП | 5 (2,5) |
| Некомпактный миокард | 2 (1) |
| Фракция выброса левого желудочка, Me [Q1; Q3], % | 65 [62; 67] |
| рСКФ, Me [Q1; Q3], мл/мин/1,73 м ² | 73 [54; 73] |
| Креатинин сыворотки крови, Me [Q1; Q3], мкмоль/л | 102 [83; 131] |

Примечание. ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; РКМП – рестриктивная кардиомиопатия; СТ – сердечный трансплантат; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Note. ДКМП – dilated cardiomyopathy; ГКМП – hypertrophic cardiomyopathy; ИБС – coronary artery disease; ИМТ – body mass index; РКМП – restrictive cardiomyopathy; СТ – heart transplant; рСКФ – estimated glomerular filtration rate.

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей гена CYP3A5 у реципиентов сердца, включенных в исследование

Distribution of CYP3A5 genotypes and allele frequencies among heart transplant recipients

| Генотип CYP3A5 | Количество пациентов |
|-----------------------|----------------------|
| *3/*3 | 168 (89%) |
| *1/*1 | 2 (1%) |
| *1/*3 | 19 (10%) |
| Аллель | Частота |
| *3 (нефункциональный) | 355 (94%) |
| *1 (функциональный) | 23 (6%) |

наблюдения (медианы 2,1; 2,4; 2,3 против 1,1; 1,1; 0,9), то есть для достижения целевой концентрации такролимуса в крови реципиентам с генотипом *3/*3 требуется меньшая доза препарата. Представленные различия, очевидно, отражают сниженный клиренс

такролимуса у неэкспрессоров (p = 0,000, во всех случаях).

Доза микофеноловой кислоты не различалась между группами через 1 месяц и 1 год и более после трансплантации (p > 0,05), что исключает влияние комбинированной терапии на выявленные различия.

Показатели общего анализа крови в отдаленные сроки не различались у пациентов с различным генотипом CYP3A5 (p > 0,05).

Сравнительный анализ показателей биохимического анализа крови в отдаленные сроки (более года) в зависимости от генотипа изофермента CYP3A5 у реципиентов сердца показал, что большинство параметров не различались (табл. 4).

У пациентов с генотипом 3*/*3* выявлен достоверно более высокий уровень креатинина в сыворотке крови (107,6 [87,3; 142,1] мкмоль/л) по сравнению с носителями функционального аллеля (90,2 [75; 99,7] мкмоль/л; p = 0,02) (рис. 2).

Медиана уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не различалась в исследуемых группах и составила 68,3 [52,7; 84,8] и 80,5 [74,5; 90,8] мл/мин/1,73м² (p = 0,17).

Таблица 3

Сравнительный анализ суточной дозы такролимуса в первый месяц, год и более после трансплантации сердца

Comparative analysis of daily tacrolimus dose at 1 month, 1 year, and long-term follow-up after heart transplantation

| Срок после трансплантации | Доза, мг | | |
|---------------------------|----------------|----------------|------------------|
| | *3/*3 | *1/*3 | *1/*1 |
| 1 месяц | 4,0 [3; 6]*.** | 8,0 [6; 10,25] | 11,0 [9,5; 12,5] |
| 1 год | 3,0 [2; 5]*.** | 8,0 [6; 9] | 10,0 [9; 11] |
| Более 1 года | 3,0 [2; 5]*.** | 7,0 [6; 8] | 9,0 [7,5; 10,5] |

Примечание. * – p < 0,001 в сравнении с генотипом *1/*1; ** – p < 0,001 в сравнении с генотипом *1/*3.

Note. * – p < 0.001 vs CYP3A5 *1/*1; ** – p < 0.001 vs CYP3A5 *1/*3.

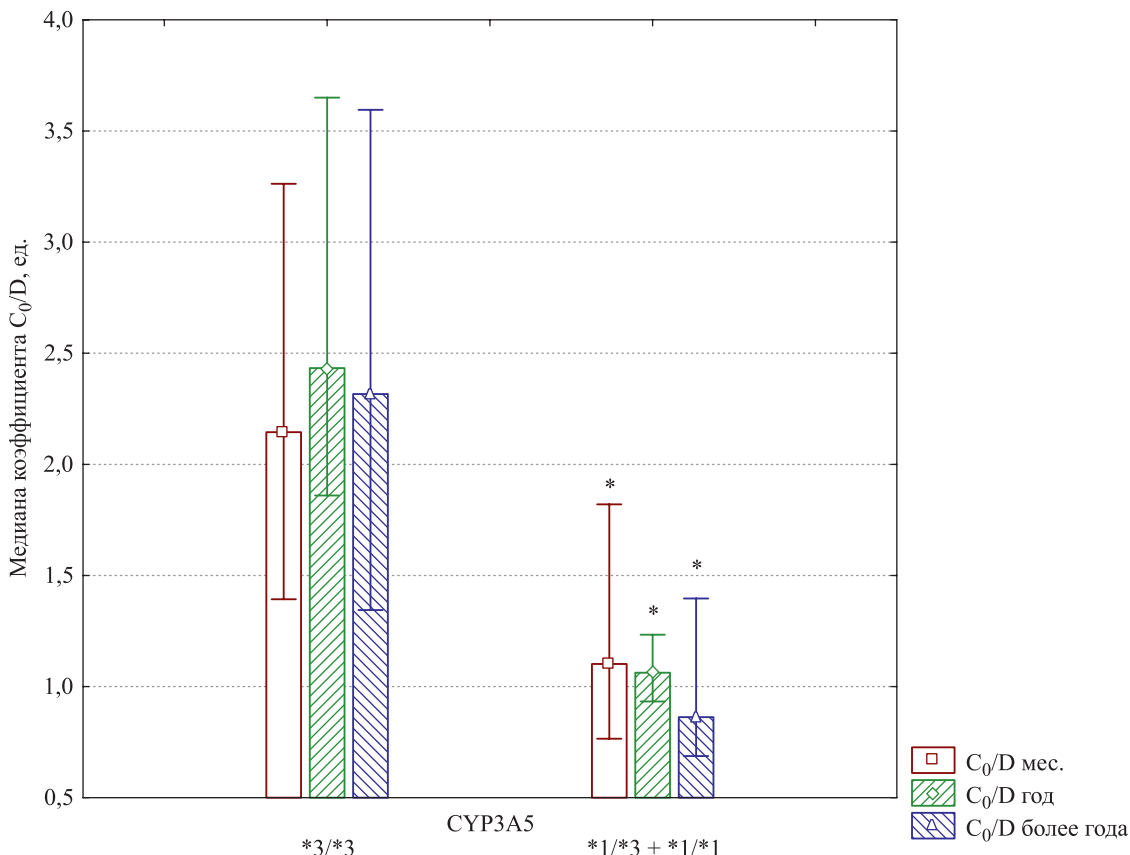


Рис. 1. Сравнительный анализ величины медианы коэффициента «концентрация/доза» (C₀/D) такролимуса у реципиентов с различным генотипом CYP3A5. * – p = 0,000 в сравнении с генотипом *3/*3 во все сроки наблюдения

Fig. 1. Comparative analysis of the median tacrolimus concentration-to-dose ratio (C₀/D) among HT recipients with different CYP3A5 genotypes. * – p = 0.000 compared with the *3/*3 genotype at all follow-up time points

У реципиентов сердца уровень такролимуса пря- 0,027). Выявлены слабые, но статистически значи-
мо коррелировал с числом лейкоцитов ($r = 0,138$, $p =$ мые корреляции между дозой такролимуса и уровнем

Таблица 4

Сравнительный анализ показателей биохимического анализа крови в отдаленные сроки у пациентов с различным генотипом CYP3A5

Comparative analysis of long-term blood biochemistry parameters by CYP3A5 genotype

| Параметры биохимического анализа крови | Генотип CYP3A5 | | p |
|--|----------------------|--------------------|--------------|
| | *3/*3 | *1/*1 + *1/*3 | |
| Мочевина, ммоль/л | 8,4 [6,3; 11,5] | 7,6 [6,39; 9,52] | 0,342 |
| Креатинин, мкмоль/л | 107,6 [87,3; 142,1] | 90,2 [81,1; 102,3] | 0,020 |
| pСКФ, мл/мин/1,73м ² | 68,3 [52,7; 84,8] | 80,5 [74,5; 90,8] | 0,17 |
| АСТ, Ед/л | 20,6 [17,3; 25,9] | 21,4 [16,6; 27,4] | 0,964 |
| АЛТ, Ед/л | 18,1 [13,7; 24,8] | 21,4 [14; 31,3] | 0,751 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 14,7 [11,3; 22,1] | 16,7 [11,8; 21,3] | 0,273 |
| Общий белок, г/л | 71,3 [67,5; 75,4] | 73 [69,2; 76,8] | 0,341 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,6 [5,1; 6,6] | 5,5 [5,1; 6,4] | 0,262 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 404,5 [347,4; 464,3] | 367,9 [319,8; 466] | 0,347 |
| Холестерин, ммоль/л | 4,37 [3,68; 5,18] | 4,14 [3,3; 5,32] | 0,894 |
| Кальций, ммоль/л | 2,4 [2,34; 2,48] | 2,43 [2,35; 2,48] | 0,271 |
| Магний, ммоль/л | 0,73 [0,69; 0,77] | 0,66 [0,63; 0,72] | 0,240 |
| Фосфор, моль/л | 1,08 [0,96; 1,26] | 1,09 [1,00; 1,21] | 0,986 |

Примечание. АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Note. AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase.

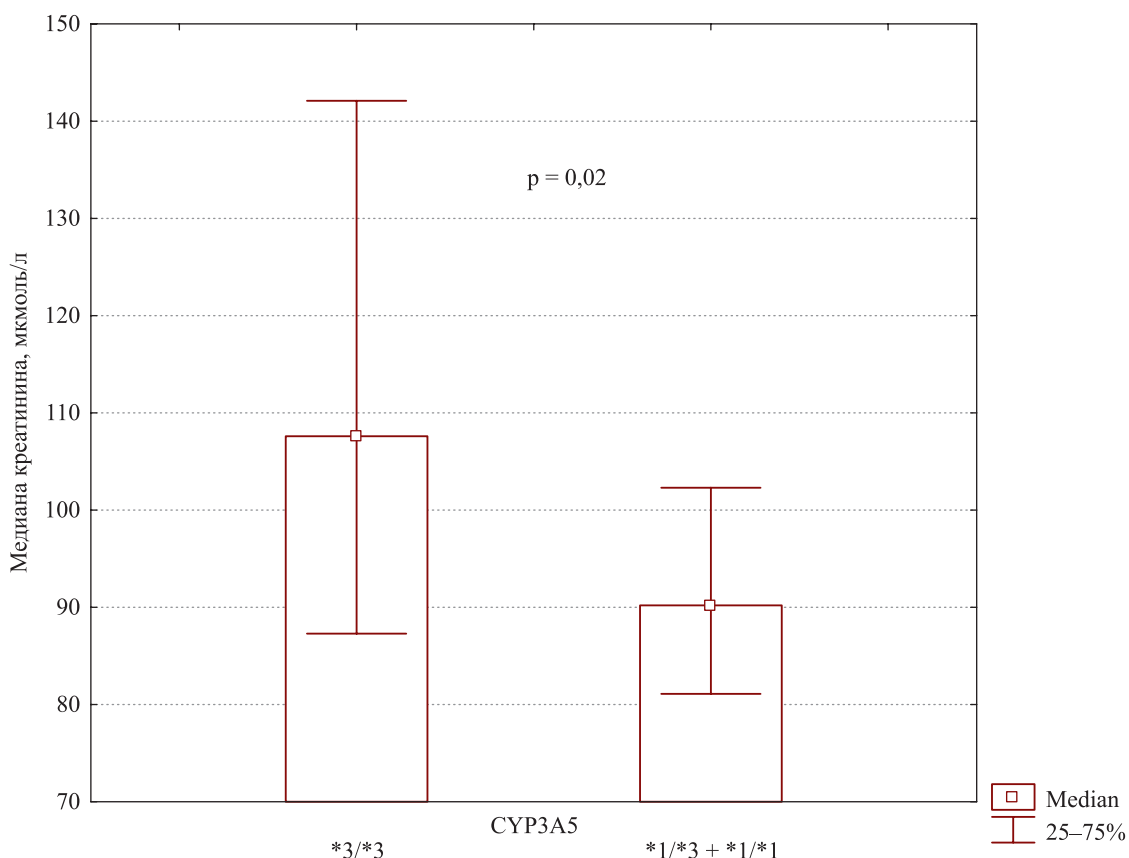


Рис. 2. Сравнение медианы уровня креатинина в сыворотке крови в зависимости от генотипа CYP3A5 у реципиентов сердца

Fig. 2. Comparison of median serum creatinine levels among heart transplant recipients stratified by CYP3A5 genotype

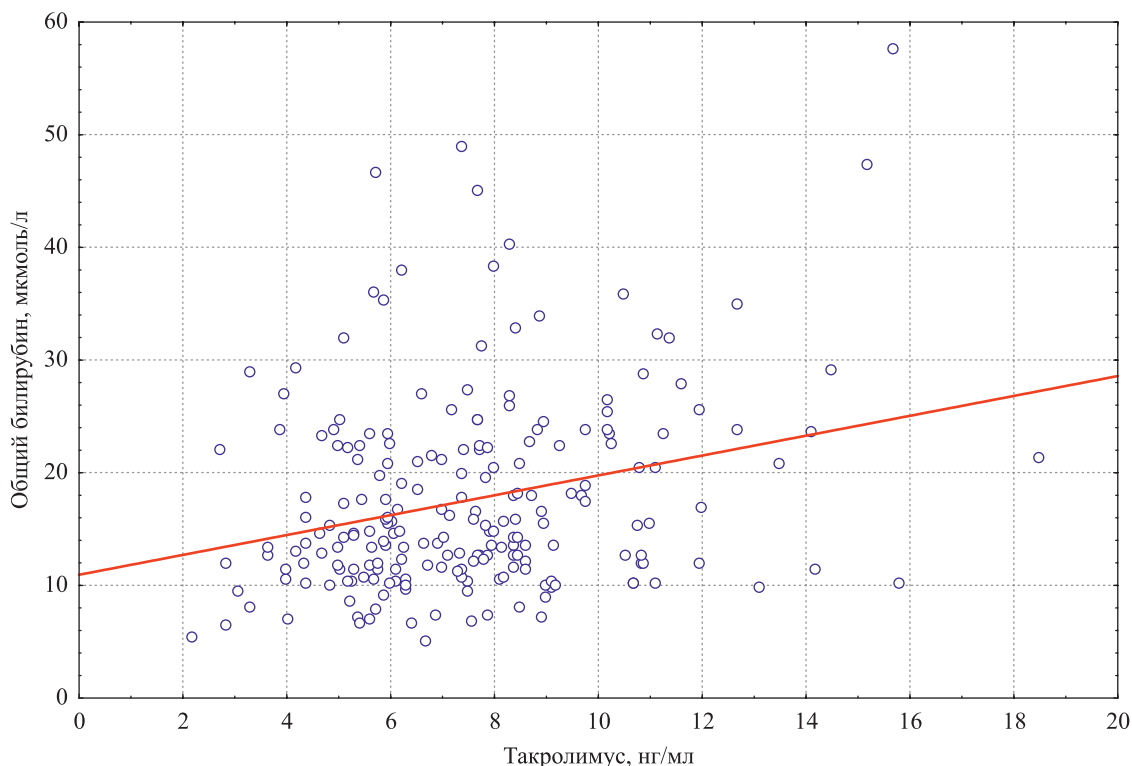


Рис. 3. Корреляционная связь уровня общего билирубина и концентрации такролимуса в цельной крови у реципиентов сердца спустя год и более после трансплантации

Fig. 3. Correlation between total bilirubin and whole-blood tacrolimus levels in heart transplant recipients at ≥ 1 year post-transplantation

АЛТ ($r = 0,151, p = 0,031$), концентрация такролимуса прямо коррелировала с уровнем общего билирубина ($r = 0,217, p < 0,001$) (рис. 3).

У реципиентов сердца уровень такролимуса имел обратную корреляцию с уровнем холестерина ($r = -0,274, p = 0,000$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании проведен анализ распределения генотипов и аллелей гена CYP3A5 у реципиентов сердца и оценено их влияние на фармакокинетику такролимуса. Полученные данные подтверждают важную роль полиморфизма (6986A>G) CYP3A5 в формировании межиндивидуальной вариабельности доз препарата.

В исследуемой группе пациентов выявлено преобладание лиц с генотипом *3/*3 CYP3A5 (89%), что соответствует частотам, характерным для лиц европейского происхождения. Согласно данным Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC), частота нефункционального фенотипа (*3/*3) у европеоидов составляет в среднем 85–90% [8].

Основным результатом работы стало подтверждение того, что носители дикого аллеля *1 CYP3A5 (генотипы *1/*3 и *1/*1) требуют статистически зна-

чимо более высоких доз такролимуса для достижения целевых концентраций препарата в крови. Во все сроки наблюдения (1 месяц, 1 год и более) суточная доза у экспрессоров была в 2,5 раза выше, чем у пациентов с генотипом *3/*3 ($p < 0,001$). Эти данные полностью согласуются с результатами крупных метаанализов и клинических рекомендаций CPIC, согласно которым стартовая доза такролимуса для экспрессоров CYP3A5 должна быть увеличена в 1,5–2 раза от стандартной [3, 8].

При этом концентрация такролимуса в цельной крови достоверно не различалась между группами, что свидетельствует об эффективности проводимого терапевтического лекарственного мониторинга, позволяющего нивелировать исходные фармакогенетические различия. Однако, как отмечают M. Brunet et al., у экспрессоров CYP3A5 достижение целевых концентраций в раннем посттрансплантационном периоде часто занимает больше времени и требует более частых коррекций дозы, что потенциально повышает риск как отторжения (при субтерапевтических концентрациях), так и токсичности при форсированном увеличении дозы [3].

В последнее время отношение концентрации такролимуса к дозе C_0/D , представляющее собой остаточный уровень такролимуса в крови (C_0 в нг/мл), деленное на суточную дозу препарата (D

в мг), используют, как простой и многообещающий показатель метаболического статуса такролимуса. Те пациенты, у которых низкое соотношение C_0/D ($<1,05$), обычно описываются как «быстро метаболизирующиеся», и как продемонстрировано в исследовании ТОМАТО (Tacrolimus Metabolization in Kidney Transplantation), у них были случаи ухудшения функции аллотрансплантата и более короткой выживаемости аллотрансплантата [13].

Коэффициент «концентрация/доза» (C_0/D) в нашем исследовании был достоверно выше у неэкспрессоров (генотип $*3/*3$) во все сроки после трансплантации ($p = 0,000$), что отражает сниженный клиренс препарата. Низкий коэффициент C_0/D – менее $1,05$ (нг/мл)/(мг/сут) – может служить суррогатным маркером наличия функциональной аллели $*1$ в случаях, когда генетическое тестирование недоступно, что согласуется с наблюдениями других авторов [14].

Особого внимания заслуживает анализ показателей функции почек. У реципиентов сердца медиана уровня креатинина составила $102,1$ [87,3; 131,2] мкмоль/л, что входит в диапазон референтных значений. При сравнительном анализе уровня креатинина в зависимости от наличия функционального аллеля: у пациентов с генотипом $CYP3A5*3/*3$ выявлен достоверно более высокий уровень сывороточного креатинина ($107,6$ мкмоль/л против $90,2$ мкмоль/л; $p = 0,02$) по сравнению с носителями аллеля $*1$.

Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) не достигла статистически значимых различий ($p = 0,17$), наблюдаемая тенденция к ее снижению у реципиентов с генотипом $*3/*3$ может указывать на повышенный риск нефротоксичности.

Это наблюдение согласуется с данными ряда исследований. J.S. Chen et al. также обнаружили, что частота подтвержденной при биопсии нефротоксичности в первые 3 месяца после трансплантации почки была выше именно в группе с генотипом $*3/*3$ $CYP3A5$, что авторы связали с более высокой системной экспозицией такролимуса [15]. Механизм может быть обусловлен не только системной концентрацией, но и накоплением в тканях. В почках неэкспрессоров, где локальная активность $CYP3A5$ снижена, метаболизм такролимуса замедлен, что ведет к его накоплению в канальцевом эпителии и прямому токсическому повреждению [16]. Кроме того, важную роль играет транспорт препарата: Р-гликопротеин (кодируемый геном ABCB1) участвует в выведении такролимуса из клеток, и полиморфизмы генов-транспортеров могут модулировать внутриклеточную концентрацию независимо от плазменной [17].

В то же время опубликованные данные по этому вопросу противоречивы. D.R. Kuypers et al., напротив, сообщили о более высокой частоте нефротоксичности у гетерозигот $*1/*3$ [18], а L. Quteineh et al.

не выявили связи между полиморфизмом $CYP3A5$ и повреждением почек [19]. Такие расхождения могут быть связаны с различиями в размере выборки, этническом составе, критериях диагностики нефротоксичности, а также с влиянием донорских факторов и сопутствующей терапии. Возможно, что за нефротоксичность ответственны не столько сами различия в генотипе реципиента, сколько метаболиты такролимуса или комбинация генетических факторов реципиента и донора [17, 18].

Выявленные в нашем исследовании корреляционные связи, хотя и являлись слабыми, представляют интерес для понимания плейотропных эффектов такролимуса. Положительная корреляция концентрации такролимуса с уровнем общего билирубина ($r = 0,217$; $p < 0,001$) может отражать конкуренцию за пути метаболизма в печени или легкое холестатическое действие препарата. P. Marquet et al. включили уровень билирубина в комплексную фармакокинетическую модель для предсказания индивидуальной дозы такролимуса у реципиентов почки, что подчеркивает значимость этого показателя [20].

Обратная корреляция с уровнем холестерина ($r = -0,274$; $p < 0,001$) согласуется с известным эффектом ингибиторов кальциневрина – развитием дислипидемии, – который может быть опосредован влиянием на синтез липопротеидов [21]. С другой стороны, липидный профиль сам способен влиять на фармакокинетику: такролимус в значительной степени связывается с липопротеидами и эритроцитами, и изменения липидного состава крови могут влиять на его распределение и свободную фракцию. Положительная корреляция с числом лейкоцитов требует осторожной интерпретации, так как может отражать общее состояние пациентов или влияние сопутствующей терапии.

Ограничения исследования

Полученные данные подтверждают, что учет полиморфизма $CYP3A5$ является важным инструментом для персонализации иммуносупрессивной терапии при трансплантации сердца. Внедрение предтрансплантационного фармакогенетического тестирования позволит не только оптимизировать стартовую дозу, но и потенциально снизить риск как острого отторжения (у реципиентов-экспрессоров), так и токсических осложнений (у реципиентов – носителей генотипа $*3/*3$) [1, 5, 8].

Ограничением настоящей работы является относительно небольшая численность подгруппы носителей аллеля $*1$ ($n = 21$), что не позволило провести полноценный анализ отдельно для генотипа $*1/*1$. Также мы не учитывали полиморфизмы генов-транспортеров (ABCB1) и донорский генотип, которые могут вносить дополнительный вклад в вариабельность фармакокинетики и риск нефротоксичности [13, 18].

Перспективным направлением является разработка фармакокинетических моделей, интегрирующих как генетические, так и клинические (гематокрит, билирубин, возраст пациента) факторы для более точного прогнозирования индивидуальной дозы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полиморфизм CYP3A5 является значимым фактором межиндивидуальной вариабельности фармакокинетики такролимуса у реципиентов сердца. У реципиентов сердца преобладает неэкспрессирующий генотип *3/*3 CYP3A5 (89%). У носителей функционального аллеля *1 CYP3A5 (*1/*3 и *1/*1) требуемая суточная доза такролимуса для достижения целевой концентрации препарата в крови в 2 и более раза превышала таковую у реципиентов, обладающих генотипом *3/*3 CYP3A5 ($p < 0,001$). Коэффициент C_0/D достоверно выше у пациентов с генотипом *3/*3 CYP3A5 и отражает сниженный метаболизм такролимуса у неэкспрессоров. У реципиентов с генотипом *3/*3 CYP3A5 имеет место более высокий уровень креатинина даже при низких дозах такролимуса. Фармакогенетическое тестирование CYP3A5 до начала терапии позволит персонализировать стартовую дозу, подбирать дозу в зависимости от наличия функционального аллеля, тем самым быстрее достигая необходимой концентрации в крови.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kittleson M, Chang D, Patel J, Gefit D, Jamero G, Bhatnagar N et al. Is Targeting Lower Tacrolimus Levels During the First Year After Heart Transplant Safe/Effective? *J Heart Lung Transplant*. 2024; 43: S515–S516. doi: 10.1016/j.healun.2024.02.726.
2. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kovvuru K, Kanduri SR, Bathini T, Pivovarova A et al. Impacts of High Intra- and Inter-Individual Variability in Tacrolimus Pharmacokinetics and Fast Tacrolimus Metabolism on Outcomes of Solid Organ Transplant Recipients. *J Clin Med*. 2020 Jul 11; 9 (7): 2193. doi: 10.3390/jcm9072193.
3. Brunet M, Van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus – Personalized therapy: Second consensus report. *Ther Drug Monit*. 2019; 41: 261–307. doi: 10.1097/FTD.0000000000000640.
4. Шевченко АО, Тюняева ИЮ, Лысенко ММ, Колоскова НН, Муминов ИИ, Захаревич НЮ. Прогностическое значение неинвазивного индекса эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (3): 141–146. Shevchenko AO, Tyunyaeva IYu, Lysenko MM, Koloskova NN, Muminov II, Zakharevich NYu. Predictive value of non-invasive com-
- mon carotid artery elasticity in heart recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (3): 141–146. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-3-141-146>.
5. Сычев ДА. Генетические особенности пациента могут влиять на профиль эффективности и безопасности лекарственного препарата. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024; 12 (2): 127–131. Sychev DA. Genetic features of a patient may influence the efficacy and safety profile of a medicinal product. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024; 12 (2): 127–131. (In Russ.). doi: 10.30895/2312-7821-2024-12-2-127-131.
6. Gichkun OE, Shevchenko OP, Kurabekova RM, Mozheiko NP, Shevchenko AO. The RS1800470 Polymorphism of the TGFB1 Gene Is Associated with Myocardial Fibrosis in Heart Transplant Recipients. *Acta Naturae*. 2021; 13 (4): 42–46.
7. Курабекова РМ, Цирульникова ОМ, Гичкун ОЕ, Паукова ИЕ, Олефиренко ГА, Шевченко ОП. Диагностическая эффективность трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF-β1) при подборе индивидуальной дозы такролимуса у детей – реципиентов печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (4): 38–43. Kurabekova RM, Tsiroulnikova OM, Gichkun OE, Pashkova IE, Olefirenko GA, Shevchenko OP. Diagnostic effectiveness of transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) at adjustment of tacrolimus individual dose in pediatric liver recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (4): 38–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-4-38-43>.
8. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2015; 98: 19–24. doi: 10.1002/cpt.113.
9. Yu M, Liu M, Zhang W, Ming Y. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics of Tacrolimus in Kidney Transplantation. *Curr Drug Metab*. 2018; 19 (6): 513–522. doi: 10.2174/1389200219666180129151948.
10. Ghafari S, Dashti-Khavidaki S, Khatami MR, Ghahremani MH, Seyednejad SA, Beh-Pajooch A. Association Between CYP3A5 Genetic Polymorphisms With Tacrolimus Dose Requirement and Allograft Outcomes in Iranian Kidney Transplant Recipients. *Iran J Kidney Dis*. 2019; 13 (6): 414–416.
11. Nguyen TVA, Nguyen HD, Nguyen TLH, Le VT, Nguyen XK, Tran VT et al. Higher Tacrolimus Trough Levels and Time in the Therapeutic Range Are Associated With the Risk of Acute Rejection in the First Month After Renal Transplantation. *BMC Nephrol*. 2023; 24 (1): 131. doi: 10.1186/s12882-023-03188-0.
12. Такролимус. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. Рубрикатор клинических рекомендаций. Минздрав России. Tacrolimus. Clinical guidelines [Electronic resource]. *Clinical guidelines index*. Ministry of Health of the Russian Federation. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/762_1 (дата обращения/ date of access: 13.03.2026).

13. Jouve T, Fonrose X, Noble J, Janbon B, Fiard G, Malvezzi P et al. The TOMATO Study (Tacrolimus Metabolization in Kidney Transplantation): Impact of the Concentration-Dose Ratio on Death-censored Graft Survival. *Transplantation*. 2020; 104 (6): 1263–1271. doi: 10.1097/TP.0000000000002920.
14. Lenain R, Maanaoui M, Hamroun A, Larrue R, Van Der Hauwaert C, Gibier JB et al. Impact of Tacrolimus Daily Dose Limitation in Renal Transplant Recipients Expressing CYP3A5: A Retrospective Study. *J Pers Med*. 2021; 11 (10): 1002. doi: 10.3390/jpm11101002.
15. Chen JS, Li LS, Cheng DR, Ji SM, Sun QQ, Cheng Z et al. Effect of CYP3A5 genotype on renal allograft recipients treated with tacrolimus. *Transplant Proc*. 2009; 41 (5): 1557–1561. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.01.097.
16. Koch I, Weil R, Wolbold R, Brockmoller J, Hustert E, Burk O et al. Interindividual variability and tissue-specificity in the expression of cytochrome P450 3A mRNA. *Drug Metab Dispos*. 2002; 30 (10): 1108–1114. doi: 10.1124/dmd.30.10.1108.
17. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987; 84 (21): 7735–7738. doi: 10.1073/pnas.84.21.7735.
18. Kuypers DR, de Jonge H, Naesens M, Vanrenterghem Y. A prospective, open-label, observational clinical cohort study of the association between delayed renal allograft function, tacrolimus exposure, and CYP3A5 genotype in adult recipients. *Clin Ther*. 2010; 32 (12): 2012–2023. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.11.010.
19. Quteineh L, Verstuyft C, Furlan V, Durrbach A, Letierce A, Ferlicot S et al. Influence of CYP3A5 genetic polymorphism on tacrolimus daily dose requirements and acute rejection in renal graft recipients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008; 103 (6): 546–552. doi: 10.1111/j.1742-7843.2008.00327.x.
20. Marquet P, Anglicheau D, Humeau A, Adrouche S, Saada L, Bisiaux J et al. Tacrolimus dose requirement in de novo adult kidney transplant patients treated with adoport® can be anticipated. *Transpl Int*. 2024; 37: 13495. doi: 10.3389/ti.2024.13495.
21. Iannuzzo G, Cuomo G, Di Lorenzo A, Tripaldella M, Mallardo V, Iaccarino Idelson P et al. Dyslipidemia in Transplant Patients: Which Therapy? *J Clin Med*. 2022; 11 (14): 4080. doi: 10.3390/jcm11144080.

*Статья поступила в редакцию 30.03.2026 г.
The article was submitted to the journal on 30.03.2026*