Механизмы резистентности к иммуносупрессивной терапии у пациентов с нефротическим синдромом

С.Л. Морозов, В.В. Длин, А.Р. Садыков, А.С. Воронкова, В.С. Сухоруков

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Mechanisms of resistance to immunosuppressive therapy in patients with nephrotic syndrome

S.L. Morozov, V.V. Dlin, A.R. Sadykov, A.S. Voronkova, V.S. Sukhorukov

Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University

Приводится современный взгляд на механизмы резистентности к иммуносупрессивной терапии у пациентов с нефротическим синдромом. Актуальность проблемы обусловлена тем, что в большинстве случаев молекулярная основа стероидрезистентного нефротического синдрома неизвестна. Это вызвало необходимость изучения фармакокинетических, динамических и генетических аспектов иммуносупрессивных препаратов, используемых для лечения нефротического синдрома. Рассматриваются механизмы и причины возникновения резистентности к основным применяемым иммуносупресивным препаратам. Обсуждается возможность генотипирования пациентов с нефротическим синдромом до начала лечения, что в перспективе позволит учитывать генотипические особенности больных для назначения оптимальных персонализированных схем иммуносупрессивной терапии.

***Ключевые слова**: дети, молекулярная нефропатология, нефротический синдром, почки, ДНК, РНК, секвенирование NGS, персонализированная терапия, такролимус, циклоспорин, преднизолон.*

***Для цитирования:** Морозов С.Л., Длин В.В., Садыков А.Р., Воронкова А.С., Сухоруков В.С. Механизмы резистентности к иммуносупрессивной терапии у пациентов с нефротическим синдромом. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(4): 19–24. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–4–19–24*

The present article provides a modern look at the main mechanisms of resistance to immunosuppressive therapy in patients with nephrotic syndrome. The urgency of the problem is because, in most cases, the molecular basis of steroid-resistant nephrotic syndrome is not known, which has now led to the study of the pharmacokinetic, dynamic and genetic aspects of immunosuppressive drugs used to treat nephrotic syndrome, as well as the possibility of genotyping before treatment. The article deals with mechanisms and causes of resistance to the main immunosuppressive drugs used to treat nephrotic syndrome, which fully reflects the need for further study of pharamcogenomics and pharmacokinetics of this disease. We also consider the possibility of genotyping before treatment, which in the long term will allow us to take into account the patient's genotypic characteristics for the purpose of prescribing optimal regimens for immunosuppressive therapy and for carrying out a personalized therapy for nephrotic syndrome.

***Key words:** children, molecular nephropathology, nephrotic syndrome, kidneys, DNA, RNA, next-generation sequencing, personalized therapy, tacrolimus, cyclosporine, prednisolone.*

***For citation:** Morozov S.L., Dlin V.V., Sadykov A.R., Voronkova A.S., Sukhorukov V.S. Mechanisms of resistance to immunosuppressive therapy in patients with nephrotic syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(4): 19–24 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–4–19–24*

Нефротический синдром представляет собой клинический симптомокомплекс, характеризующийся массивной протеинурией, гипоальбуминемией, отеками и гиперлипидемией. Основу лечения нефротического синдрома на протяжении 50 лет составляет глюкокортикоидная терапия, однако более чем у 20% пациентов развивается резистентность или зависимость к стандартной терапии стероидами. Большинство таких пациентов страдают фокально-сегментарным гломерулосклерозом, который служит одной из ведущих причин развития терминальной почечной недостаточности [1].

Наряду со стероидной терапией, в последние десятилетия широкое распространение получили такие препараты, как циклоспорин, такролимус, мофетила микофенолат, которые стали своеобразным «краеугольным камнем» иммуносупрессивной терапии не только стероидрезистентного и стероидзависимого нефротического синдрома. Кроме того, эти лекарственные средства широко используются в транс-

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., научн. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., зав. отделом наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева orcid.org/0000-0002-3050-7748

Садыков Арсений Русланович — научн. сотр. лаборатории общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Воронкова Анастасия Сергеевна — ординатор ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. лабораторией общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева orcid.org/0000-0002-0552-6939

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

плантологии, что позволило в значительной степени повысить выживаемость пациентов [2].

В большинстве случаев молекулярная основа стероидрезистентного нефротического синдрома остается неизвестной, что в настоящее время обусловило интенсивное изучение фармакокинетических, динамических и генетических аспектов иммуносупрессивных препаратов, используемых для лечения нефротического синдрома. Рассматривается возможность генотипирования до начала лечения [1]. Подобный подход со временем позволит минимизировать возникновение таких нежелательных явлений, как нефротоксичность, гепатотоксичность и др., что в конечном счете позволит разработать схемы персонализированной терапии.

Роль и структура глюкокортикоидных рецепторов. Рецепторы к глюкокортикоидам принадлежат к надсемейству ядерных рецепторов и в значительной степени представлены в подоцитах. Ген *GCCR*, кодирующий рецепторы глюкокортикоидов, находится на хромосоме 5, в регионе 5q31-32 и включает в себя 10 экзонов [3], среди которых экзоны 2–9 кодируют белок, а экзон 1, наряду с 5'-нетранслируемой областью, играет важную роль в специфической экспрессии гена *GCCR* [3, 4]. В настоящее время хорошо известно, что разные варианты сплайсинга и модификаций приводят к образованию различных полипептидов, в связи с чем глюкокортикоидный рецептор NR3C1 имеет несколько изоформ, таких как GRα, GRβ, GRγ, GRA и *GRP*, из которых две последние, как полагают, связаны со стероидрезистентностью [5, 6].

Каждая из изоформ рецепторов глюкокортикоидов несет определенную функцию и может оказывать влияние на чувствительность к стероидной терапии. Так, мРНК рецепторов глюкокортикоидов имеет восемь сайтов инициации трансляции, вследствие чего выделяют восемь изоформ GRα (GRαA, B, C1–3 и D1–3). Причем GRα является единственным известным рецептором, который связывается с глюкокортикостероидами посредством мультибелкового комплекса (HSP90, hsp70, FKBPs, Cyp-40 и p23) в цитоплазме клетки, что помогает рецептору поддерживать высокое сродство с глюкокортикостероидами. Немаловажным является способность GRα интерферировать с генами, продуцирующими провоспалительные факторы, особенно нуклеарный (ядерный) фактор NF-κβ и транскрипционный фактор AP-1 [2, 5, 6].

Также описана роль GRβ, который отличается от GRα наличием хвоста из 50 аминокислот, что не дает этому рецептору связывать глюкокортикостероиды [2]. Преобладание изоформ рецепторов GRβ в результате их избыточной экспрессии может приводить к нарушению баланса GRα / GRβ, что в итоге является причиной формирования гормонорезистентности у больных с нефротическим синдромом [2].

Молекулярная роль подоцитов. Изменения в молекулярной структуре подоцитов, затрагивающие щелевидную мембрану, являются особенно важными в обеспечении функции клубочкового фильтрационного барьера. Как показали многочисленные исследования, изменения щелевидной мембраны подоцитов на ультраструктурном уровне приводят к стероидрезистентности при идиопатическом нефротическом синдроме, обусловленном мутациями в генах *NPHS1*, *NPHS2*, *ACTN4*, *CD2AP*, *TRPC6*, *PLCεl*, *MOY1E* и *IFN2*. Кроме того, молекулярные изменения связаны с активацией транскрипции генов *WT1* и *LMXlB* [2].

Следует подчеркнуть, что эти гены могут подвергаться различным мутациям, в том числе в гомозиготном и гетерозиготных вариантах: миссенс, нонсенс, сдвиг рамки считывания, мутации сайтов сплайсинга. Мутации ведут к структурным и функциональным аномалиям в кодируемых белках, таким образом приводя к повреждению структуры подоцитов [2]. В качестве примера можно рассмотреть несколько основных генов, мутация в которых может приводить к стероидрезистентности.

Ген NPHS1 расположен на хромосоме 19, в регионе 19q13.1 и включает в себя 29 экзонов. Этот ген кодирует экспрессию белка нефрина, который преимущественно локализуется между ножками подоцитов и играет одну из ключевых ролей в передаче сигналов между ними [2]. Мутации *NPHS1* приводят к аутосомно-рецессивному врожденному нефротическому синдрому «финского типа». Заболевание клинически проявляется массивной протеинурией, отеками и стероидрезистентностью [2, 7, 8]. На сегодняшний момент описано более 176 мутаций гена *NPHS1* и, как показало исследование, проведенное у 42 пациентов с нефротическим синдромом «финского типа», стероидрезистентность наблюдалась не у всех больных. Так, два пациента с этим заболеванием были чувствительны к стероидной терапии, при этом у них имела место компаунд-гетерозиготность, включающая нонсенс-мутацию в экзоне 10 и миссенс-мутации в экзоне 24. A. Kitamura [8] сообщил о двух пациентах со сложными гетерозиготными миссенс-мутациями (C256R и V822M), у которых ремиссия была достигнута без применения иммуносупрессивной терапии. S. Heeringa и соавт. [10] показали, что тяжесть фенотипа нефротического синдрома финского типа всецело зависит от типа мутаций гена *NPHS1*. Примерно в 15% случаев мутации Finmajor и Finminor приводят к отсутствию экспрессии нефрина на щелевидной мембране подоцита, тем самым обусловливая стероидрезистентность. Тогда как в 75% случаев миссенс-мутации ведут к образованию дефектного белка нефрина, при этом пациенты демонстрируют чувствительность к стероидной терапии.

Ген NPHS2 расположен на длинном плече хромосомы 1 (lq25-q31) и включает в себя восемь экзонов, кодирующих интегральный мембранный белок подоцин, который образует гомоолигомерный комплекс, локализованный в липидных рафтах плазматической

мембраны ножек подоцитов [11]. Липидные рафты плазматической мембраны содержат множество сигнальных молекул трансдукции между нефрином, CD2AP и подоцином, поэтому при возникновении мутации *NPHS2* нарушается распределение нефрина и других ключевых белков в подоцитах [11]. Впервые о мутациях *NPHS2* у детей с аутосомно-рецессивным семейным врожденным нефротическим синдромом сообщалось в 2000 г. При дальнейшем изучении установлено, что 10–28% случаев врожденного нефротического синдрома обусловлены мутациями гена подоцина и почти все пациенты с двумя рецессивными мутациями гена *NPHS2* резистентны к стероидной терапии [2].

Как было сказано выше, различные генотипы могут определять тяжесть течения заболевания и ответ на стероидную терапию. A. Kitamura и соавт. [9] привели клиническое наблюдение пациента, имеющего компаунд-гетерозиготность по мутациям R168C и P271La гена *NPHS2*, легкое течение болезни и положительный ответ на стероидную терапию.

Описанные выше мутации охватывают лишь малую часть генов, изменения в которых могут приводить к стероидрезистентности. Безусловно, при обследовании подобных пациентов генетическая диагностика обязательна прежде всего для определения витального и семейного прогноза. В то же время не меньший интерес и клиническую важность представляет изучение фармакокинетических, динамических и генетических аспектов иммуносупрессивных препаратов (циклофосфамид, циклоспорин, такролимус, мофетила микофенолат и др.), используемых для лечения нефротического синдрома.

Ингибиторы кальциневрина. Одними из основных лекарственных средств, используемых в терапии нефротического синдрома, являются циклоспорин и такролимус. Оба этих препарата относятся к группе ингибиторов кальциневрина, основной механизм действия которых связан с ингибированием кальцийзависимой фосфатазы — кальциневрина, что в результате приводит к подавлению активации Т-лимфоцитов путем блока транскрипции и выработки в Т-хелперах 1-го и 2-го типов ранних цитокинов [12, 13]. Циклоспорин и такролимус обычно назначаются внутрь, они обладают высокой липофильностью, поэтому легко проникают через клеточные мембраны; их биодоступность, как правило, составляет около 25%.

Первоначально метаболизм препаратов происходит в энтероцитах посредством изоферментов CYP3A, CYP3A4 и CYP3A5. При этом для метаболизма такролимуса наиболее значимым является изофермент CYP3A5. Отмечено, что если реакции метаболизма проходят с участием CYP3A4, имеет место снижение его эффективности [14]. В отличие от такролимуса, циклоспорин в основном метаболизируется изоферментами CYP3A4, CYP3A, CYP3A7 и CYP3A43. Однако участие в обмене циклоспорина изофермента CYP3A43 до настоящего времени остается неясным; предполагается, что этот изофермент может играть определенную роль в метаболизме такролимуса [14, 15].

Далее, при выходе из кишечника метаболизм препаратов происходит в печени, где в их обмене участвуют уже основные изоферменты CYP3A4 и CYP3A5 [15]. При выходе из печени в системный кровоток циклоспорин и такролимус активно связываются с эритроцитами. Только не связанный препарат способен в лимфоцитах оказать свое непосредственное иммуносупрессивное действие.

При метаболизме такролимуса как в печени, так и в кишечнике под воздействием изоферментов CYP3A4 и CYP3A5 образуется до 15 метаболитов. Наиболее распространенным является «*13-O-demethyl-tacrolimus*», который, наравне с такролимусом, также дает иммуносупрессивный эффект и обладает большей (примерно на одну десятую) активностью, чем такролимус [16]. При метаболизме циклоспорина образуется около 25 метаболитов, из них основными являются AM1 и AM9, которые преобразуются под воздействием изофермента CYP3A4 в результате гидроксилирования, и AM4N, образующийся в результате N-деметилирования. CYP3A5 участвует в трансформации препарата только в AM9. В настоящее время все метаболиты изучены, AM1 имеет самую высокую иммуносупрессивную активность: в одном из исследований сообщалось, что его активность достигает порядка 80% всех метаболитов циклоспорина [17].

Большинство фармакогенетических исследований по такролимусу и циклоспорину были основаны на эффектах вариантов генов *CYP3A4*, *CYP3A5* и *ABCB1*, кодирующих основные ферменты и транспортеры, участвующие в метаболизме препаратов. Однако в некоторых исследованиях изучалось влияние гена *NR1I2*, который регулирует экспрессию множества генов, в том числе *CYP3A* и *ABCB1* [1, 18]. Не меньший интерес представляет изучение влияния гена *POR*, который кодирует CYP450-оксидоредуктазу — белок, ответственный за перенос электронов от никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH) к CYP450 [1].

В таблице показано большинство фармакогенетических вариантов, связанных с метаболизмом циклоспорина и такролимуса. В качестве примера можно рассмотреть несколько основных генов и их полиморфизмов, определяющих метаболизм такролимуса и циклоспорина.

CYP3A5. Различные вариации в гене *CYP3A5* показали наибольшую связь с фармакогенетикой такролимуса. В частности, установлено, что *CYP3A5*3* rs776746 в 3-м интроне гена является одним из самых значимых предикторов, определяющих дозировку такролимуса [1]. Гомозиготность по аллелю G *CYP3A5*3* связана с рядом фармакологических ответов на такролимус, включая увеличение концентра-

Таблица. ***Генетические варианты, ассоциированные с фармакогенетикой циклоспорина и такролимуса [1]***
Table. ***Genetic variants associated with pharmacogenetics of cyclosporine and tacrolimus [1]***

Ген	Вариант	Референсный номер однонуклеотидной замены	Влияние гена на белок
CYP3A5	*CYP3A5*3* *CYP3A5*6* *CYP3A5*7*	rs776746 rs10264272 rs41303343	Нефункциональный белок То же То же
CYP3A4	*CYP3A4*1Ba* *CYP3A4*18b* *CYP3A4*22*	rs2740574 rs28371759 rs35599367	Увеличение транскрипции гена Может повышать активность ферментов Снижение уровня мРНК, снижение ферментативной активности
ABCB1	*3435C > T* *2677G > T/A* *1236C > T*	rs1045642 rs2032582 rs1128503	Уменьшение экспрессии и функции белка В настоящее время не известно То же
NR1I2	*8055C > T*	rs2276707	То же
POR	*POR*28*	rs1057868	Может модифицировать взаимодействие POR-цитохрома
CYP2C8	*CYP2C8*3*	rs11572080	Сниженная активность ферментов
CYP3A7	*CYP3A7*1C*	—	Увеличенная экспрессия мРНК
TGFB1	*29 T > C* *74 G > C*	rs1800470 rs1800471	Повышенная концентрация белка в сыворотке В настоящее время неизвестно
PPIA (циклоспорин А)	*– 11C > G*	rs8177826	Увеличенная экспрессия гена

ции (C0 / D), уменьшение дозы и уменьшение перорального клиренса [19].

Аллель * 3 влияет на уровень белка CYP3A5, создавая критический сайт сплайсинга в пределах интрона, что приводит к изменению сплайсинга мРНК и в конечном счете к преждевременному стоп-кодону и нефункциональному белку. Пациенты, гомозиготные по аллелю * 3, не экспрессируют CYP3A5 [15]. Это снижение ферментативной активности приводит к уменьшению потребности в дозе — такие пациенты нуждаются в более низких среднесуточных дозах примерно на 0,05 мг/кг [19]. Помимо *CYP3A5*3,* обнаружены и другие полиморфизмы, встречающиеся гораздо реже, которые влияют на фармакокинетику и приводят к синтезу нефункционального белка rs10264272 (*CYP3A5 * 6*) и rs41303343 (*CYP3A5 * 7*); такие пациенты также нуждаются в более низких среднесуточных дозах такролимуса [20].

CYP3A4. Полиморфизмы этого гена rs2740574 (*CYP3A4*1B*) и rs35599367 (*CYP3A4*22*) в ряде исследований продемонстрировали ассоциацию с дозировкой циклоспорина [21]. Кроме того, носители аллеля * 1B имели концентрацию такролимуса на 35% ниже (с поправкой на кривую концентрации) по сравнению с гомозиготами по мажорному аллелю * 1. При исследовании гаплотипов установлено, что комбинации *CYP3A4 * 1B* и *CYP3A5 * 3* также влияют на фармакокинетику такролимуса. Показано, что носителями *CYP3A4*22* требуется уменьшение среднесуточной дозировки на 33%, так как они имеют сниженный уровень экспрессии мРНК и активность фермента у них по сравнению с нормальными гомозиготами достаточно низкая [21, 22].

ABCB1. Большой интерес представляют ассоциации между фармакокинетикой такролимуса и вариациями гена *ABCB1.* В ретроспективном исследовании с участием 81 пациента после трансплантации почки продемонстрировано, что гомозиготами по Т-аллелю rs1128503 (1236C>T) и rs2032582 (2677G>T/A) требуется более высокая дозировка такролимуса через 1 мес после начала его приема по сравнению с гомозиготами по мажорному варианту [23]. Так, носители Т-аллели варианта 2677G>T/A (rs2032582) имели на 55% более высокую дозировку с поправкой на концентрацию, а носители Т-аллели варианта 1236C>T (rs1128503) имели на 45% более высокую дозу такролимуса с поправкой на концентрацию [23].

В другом исследовании, проведенном с участием 83 пациентов, перенесших трансплантацию легкого, обнаружено, что носители Т-аллеля варианта 2677G>T/A (rs2032582) также нуждались в более высокой дозе по сравнению с гомозиготами по мажорному варианту [24].

Дальнейший анализ гаплотипов у пациентов с почечными трансплантатами показал, что для носителей полиморфизмов rs1045642, rs2032582 и rs1128503 требовались более высокие суточные дозы такролимуса. Продемонстрировано, что эти три аллеля находятся в сильном неравновесном сцеплении друг с другом, поэтому до некоторой степени неясно, какой из них определяет подобные эффекты [25].

Мофетила микофенолат. Еще одним препаратом, используемым в терапии нефротического синдрома у детей, служит мофетила микофенолат, который является морфолиноэтиловым эфиром микофеноловой кислоты, продуцируемой грибами *Penicillium*

stoloniferum. Основное действие мофетила микофенолата — нарушение синтеза гуанозиновых нуклеотидов, что приводит к ингибированию инозинмонофосфатдегидрогеназы и тем самым к угнетению пролиферации Т- и В-лимфоцитов, а также продукции антител. В настоящее время данных относительно фармакогенетики мофетила микофенолата представлено немного, известно только об одном исследовании, проведенном у пациентов с гломерулонефритом [26]. Для оценки фармакокинетики мофетиловой кислоты было изучено влияние влияния ряда полиморфизмов *UGT1A7*, *UGT1A9*, *UGT2B7* и *ABCB1* на фармакокинетику мофетиловой кислоты. В ходе исследования показано, что повышенная экспозиция и снижение почечного клиренса микофенольной кислоты обнаружены у пациентов, несущих вариант 802C>T в гене *UGT2B7*, а пациенты, гетерозиготные по полиморфизму 622T>C гена *UGT1A7*, отличались увеличенным оральным клиренсом и уменьшением максимальной концентрации препарата в плазме [26].

Ритуксимаб. Ритуксимаб — химерное моноклональное антитело к антигену CD20, которое ингибирует CD20-опосредованную пролиферацию и дифференцировку В-клеток, что приводит к истощению общего пула этих клеток. Первоначально лекарство применялось при лечении В-клеточной неходжкинской лимфомы, а в настоящий момент используется при лечении многих аутоиммунных заболеваний. На сегодняшний день известно о нескольких фармакогенетических исследованиях ритуксимаба. В гене *TGFβ1* выявлен полиморфизм rs1800470, и пациенты с генотипом CT намного лучше отвечали на терапию ритуксимабом [27]. Другой полиморфизм rs1800471 в данном гене также ассоциирован с ответом на ритуксимаб. Все носители генотипа GC отвечали на терапию ритуксимабом, в то время как тот же показатель среди носителей генотипа GG составил 63% [27]. Другой известный полиморфизм, изменяющий ответ на ритуксимаб, по сравнению с мажорным аллелем — rs376991 гена *FCGR3A*. Носителям генотипа TT требовалась в 10 раз большая доза, чем носителям генотипов CT или CC [28].

Циклофосфамид. Циклофосфамид широко применяется в химиотерапии, благодаря своиму цитотоксическому действию. Кроме того, препарат дает иммуносупрессивный эффект, поэтому используется при лечении нефротического синдрома. Циклофосфамид подавляет преимущественно В-лимфоциты. Основной механизм действия — алкилирование гуанина, вследствие чего нарушается транскрипция, что, в свою очередь, приводит к клеточной смерти. Циклофосфамид метаболизируется в печени с помощью цитохрома P450. Основные активные компоненты — фосфорамид мустард и акролеин. Показано, что пациенты с полиморфизмом *CYP2B6*6* имели более низкий клиренс циклофосфамида в сравнении с гомозиготой по дикому типу.

Заключение

Таким образом, активное развитие методов молекулярной диагностики заболеваний почек открывает новые возможности и подходы к иммуносупрессивной терапии нефротического синдрома у детей. Дальнейшее изучение влияния фармакогеномики на фармакокинетику основных препаратов, используемых в терапии гломерулонефрита, а также возможность генотипирования до начала лечения в перспективе позволят учитывать генотипические особенности пациента для назначения оптимальных схем иммуносупрессивного лечения и проведения персонализированной терапии нефротического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Julia M.B., Christine E.S., Raman V.* PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways. Pharmacogenet Genomics 2013; 23(10): 563–585. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328364db84.
2. *Ruochen C., Aihua Z.* Mechanisms of Glucocorticoid Resistance in Idiopathic Nephrotic Syndrome. Kidney Blood Press Res 2013; 37: 360–378. DOI: 10.1159/000350163.
3. *Encio I.J., Detera-Wadleigh S.D.* The genomic structure of the human glucocorticoid receptor. J Biol Chem 1991; 266: 7182–7188. PMID: 1707881.
4. *Tang Y., Getzenberg R.H., Vietmeier B.N., Stallcup M.R., Eggert M., Renkawitz R., DeFranco D.B.* The DNA-binding and tau2 transactivation domains of the rat glucocorticoid receptor constitute a nuclear matrix-targeting signal. Mol Endocrinol 1998; 12: 1420–1431. DOI: 10.1210/mend.12.9.0169.
5. *Zhou J., Cidlowski J.* The human glucocorticoid receptor: One gene, multiple proteins and diverse responses. Steroids 2005; 70: 407–417. DOI: 10.1016/j.steroids.2005.02.006.
6. *Duma D., Jewell C.M., Cidlowski J.A.* Multiple glucocorticoid receptor isoforms and mechanisms of posttranslational modification. J Steroid Biochem Mol Biol 2006; 102: 11–21. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2006.09.009.
7. *Patari-Sampo A., Ihalmo P., Holthofer H.* Molecular basis of the glomerular filtration: nephrin and the emerging protein complex at the podocyte slit diaphragm. Ann Med 2006; 38: 483–492. DOI: 10.1080/07853890600978149.
8. *Schoeb D.S., Chernin G., Heeringa S.F., Matejas V., Held S., Vega-Warner V., Bockenhauer D., Vlangos C.N. et al.* Nineteen novel NPHS1 mutations in a worldwide cohort of patients with congenital nephrotic syndrome (CNS). Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 2970–2976. DOI: 10.1093/ndt/gfq088.
9. *Kitamura A., Tsukaguchi H., Hiramoto R., Shono A., Doi T., Kagami S., Iijima K.* A familial childhood-onset relapsing nephrotic syndrome. Kidney Int 2007; 71: 946–951. DOI: 10.1038/sj.ki.5002110.
10. *Heeringa S.F., Vlangos C.N., Chernin G., Hinkes B., Gbadegesin R., Liu J., Hoskins B.E., Ozaltin F., Hildebrandt F.* Thirteen novel NPHS1 mutations in a large cohort of children with congenital nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 3527–3533. DOI: 10.1093/ndt/gfn271.
11. *Horinouchi I., Nakazato H., Kawano T. and et al.* In situ evaluation of podocin in normal and glomerular diseases. Kidney Int 2003; 64: 2092–2099. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00303.x

12. *Kapturczak M.H., Meier-Kriesche H.U., Kaplan B.* Pharmacology of calcineurin antagonists. Transplant Proc 2004; 36: 25S–32S. DOI: 10.1007/s40265-017-0746-9.
13. *Grimm M., Rinaldi M., Yonan N.A., Arpesella G., Arizon Del Prado J.M., Pulpon L.A. et al.* Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients — a large European trial. Am J Transplant 2006; 6: 1387–1397. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01300.x.
14. *Dai Y., Hebert M.F., Isoherranen N., Davis C.L., Marsh C., Shen D.D. et al.* Effect of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus metabolic clearance in vitro. Drug Metab Dispos 2006; 34:836–847. DOI: 10.1124/dmd.105.008680.
15. *Kolars J.C., Awni W.M., Merion R.M., Watkins P.B.* First-pass metabolism of cyclosporin by the gut. Lancet 1991; 338: 1488–1490. PMID: 1683920.
16. *Alak A.M., Moy S.* Biological activity of tacrolimus (FK506) and its metabolites from whole blood of kidney transplant patients. Transplant Proc 1997; 29: 2487–2490. PMID: 9270821.
17. *Copeland K.R., Yatscoff R.W., McKenna R.M.* Immunosuppressive activity of cyclosporine metabolites compared and characterized by mass spectroscopy and nuclear magnetic resonance. Clin Chem 1990; 36: 225–229. PMID: 2137384.
18. *Hubbard P.A., Shen A.L., Paschke R., Kasper C.B., Kim J.J.* NADPH cytochrome P450 oxidoreductase. Structural basis for hydride and electron transfer. J Biol Chem 2001. DOI: 10.1074/jbc.M101731200.
19. *Tang H.L., Xie H.G., Yao Y., Hu Y.F.* Lower tacrolimus daily dose requirements and acute rejection rates in the CYP3A5 nonexpressers than expressers. Pharmacogenet Genomics 2011; 21: 713–720. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32834a48ca.
20. *Santoro A., Felipe C.R., Tedesco-Silva H., Medina-Pestana J.O., Struchiner C.J., Ojopi E.B. et al.* Pharmacogenetics of calcineurin inhibitors in Brazilian renal transplant patients. Pharmacogenomics 2011; 12: 1293–1303. DOI: 10.2217/pgs.11.70.
21. *Amirimani B., Ning B., Deitz A.C., Weber B.L., Kadlubar F.F., Rebbeck T.R.* Increased transcriptional activity of the CYP3A4*1B promoter variant. Environ Mol Mutagen 2003; 42: 299–305. DOI: 10.1002/em.10199.
22. *Thorp M., DeMattos A., Bennett W., Barry J., Norman D.* The effect of conversion from cyclosporine to tacrolimus on gingival hyperplasia, hirsutism and cholesterol. Transplantation 2000; 69: 1218–1220. PMID: 10762229.
23. *Anglicheau D., Verstuyft C., Laurent-Puig P. et al.* Association of the multidrug resistance-1 gene singlenucleotide polymorphisms with the tacrolimus dose requirements in renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1889–1896. PMID: 12819250.
24. *Zheng H., Zeevi A., Schuetz E., Lamba J., McCurry K., Griffith B.P. et al.* Tacrolimus dosing in adult lung transplant patients is related to cytochrome P4503A5 gene polymorphism. J Clin Pharmacol 2004; 44:.135–140. DOI: 10.1177/0091270003262108.
25. *Grinyo J., Vanrenterghem Y., Nashan B., Vincenti F., Ekberg H., Lindpaintner K. et al.* Association of four DNA polymorphisms with acute rejection after kidney transplantation. Transpl Int 2008; 21: 879–891. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2008.00679.x.
26. *Lamba V., Sangkuhl K., Sanghavi K.* Mycophenolic acid Pathway, Pharmacokinetics/Pharmacodynamics. www.pharmgkb.org/pathway/ PA165964832? Previous Query ¼ mycophenolate. Accessed 24 February 2016. DOI: 10.2217/pgs.15.181.
27. *Kim S.H., Jeong I.H., Hyun J.W., Joung A., Jo H.J., Hwang S.H. et al.* Treatment outcomes with rituximab in 100 patients with neuromyelitis optica: influence of FCGR3A polymorphisms on the therapeutic response to rituximab. JAMA Neurol 2015; 72 (9): 989–995. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.1276.

Поступила 03.04.17

Received on 2017.04.03

Конфликт интересов:
Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:
The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.