



Зыблев С.Л.¹✉, Мартинков В.Н.¹, Силин А.Е.¹, Зыблева С.В.¹, Кабешев Б.О.¹, Князюк А.С.²

¹ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Особенности фармакогенетики ингибиторов кальциневрина (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: С.Л. Зыблев, В.Н. Мартинков, А.Е. Силин, С.В. Зыблева – обзор публикаций по теме, написание статьи, концепция и структура статьи, утверждение статьи для публикации; Б.О. Кабешев, А.С. Князюк – анализ публикаций, обсуждение содержания статьи, редактирование статьи.

Подана: 06.01.2023

Принята: 12.02.2023

Контакты: s.zyblev@yandex.by

Резюме

Иммуносупрессивная терапия после пересадки солидного органа на основе иммунодепрессантов используется с целью предотвращения отторжения трансплантата. Однако иммунодепрессанты представляют собой лекарственные средства с узким терапевтическим окном, что может привести к токсическому влиянию или же отторжению донорского органа. Клиницисты пытаются найти баланс между назначением достаточного количества лекарственного вещества для получения желаемого клинического эффекта и минимизацией его системной токсичности. Ряд исследований показал, что более высокие дозы такролимуса необходимы для пациентов, несущих аллель CYP3A5*1, а корреляция между наличием аллеля CYP3A5*1 и более низкими уровнями C_0 такролимуса и C_0/D указывает на то, что предварительная фармакогенетическая оценка может быть полезна для назначения наиболее подходящей дозы лекарственного средства в соответствии с генетическим профилем пациента. В работах показано, что наличие аллеля CYP3A5*1 и/или CYP3A4*1B связано с более высокой дозой циклоспорина и более низкими уровнями C_0 и отношения C_0/D . Вместе с этим наличие генотипов ABCB1 2677 T/T и ABCB1 3435 T/T, а также гаплотипа ABCB1 1236TT-2677TT-3435TT связано с более высоким уровнем циклоспорина, предполагая, что предварительная фармакогенетическая оценка может быть полезна для целенаправленного лечения пациентов после трансплантации. Таким образом, генетическая оценка реципиентов почечного трансплантата может быть полезна для назначения лечения с целью повышения эффективности терапии и минимизации токсического воздействия иммуносупрессивных лекарственных средств.

Ключевые слова: трансплантация почки, такролимус, циклоспорин, ингибиторы кальциневрина, генетический полиморфизм

Zyblev S.¹✉, Martinkov V.¹, Silin A.¹, Zybleva S.¹, Kabeshev B.¹, Knyazyuk A.²

¹ Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Features of the Pharmacogenetics of Calcineurin Inhibitors (Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: S. Zyblev, V. Martinkov, A. Silin, S. Zybleva – review of related publications, writing the article, the concept and structure of the article, approval of the article for publication; B. Kabeshev, A. Knyazyuk – analysis of publications, discussion of the article content, article editing.

Submitted: 06.01.2023

Accepted: 12.02.2023

Contacts: s.zyblev@yandex.by

Abstract

Immunosuppressive therapy based on immunosuppressants after solid organ transplantation is used to prevent transplant rejection. However, immunosuppressants are drugs with a narrow therapeutic index, which can lead to toxic effects or rejection of the donor organ. Clinicians attempt to find a balance between prescribing enough of the drug to achieve the desired clinical effect and minimizing its systemic toxicity. A number of studies have shown that higher doses of tacrolimus are needed for patients carrying the CYP3A5*1 allele, and the correlation between the presence of the CYP3A5*1 allele and lower levels of tacrolimus C0 and C0/D indicates that a preliminary pharmacogenetic assessment may be useful to prescribe the most appropriate dose of the drug according to the genetic profile of the patient. Studies have shown that the presence of the CYP3A5*1 and/or CYP3A4*1B allele is associated with a higher dose of cyclosporine and lower levels of C0 and C0/D ratio. At the same time, the presence of the ABCB1 2677 T/T and ABCB1 3435 T/T genotypes, as well as the ABCB1 1236TT-2677TT-3435TT haplotype, is associated with higher levels of cyclosporine, suggesting that a preliminary pharmacogenetic assessment may be useful for targeted treatment of patients after transplantation. Thus, genetic evaluation of kidney transplant recipients may be useful for prescribing treatment in order to improve the effectiveness of therapy and minimizing the toxic effects of immunosuppressive drugs.

Keywords: kidney transplantation, tacrolimus, cyclosporine, calcineurin inhibitors, genetic polymorphism

■ ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация донорского органа является лучшим методом лечения терминальной стадии органной недостаточности. Последующая иммуносупрессивная терапия на основе иммунодепрессантов обычно используется с целью предотвращения отторжения трансплантата. Однако иммунодепрессанты представляют собой лекарственные средства с узким терапевтическим окном, а большая вариабельность

их фармакокинетики и фармакодинамики может привести к токсическому влиянию или же отторжению донорского органа [1]. С этой целью многие клиницисты пытаются найти баланс между назначением достаточного количества лекарственного вещества для получения желаемого клинического эффекта и минимизацией его системной токсичности [2].

Среди иммунодепрессантов, относящихся к ингибиторам кальциневрина, при трансплантации органов наиболее часто применяются такролимус и циклоспорин [3].

Такролимус представляет собой иммунодепрессант, принадлежащий к классу ингибиторов кальциневрина, доступен в двух формах: с немедленным высвобождением, принимается два раза в день, и с пролонгированным высвобождением для однократного приема. В крови основным резервуаром для такролимуса являются эритроциты, но процентное содержание лекарственного средства, связанного с ними, широко варьирует, что зависит от уровня гематокрита, а также способности эритроцитов связывать лекарственное средство [4]. Метаболизация ТАС происходит в основном в печени и стенке кишечника за счет CYP3A4 и CYP3A5 с минимальным вкладом CYP3A7.

Циклоспорин представляет собой липофильный циклический пептид, образованный 11 аминокислотами и вместе с такролимусом относится к классу ингибиторов кальциневрина. Циклоспорин метаболизируется в печени в основном с помощью CYP3A4 и в меньшей степени с помощью CYP3A5. В литературе описано более 30 метаболитов циклоспорина, при этом более 90% этих метаболитов выводятся с желчью.

Индивидуальная вариабельность, наблюдаемая у реципиентов трансплантатов, получавших лечение иммуносупрессивными лекарственными средствами, может быть обусловлена множеством факторов, таких как возраст, масса тела, гематокрит, функциональная активность гепатоцитов и нефронов, взаимодействие с другими лекарственными средствами, сопутствующая патология и полиморфизмы в генах, отвечающих за метаболизм этих лекарственных средств [5].

Наиболее важным классом ферментов, участвующих в метаболизме иммуносупрессивных лекарственных средств, является подсемейство CYP3A. У человека существует четыре различных изофермента CYP3A: CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 и CYP3A43 [6]. Генетические полиморфизмы изоферментов CYP3A4 и CYP3A5 составляют значительную часть индивидуальной вариабельности, наблюдаемой у пациентов. Что касается CYP3A5, то наиболее изучен однонуклеотидный полиморфизм в положении 6986 (6986A>G). Носители хотя бы одной копии нуклеотида А имеют аллель *1 и считаются экспрессирующими CYP3A5, в то время как гомозиготы G/G имеют аллель *3/*3 и считаются неэкспрессирующими [7]. Следовательно, экспрессирующие CYP3A5 могут иметь более высокую способность метаболизировать лекарственные средства [8].

Что касается CYP3A4, то основной полиморфизм, участвующий в метаболизме иммуносупрессивных лекарственных средств, встречается в положении 392 и представляет собой замену A>G, продуцирующую вариантный аллель (CYP3A4*1B) с повышенной ферментативной активностью [9]. В том же гене другим важным полиморфизмом является замена C>T в положении 15389, называемая CYP3A4*22, которая приводит к низкой экспрессии мРНК CYP3A4 в печени и снижению активности CYP3A4 [10].

Другим классом ферментов, участвующих в изменчивости метаболизма лекарственных средств, является микросомальный переносчик электронов цитохром P450 оксидоредуктаза, который, как было замечено, влияет на активность CYP3A. Человеческая цитохром P450 оксидоредуктаза является высоко полиморфным, и замена 1508C>T в гене приводит к усилению метаболизма в экспрессоре CYP3A5 [11].

Однако меж- и внутриапациентная вариабельность не может быть полностью объяснена полиморфизмом генов, кодирующих эти два класса ферментов, и, следовательно, должны быть задействованы другие гены. Так, гликопротеин (P-гликопротеин), принадлежащий к семейству мембранных переносчиков, кодируется геном множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1), который является очень полиморфным, содержащим около 100 однонуклеотидных полиморфизмов, среди которых C3435T, G2677T/A и C1236T являются наиболее важными для фармакокинетики иммуносупрессивных лекарственных средств [12]. Другим транспортером, участвующим в фармакокинетике иммуносупрессоров, является белок 2, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2), кодируемый геном ABCC2. В частности, замена 24C>T, 1249G>A, 3972T>C (rs717620, rs2273697, rs3740066) часто связана с изменением уровня иммуносупрессивных лекарственных средств в крови [13]. Более того, большая часть фармакокинетики иммуносупрессивных лекарственных средств определяется полиморфизмом полипептидных белков – переносчиков органических анионов OATP1B1 и OATP1B3, кодируемых генами SLCO1B1 и SLCO1B3 соответственно. Они действуют как бесклеточные входные ворота на апикальной стороне гепатоцитов, важные для элиминации посредством печеночного метаболизма и экскреции с желчью [14].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить литературу о влиянии нескольких полиморфизмов в генах, участвующих в метаболизме иммуносупрессивных лекарственных средств, на уровни лекарственных веществ.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В контексте иммуносупрессивной терапии после трансплантации солидных органов в нескольких исследованиях изучалась роль однонуклеотидных полиморфизмов в цитохромах. В частности, на фармакокинетику такролимуса главным образом влияют полиморфизмы генов CYP3A4 и CYP3A5. В связи с этим Cheung et al. обнаружили, что людям, экспрессирующим CYP3A5, требовалась более высокая доза такролимуса по сравнению с неэкспрессирующими пациентами [15]. С другой стороны, Thervet et al. сообщили о более низкой дозе у носителей CYP3A*3/*3, Yildirim E. и его коллеги обнаружили, что концентрация такролимуса с поправкой на дозу была статистически выше у *3/*3 генотипа 3 и через 6 месяцев после трансплантации ($p<0,05$) [16, 17]. Более того, китайское исследование популяции реципиентов почечного трансплантата показало гораздо более низкий C_0 у экспрессирующих CYP3A5, чем у неэкспрессирующих ($p<0,01$), однако существенных различий через 3 и 6 месяцев после трансплантации обнаружено не было [18]. Кроме того, целевая C_0 , равная 4–8 нг/мл, была достигнута в меньшей степени среди экспрессирующих по сравнению с неэкспрессирующими, а у не экспрессирующих CYP3A5 наблюдалась более высокая C_0 , превышающая 8 нг/мл, через 3 месяца после трансплантации [19].

Кроме того, во многих работах оценивали отношение концентрации к дозе (C_0/D), показывая, что оно было ниже у носителей CYP3A5*1 [20]. Более того, Zhao W. и его коллеги обнаружили, что нормированный по весу клиренс был ниже у пациентов с генотипом CYP3A5*3/*3 по сравнению с пациентами, которые были носителями CYP3A5*1/*3 [21].

В исследовании Lloberas et al. 272 реципиента почечного трансплантата были разделены на слабых метаболизаторов (СМ, CYP3A4*22+CYP3A5*3/*3), промежуточных метаболизаторов (ПМ, CYP3A4*1/*1+CYP3A5*3/*3 или CYP3A4*22+CYP3A5*1) и активных метаболизаторов (АМ, CYP3A4*1/*1+CYP3A5*1). В результате выявлено, что C_0 с поправкой на дозу был на 88% ниже у АМ, чем у ПМ, и на 26% выше у СМ. Более того, супратерапевтический уровень такролимуса ($C_0 > 15$ нг/мл) значительно чаще встречался у ПМ, чем у АМ, через 5–7 дней после трансплантации ($p=0,01$), около 30% АМ имели субтерапевтический уровень ($C_0 < 5$ нг/мл) через 5–7 дней после трансплантации ($p=0,001$) [22].

В исследовании Yanik et al. показано, что среди детей – реципиентов почечного трансплантата, экспрессирующих CYP3A5, требовалось значительно больше времени для достижения терапевтической концентрации такролимуса по сравнению с неэкспрессирующими реципиентами [23].

Кроме того, ретроспективное исследование реципиентов почечного трансплантата показало, что среди не экспрессирующих CYP3A5 лиц у 63,3% реципиентов наблюдалась чрезмерная ($12 < C_0 < 20$ нг/мл) и у 20,8% токсическая концентрация такролимуса ($C_0 \geq 20$ нг/мл). После того, как для генотипов CYP3A5*3/*3, CYP3A5*1/*3 и CYP3A5*1/*1 были выбраны новые стартовые дозы такролимуса равные 0,1, 0,2 и 0,30 мг/кг/сут соответственно, авторы обнаружили, что чрезмерная концентрация такролимуса была снижена в группе CYP3A5*3/*3 ($p=0,038$), и ни у одного из гетерозиготных пациентов не было обнаружено токсического уровня такролимуса C_0 [24].

Таким образом, ряд исследований показал, что более высокие дозы такролимуса необходимы для пациентов, несущих аллель CYP3A5*1, а корреляция между наличием аллеля CYP3A5*1 и более низкими уровнями C_0 такролимуса и C_0/D указывают на то, что предварительная фармакогенетическая оценка может быть полезна для назначения наиболее подходящей дозы лекарственного средства в соответствии с генетическим профилем пациента.

Циклоспорин является одним из наиболее часто используемых иммунодепрессантов в трансплантологии. Циклоспорин в основном зависит от полиморфизма в генах CYP3A4, CYP3A5 и MDR1. В исследовании Żochowska et al. показано, что пациентам с хотя бы одним функциональным аллелем CYP3A5*1 или CYP3A4*1B требуются значительно большие дозы циклоспорина для достижения целевых уровней препарата, чем пациентам с аллелем CYP3A5*3 или CYP3A4*1 ($p < 0,218$) [25]. Кроме того, в своих работах Meng X.G. и Qiu с соавт. показали, что C_0 и C_0/D циклоспорина были значительно выше у пациентов-носителей генотипа CYP3A5*3/*3, чем у пациентов – носителей генотипов A/A или G/A [26, 27].

Более того, Kotowski et al. в популяции польских пациентов с трансплантацией почки обнаружили, что носители CYP3A4*1/*1 получали более низкую среднюю дозу циклоспорина и имели более высокую концентрацию лекарственного средства в крови по сравнению с CYP3A4*1/*1B. Вместе с тем авторы наблюдали, что носители

генотипа C/C MDR1 3435 получали более низкие дозы циклоспорина по сравнению с пациентами с генотипами C/T и T/T [28].

В работе Zhang Y. с соавт. продемонстрировали, что у реципиентов почечного трансплантата, носителей ABCB1 2677 T/T, была значительно более высокая скорректированная по дозе минимальная концентрация циклоспорина (C_0), чем у носителей G/G и G/T ($p=0,001$), в раннем посттрансплантационном периоде. Авторы также обнаружили значительно более высокий уровень циклоспорина C_0 у носителей ABCB1 3435 T/T по сравнению с носителями C/C и C/T ($p=0,002$). Кроме того, у пациентов с гаплотипом ABCB1 1236TT-2677TT-3435TT наблюдалось достоверно более высокое отношение C_0/D циклоспорина по сравнению с пациентами с другими генотипами ($p=0,001$) [29].

В исследованиях Hu Y.F. с соавт. продемонстрировали, что медиана C_0 циклоспорина с поправкой на дозу у носителей CYP3A5*1/*1 была ниже, чем у носителей CYP3A5*1/*3 и CYP3A5*3/*3, в ранний период после трансплантации. Кроме того, пациенты, гомозиготные по MDR1 C3435T дикого типа, имели значительно более низкий уровень C_0 с поправкой на дозу, чем гетерозиготы [30]. А в своих работах Yates C.R. с соавт. обнаружили, что пациенты по крайней мере с одним аллелем 3435T имели значительно более высокий пероральный клиренс цистатина, чем гомозиготные реципиенты дикого типа [31].

Таким образом, в работах показано, что наличие аллеля CYP3A5*1 и/или CYP3A4*1B связано с более высокой дозой циклоспорина и более низкими уровнями C_0 и отношения C_0/D . Вместе с этим наличие генотипов ABCB1 2677 T/T и ABCB1 3435 T/T, а также гаплотипа ABCB1 1236TT-2677TT-3435TT связано с более высоким уровнем циклоспорина, предполагая, что предварительная фармакогенетическая оценка может быть полезна для целенаправленного лечения пациентов после трансплантации.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

С момента введения циклоспорина в 1983 г. и такролимуса в 1989 г. для иммуносупрессивной терапии у пациентов, перенесших трансплантацию, был достигнут значительный прогресс с точки зрения выживаемости трансплантата [32]. Тем не менее использование данных иммуносупрессивных лекарственных средств усугубляется важной фармакокинетической и фармакодинамической изменчивостью у пациентов с трансплантацией. В частности, была указана фундаментальная роль полиморфизмов в генах, кодирующих ферменты и транспортеры, ответственные за метаболизм циклоспорина и такролимуса. На основании того, что показатели выживаемости как почечных трансплантатов, так и реципиентов после трансплантации увеличиваются при достижении стабильных значений минимального уровня ингибиторов кальциневрина, важно учитывать как можно больше факторов при выборе терапевтического режима, включая генетические факторы. В этой работе мы рассмотрели исследования генетических полиморфизмов, связанных с вариабельностью фармакокинетики и фармакодинамики у реципиентов почечного трансплантата.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительное проведение тестирования полиморфных вариантов генов, ассоциированных с метаболизацией такролимуса или циклоспорина у реципиентов

почечного трансплантата, полезно для назначения оптимальных доз ингибиторов кальциневрина после пересадки почки с целью повышения эффективности терапии и минимизации токсического воздействия. Тем не менее необходимо изучить взаимосвязь генетических полиморфизмов с фармакокинетикой этих лекарственных средств, с клиническим течением заболевания и результатами лечения пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Taddeo A, Prim D, Bojescu ED, Segura JM, Pfeifer ME. Point-of-Care Therapeutic Drug Monitoring for Precision Dosing of Immunosuppressive Drugs. *J Appl Lab Med*. 2020;5(4):738–761. doi: 10.1093/jalm/jfaa067.
2. Andrews LM, Li Y, De Winter BCM, et al. Pharmacokinetic considerations related to therapeutic drug monitoring of tacrolimus in kidney transplant patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(12):1225–1236. doi: 10.1080/17425255.2017.1395413.
3. Catić-Đorđević A, Cvetković T, Stefanović N, Veličković-Radovanović R. Current Biochemical Monitoring and Risk Management of Immunosuppressive Therapy after Transplantation. *J Med Biochem*. 2017;36(1):1–7. Published 2017 Jan 25. doi: 10.1515/jomb-2016-0029.
4. Urzi Brancati V, Scarpignato C, Minutoli L, Pallio G. Use of Pharmacogenetics to Optimize Immunosuppressant Therapy in Kidney-Transplanted Patients. *Biomedicines*. 2022;10(8):1798. Published 2022 Jul 26. doi: 10.3390/biomedicines10081798.
5. Peng W, Lin Y, Zhang H, Meng K. Effect of ABCB1 3435C>T Genetic Polymorphism on Pharmacokinetic Variables of Tacrolimus in Adult Renal Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther*. 2020;42(10):2049–2065. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.07.016.
6. Barry A, Levine M. A systematic review of the effect of CYP3A5 genotype on the apparent oral clearance of tacrolimus in renal transplant recipients. *Ther Drug Monit*. 2010;32(6):708–714. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181f3c063.
7. Jacobson P.A., Oetting W.S., Brearley A.M., Leduc R., Guan W., Schladt D., Matas A.J., Lamba V., Julian B.A., Mannon R.B., et al. Novel polymorphisms associated with tacrolimus trough concentrations: Results from a multicenter kidney transplant consortium. *Transplantation*. 2011;91:300–308. doi: 10.1097/TP.0b013e318200e991.
8. Pallio G, Irrera N., Bitto A., Mannino F., Minutoli L., Rottura M., Pallio S., Altavilla D., Alibrandi A., Marciano M.C., Righi M., Mannucci C., Arcoraci V., Squadrito F. Failure of Achieving Tacrolimus Target Blood Concentration Might Be Avoided by a Wide Genotyping of Transplanted Patients: Evidence from a Retrospective Study. *Journal of personalized medicine*, 2020;10(2), 47. <https://doi.org/10.3390/jpm10020047>.
9. Shi W.L., Tang H.L., Zhai S.D. Effects of the CYP3A4*1B Genetic Polymorphism on the Pharmacokinetics of Tacrolimus in Adult Renal Transplant Recipients: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10:e0127995. doi: 10.1371/journal.pone.0127995.
10. Okubo M, Murayama N, Shimizu M, Shimada T, Guengerich FP, Yamazaki H. CYP3A4 intron 6 C>T polymorphism (CYP3A4*22) is associated with reduced CYP3A4 protein level and function in human liver microsomes. *J Toxicol Sci*. 2013;38(3):349–354. doi: 10.2131/jts.38.349.
11. De Jonge H, Metalidis C, Naesens M, Lambrechts D, Kuypers DR. The P450 oxidoreductase *28 SNP is associated with low initial tacrolimus exposure and increased dose requirements in CYP3A5-expressing renal recipients. *Pharmacogenomics*. 2011;12(9):1281–1291. doi: 10.2217/pgs.11.77.
12. Kravljaca M, Perovic V, Pravica V, et al. The importance of MDR1 gene polymorphisms for tacrolimus dosage. *Eur J Pharm Sci*. 2016;83:109–113. doi: 10.1016/j.ejps.2015.12.020.
13. Tron C., Lemaître F., Verstuyft C., Petitcollin A., Verdier M.C., Bellissant E. Pharmacogenetics of Membrane Transporters of Tacrolimus in Solid Organ Transplantation. *Clin. Pharm*. 2019;58:593–613. doi: 10.1007/s40262-018-0717-7.
14. Kallikokoski A., Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br. J. Pharmacol*. 2009;158:693–705. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00430.x.
15. Cheung C.Y., Chan K.M., Wong Y.T., Chak W.L., Bekers O., van Hooff J.P. Impact of CYP3A5 Genetic Polymorphism on Inpatient Variability of Tacrolimus Exposure in Chinese Kidney Transplant Recipients. *Transplant. Proc*. 2019;51:1754–1757. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.04.019.
16. Thervet E., Anglicheau D., King B., Schlageter M.H., Cassinat B., Beaune P., Legendre C., Daly A.K. Impact of cytochrome p450 3A5 genetic polymorphism on tacrolimus doses and concentration-to-dose ratio in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003;76:1233–1235. doi: 10.1097/01.TP.0000090753.99170.89.
17. Yildirim E., Şahin G., Kaltuş Z., Çolak E. Effect of CYP3A5 and ABCB1 Gene Polymorphisms on Tacrolimus Blood Concentration in Renal Transplant Recipients. *Clin. Lab*. 2019;65:11. doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190343.
18. Chen P., Li J., Deng R., Fu Q., Chen J., Huang M., Chen X., Wang C. Dynamic effects of CYP3A5 polymorphism on dose requirement and trough concentration of tacrolimus in renal transplant recipients. *J. Clin. Pharm. Ther*. 2017;42:93–97. doi: 10.1111/jcpt.12480.
19. Hesselink D.A., van Schaik R.H., van Agteren M., de Fijter J.W., Hartmann A., Zeier M., Budde K., Kuypers D.R., Pisarski P., Le Meur Y., et al. CYP3A5 genotype is not associated with a higher risk of acute rejection in tacrolimus-treated renal transplant recipients. *Pharm. Genom*. 2008;18:339–348. doi: 10.1097/FPC.0b013e3182f75f88.
20. Wang P., Zhang Q., Tian X., Yang J., Zhang X. Tacrolimus Starting Dose Prediction Based on Genetic Polymorphisms and Clinical Factors in Chinese Renal Transplant Recipients. *Genet. Test. Mol. Biomark*. 2020;24:665–673. doi: 10.1089/gtmb.2020.0077.
21. Zhao W., Fakhoury M., Baudouin V., Storme T., Maisin A., Deschênes G., Jacqz-Aigrain E. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of once daily prolonged-release formulation of tacrolimus in paediatric and adolescent kidney transplant recipients. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2013;69:189–195. doi: 10.1007/s00228-012-1330-6.
22. Lloberas N., Elens L., Llaudó I., Padullés A., van Gelder T., Hesselink D.A., Colom H., Andreu F., Torras J., Bestard O., et al. The combination of CYP3A4*22 and CYP3A5*3 single-nucleotide polymorphisms determines tacrolimus dose requirement after kidney transplantation. *Pharm. Genom*. 2017;27:313–322. doi: 10.1097/FPC.0000000000000296.
23. Yanik M.V., Seifert M.E., Locke J.E., Hauptfeld-Dolejsk V., Crowley M.R., Cutter G.R., Mannon R.B., Feig D.I., Limdi N.A. CYP3A5 genotype affects time to therapeutic tacrolimus level in paediatric kidney transplant recipients. *Pediatr. Transplant*. 2019;23:e13494. doi: 10.1111/ptr.13494.
24. Tamashiro E.Y., Felipe C.R., Genvigir F., Rodrigues A.C., Campos A.B., Hirata R., Tedesco-Silva H., Medina-Pestana J.O. Influence of CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms on tacrolimus and sirolimus exposure in stable kidney transplant recipients. *Drug Metab. Pers. Ther*. 2017;32:89–95. doi: 10.1515/dmpt-2016-0036.

25. Zochowska D., Wyzgał J., Pączek L. Impact of CYP3A4*1B and CYP3A5*3 polymorphisms on the pharmacokinetics of cyclosporine and sirolimus in renal transplant recipients. *Ann. Transplant.* 2012;17:36–44.
26. Meng X.G., Guo C.X., Feng G.Q., Zhao Y.C., Zhou B.T., Han J.L., Chen X., Shi Y., Shi H.Y., Yin J.Y., et al. Association of CYP3A polymorphisms with the pharmacokinetics of cyclosporine A in early post renal transplant recipients in China. *Acta Pharmacol. Sin.* 2012;33:1563–1570. doi: 10.1038/aps.2012.136.
27. Qiu X.Y., Jiao Z., Zhang M., Zhong L.J., Liang H.Q., Ma C.L., Zhang L., Zhong M.K. Association of MDR1, CYP3A4*18B, and CYP3A5*3 polymorphisms with cyclosporine pharmacokinetics in Chinese renal transplant recipients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008;64:1069–1084. doi: 10.1007/s00228-008-0520-8.
28. Kotowski M.J., Bogacz A., Bartkowiak-Wieczorek J. Effect of Multidrug-Resistant 1 (MDR1) and CYP3A4*1B Polymorphisms on Cyclosporine-Based Immunosuppressive Therapy in Renal Transplant Patients. *Ann. Transplant.* 2019;24:108–114. doi: 10.12659/AOT.914683.
29. Zhang Y., Li J.L., Fu Q., Wang X.D., Liu L.S., Wang C.X., Xie W., Chen Z.J., Shu W.Y., Huang M. Associations of ABCB1, NFKB1, CYP3A, and NR112 polymorphisms with cyclosporine trough concentrations in Chinese renal transplant recipients. *Acta Pharmacol. Sin.* 2013;34:555–560. doi: 10.1038/aps.2012.200.
30. Hu Y.F., Qiu W., Liu Z.Q., Zhu L.J., Liu Z.Q., Tu J.H., Wang D., Li Z., He J., Zhong G.P., et al. Effects of genetic polymorphisms of CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 on cyclosporine pharmacokinetics after renal transplantation. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006;33:1093–1098. doi: 10.1111/j.1440-1681.2006.04492.x.
31. Yates C.R., Zhang W., Song P., Li S., Gaber A.O., Kotb M., Honaker M.R., Alloway R.R., Meibohm B. The effect of CYP3A5 and MDR1 polymorphic expression on cyclosporine oral disposition in renal transplant patients. *J. Clin. Pharmacol.* 2003;43:555–564. doi: 10.1177/0091270003253617.
32. Azarfar A., Ravanshad Y., Mehrad-Majd H., Esmaeili M., Aval S.B., Emadzadeh M., Salehi M., Moradi A., Golsorkhi M., Khazaei M.R. Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and meta-analysis. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2018;29:1376–1385. doi: 10.4103/1319-2442.248292.