

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА СҮР3А5 ДЛЯ КОРЕКТИРОВКИ ДОЗЫ ТАКРОЛИМУСА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

© 2019 г. М. Р. Рузбакиева^{1*}, Т. У. Арипова¹, Ф. А. Хаджибаев²,
В. Х. Шарипова², З. Ш. Азизова¹

*E-mail: malika-ruz@hotmail.com

¹Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, Ташкент, Узбекистан;

²Республиканский Специализированный Научный Центр Экстренной
Медицинской Помощи МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Поступила: 11.02.2019. Принята: 22.02.2019

В настоящее время, согласно стандартным протоколам иммуносупрессии после трансплантации органов применяется препарат такролимус. Актуальна проблема развития нежелательных побочных реакций на данный препарат. Фармакогенетическое тестирование на определение генотипа полиморфизма СҮР3А5 G6986A, позволяет осуществлять персонализированный подход к выбору режима дозирования такролимуса может увеличить количество пациентов, у которых концентрация такролимуса будет находиться в пределах терапевтического диапазона и не будет превышать допустимый порог токсичности.

Ключевые слова: такролимус, иммуносупрессия, трансплантация почки

DOI: 10.31857/S102872210006944-3

Адрес: 100060 Ташкент, ул. Я. Гулямова, д. 74, Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, Рузбакиева Малика Руслановна.

Тел./факс: +(99871) 2330855, +998974241258 (моб.).

E-mail: malika-ruz@hotmail.com

Авторы:

Рузбакиева М. Р., к.м.н., с.н.с. Института иммунологии и геномики человека АН РУз, Ташкент, Узбекистан;

Арипова Т. У., д.м.н., академик АН РУз, директор Института иммунологии и геномики человека АН РУз, Ташкент, Узбекистан;

Хаджибаев Ф. А., д.м.н., руководитель отдела хирургии Республиканского Специализированного Научного Центра Экстренной Медицинской Помощи МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан;

Шарипова В. Х., д.м.н, руководитель отдела анестезиологии и реаниматологии Республиканского Специализированного Научного Центра Экстренной Медицинской Помощи МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан;

Азизова З. Ш., м.н.с. Института иммунологии и геномики человека АН РУз, Ташкент, Узбекистан.

На сегодняшний день вся мировая наука и медицина предпочитает основываться на доказательной базе, используя, для лечения пациентов с различными патологиями достижения и результаты ведущих клинических исследований. Эти данные основываются на сопоставле-

нии научных результатов и клинического опыта. Как известно, очевидна проблема развития нежелательных побочных действий и реакций на лекарственные средства у больных и в большинстве случаев, развитие той или иной реакции сугубо индивидуально. Соответственно, возникает вопрос о персонализированном подходе к фармакотерапии и эту проблему способна решить фармакогенетика [1, 2]. Одной из основных задач фармакогенетики является изучение аллельного полиморфизма в определенных генах, отвечающих за индивидуальные особенности фармакокинетических и фармакодинамических характеристик индивидуума. Благодаря современным достижениям фармакогенетики, которая изучает генетически детерминированные различия в ответе организма на применение того или иного лекарственного средства, можно заранее спрогнозировать фармакологический ответ. Это позволяет персонализировано подходить к каждому пациенту и выбирать заранее правильный режим дозирования препарата во избежание нежелательных реакций [1, 2].

Исследования, направленные на изучение таких лекарственных средств как такролимус,

вызывают огромный интерес и имеют большое клиническое значение для врачей-нефрологов, урологов, трансплантологов, иммунологов. Такролимус – препарат иммуносупрессант, который широко применяется при трансплантации органов. Такролимус был выделен в 1984 г в Цукубы, Япония, из культуры *Streptomyces tsukubaensis* [3, 4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в Институте Иммунологии и геномики человека АН РУз. Набор пациентов, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении, проводился в Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи МЗ РУз. Определение концентрации такролимуса проводили на базе НДЦ «De Factum Laboratories». Обследовано 140 человек, узбекской национальности. Из них 74 человека были с диагнозом хронический гломерулонефрит, осложненный ХПН терминальной стадии, до и после трансплантации почки от живого родственного донора. Контрольную группу составили 66 практически здоровых лиц. В группе больных было 22 женщины и 52 мужчины, средний возраст составил $33,80 \pm 1,32$. Среди практически здоровых лиц было 30 мужчин и 36 женщин, средний возраст составил $44,81 \pm 1,2$. Типирование полиморфизма CYP3A5 G6986A проводили при помощи наборов «Лекарственное средство – такролимус, CYP3A5 G6986A» («Генотехнология-Литех», Москва) с использованием метода PCR.

Содержание препарата такролимуса в крови проводили автоматизированным методом на анализаторе Siemens Dimension Xpand, (США) с использованием набора специфических реагентов Tacrolimus (Siemens Health care Diagnostics Inc., США).

Для оценки полученных результатов и проведения статистической обработки данных в данной работе использовался пакет программ Arlequin 2015 (версия 3.5.2.2), Excel 2007, SISA.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью определения характера распределения CYP3A5 A6986G, rs776746, в качестве контрольной группы, нами было обследовано 66 практически здоровых лиц узбекской национальности. Генотип AA по CYP3A5 обнаружен не был, AG встречался у 9,09% ($n = 6$), GG у 90,91% ($n = 60$) обследованных, частота встре-

чаемости А аллели составила 0,045, частота G аллели – 0,955.

Были обследованы 74 пациента с диагнозом хронический гломерулонефрит, осложненный ХПН. В данной группе больных генотип AA обнаружен не был, так же как и в группе популяционного здорового контроля, AG генотип встречался у 35,14% ($n = 26$), GG у 64,86% ($n = 48$) обследованных, частота встречаемости А аллеля составила 17,57% ($n = 26$), частота G аллеля – 82,43% ($n = 122$). При анализе полученных результатов, было выявлено, что в данной выборке больных аллель А являлся достоверно значимым маркером предрасположенности с высоким показателем $OR=4,475$, $\chi^2=11,688$, Wald 95% CI: $0,089 \geq 0,223 \geq 0,562$. В свою очередь маркер G встречался реже в группе больных, по сравнению с практически здоровыми лицами ($OR=0,223$, $\chi^2=11,688$, Wald 95% CI: $1,78 \geq 4,475 \geq 11,252$). Для генотипа GG было характерно распределение подобное аллельному распределению в данной выборке исследуемых лиц. GG генотип встречался чаще в группе здоровых по сравнению с группой пациентов с ХГН ($OR=0,185$, $\chi^2=13,42$, Wald 95% CI: $0,07 \geq 0,185 \geq 0,485$), тогда как генотип GA встречался с наивысшими показателями относительного риска и достоверности в данной группе, что говорит о его предрасполагающем значении ($OR=5,417$, $\chi^2=13,42$, Wald 95% CI: $2,063 \geq 5,417 \geq 14,224$).

Таким образом, в данном исследовании была определена частота встречаемости однонуклеотидного варианта CYP3A5 (A6986G, rs776746) в группе практически здоровых лиц и у пациентов с ХГН узбекской популяции.

Далее нами были проведены исследования у пациентов с ХГН и ТХПН после трансплантации почки от живого родственного донора. Как известно, изофермент цитохрома P-450 3A5 (CYP3A5), может играть существенную роль в метаболизме некоторых лекарственных веществ, в том числе и такролимуса, который входит в обязательный протокол иммуносупрессии у реципиентов после трансплантации почки. Такролимус изначально был разработан как мощный иммуносупрессант, используемый при трансплантации различных органов. Такролимус может применяться перорально или внутривенно. При этом необходим тщательный мониторинг состояния пациента.

Следующим этапом было проведение исследования концентрации такролимуса у реципиентов после трансплантации почки. В дан-

ном исследовании были проанализированы значения концентрации такролимуса в крови, которые выявлялись у реципиентов в течение мониторинга в первые 3–4 месяца после трансплантации. В данном исследовании были выведены средние показатели концентрации для каждого обследуемого пациента и затем выведено одно среднее число из всех полученных показателей. Как видно из диаграммы, у носителей генотипа GG средняя концентрация составила 16,12 нг/мл, в то время как у носителей GA генотипа концентрация была в 2,61 раз ниже и составила 6,16 нг/мл.

Затем были проанализированы значения концентрации такролимуса в крови, которые выявлялись у реципиентов в 1–3 суток после трансплантации почки. В данном исследовании были проанализированы и просчитаны первые показатели концентрации такролимуса, затем выведено одно среднее число из всех показателей. Согласно полученным данным, у носителей генотипа GG средняя концентрация составила 18,45 нг/мл, в то время как у носителей GA генотипа концентрация была в 3,05 раз ниже и составила 6,04 нг/мл. Полученные результаты свидетельствуют о явной зависимости метаболизма такролимуса в зависимости от генотипа CYP3A5 6986. Также следует отметить, что в 30% случаев, у пациентов с генотипом полиморфизма CYP3A5 GG наблюдалось значительное превышение допустимого порога токсичности, т.е. концентрация такролимуса у них значительно превышала 30 нг/мл. Это может стать причиной таких нежелательных явлений, как вазоконстрикция, гипертензия и нефротоксичность.

Эти данные ещё раз свидетельствуют о том, что носители GG генотипа, являются медленными метаболиторами и нуждаются в коррекции режима дозирования.

Безусловно, генотипирование полиморфизма CYP3A5 не заменяет применения терапевтического лекарственного мониторинга, однако применение фармакогенетических тестов и персонализированный подход к выбору режима дозирования такролимуса может увеличить количество пациентов, у которых концентрация такролимуса будет находиться в пределах терапевтического диапазона и не будет превышать допустимый порог токсичности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Середенин С. Б.* Лекции по фармакогенетике // М.: МИА, 2004. – 303 с. [Seredenin S. B. Lectures on pharmacogenetics // М.: MIA, 2004. – 303 p.]
2. *Сычев Д. А., Игнатъев И. В., Раменская Г. В., Кукес В. Г.* Клиническая фармакогенетика / Под ред. В. Г. Кукеса, Н. П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. – 248 с. [Sychev D. A., Ignatyev I. V., Ramenskaya G. V., Kukes V. G. A clinical pharmacogenetics / Under the editorship of V. G. Kukes, N. P. Borchkov. – М.: GEOTAR-MEDIA, 2007. – 248 p.]
3. *Diasio R. B., Beavers T. L., Carpenter J. T.* Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase: biochemical basis for familial pyrimidinemia and severe 5-fluorouracil-induced toxicity // J. Clin. Invest. – 1988. – Vol. 81. – P. 47–51.
4. *Lemoine A., Daniel A., Dennison A., Kiffel L., Lydiane P., Valérie F., Thierry B., Gilles F., Brigitte D., Patrick M., Henri B., Philippe B.* FK 506 renal toxicity and lack of detectable cytochrome P-450 3A in the liver graft of a patient undergoing liver transplantation // Hepatology. – 1994. – Vol. 20. – P. 1472–1477.

**APPLICATION OF GENOTYPING CYP3A5 POLYMORPHISM
FOR CORRECTING DOSE OF TACROLIMUS IN KIDNEY
TRANSPLANTATION**

© 2019 **M. R. Ruzibakiyeva^{1*}, T. U. Aripova¹, F. A. Hadzhibayev²,
V. Kh. Sharipov², Z. Sh. Azizova¹**

**E-mail: malika-ruz@hotmail.com*

¹*Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of Uzbekistan,
Tashkent, Uzbekistan;*

²*Republican Specialized Scientific Center for Emergency Medical Aid of the Ministry
of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan*

Received: 11.02.2019. **Accepted:** 22.02.2019

Currently, according to standard immunosuppression protocols after organ transplantation, tacrolimus is used as a part of immunosuppressive therapy. Along with obtaining the desired immunosuppressive effect, the problem of the development of unwanted adverse reactions to this drug is highly relevant. Pharmacogenetic testing of genotyping of the polymorphism of CYP3A5 G6986A, allows a personalized approach to the selection of the dosing regimen of tacrolimus, may increase the number of patients in whom the concentration of tacrolimus will be within the therapeutic range and will not exceed the acceptable toxicity level.

Key words: tacrolimus, immunosuppression, kidney transplantation

Authors:

Ruzibakiyeva M. R., ✉ PhD, Senior Researcher Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan. **E-mail:** malika-ruz@hotmail.com;

Aripova T. U., MD, Academician of the Academy of Sciences of Uzbekistan, Director of the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan;

Hadzhibayev F. A., D.M.S., Head of Surgery Department of the Republican Specialized Scientific Center for Emergency Medical Aid of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan;

Sharipova V. Kh., MD, Head of the Department of Anaesthesiology and Reanematology of the Republican Specialized Scientific Center for Emergency Medical Aid of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan;

Azizova Z. Sh., junior researcher Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.