

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(32)

2024 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в

Перечень научных изданий
Республики Беларусь
для опубликования
диссертационных исследований
по медицинской и биологической
отраслям науки
(31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 27.09.24
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 120 экз.
Усл. печ. л. 21,25. Уч.-изд. л. 12,94.
Зак. 524.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в
КУП «Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор,

председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., профессор)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н.,
профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н.,
профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент),
И.В. Веякин (к.б.н., доцент), Н.Н. Веякина (к.б.н., отв.
секретарь), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко
(к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.),
С.В. Зыблева (д.м.н., доцент), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор),
А.В. Кортаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор),
А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор),
В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н.,
доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н.,
профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица
(к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент),
И.П. Ромашевская (к.м.н.), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин
(к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома
(д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец
(к.м.н., доцент)

Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова
(д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н.,
профессор, Санкт-Петербург), Е.Л. Богдан (Минск),
Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва),
А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов
(д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск),
К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов
(д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Е.Н. Кроткова (к.м.н.,
доцент, Минск), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск),
Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск),
В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.Л. Усс
(д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор,
Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Корректор

Н.Н. Юрченко

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2024

№ 2(32)

2024

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

**А.В. Рожко, С.В. Зыблева, А.В. Жарикова,
В.М. Мицура, Н.Н. Багинская**

Роль государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» в системе здравоохранения и перспективы его развития

7

Э.В. Вист, А.В. Бойко, М.М. Селицкий

Воспаление как движущая сила нейродегенерации. Основы персонализированной диагностики и лечения (обзор литературы)

15

**Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Н.Н. Климович,
Т.В. Руденкова, С.А. Костюк,
Н.В. Сердюкова**

Новые подходы в диагностике и терапии множественной миеломы (обзор литературы)

23

Н.И. Тимофеева, Е.Г. Жук

Оценка жесткости паренхимы почечного аллотрансплантата сдвиговой волновой соноэластографией (обзор литературы)

29

Медико-биологические проблемы

**Т.Э. Владимирская, И.Э. Адзериho,
А.М. Устемчук**

Оценка эндотелиального апоптоза в легочных артериях крыс с монокроталин-индуцированной легочной артериальной гипертензией

37

**Н.Г. Власова, К.Н. Буздалькин, Л.Н. Эвентова,
А.Н. Матарас, Г.Н. Евтушкова,
Д.Б. Куликович**

Реконструкция индивидуализированных доз внутреннего облучения в условиях неопределенности и неполных данных СИЧ-измерений

44

Д.Б. Куликович

Сравнительный анализ методов реконструкции индивидуализированных доз внешнего облучения населения, проживающего на радиоактивно-загрязненной территории

50

Reviews and problem articles

**A.V. Rozhko, S.V. Zybleva, A.V. Zharikova,
V.M. Mitsura, N.N. Baginskaya**

The role of state institution «Republican research center for radiation medicine and human ecology» in the healthcare system and its development prospects

E.V. Vist, A.V. Boika, M.M. Sialitski

Inflammation as a driving force of neurodegeneration. Fundamentals of personalized diagnostics and treatment

**Zh.M. Kozich, V.N. Martinkov, N.N. Klimovich,
T.V. Rudenkova, S.A. Kostyuk,
N.V. Serdyukova**

New approaches in the diagnosis and treatment of multiple myeloma (review)

N.I. Timofeeva, E.G. Zhuk

Shear wave ultrasound elastography in assessing the stiffness of the renal allograft parenchyma (literature review)

Medical-biological problems

**T.Ye. Vladimirskaja, I.Ye. Adzeriho,
A.M. Ustemchuk**

Assessment of endothelial apoptosis in the pulmonary arteries of rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension

**N.G. Vlasova, K.N. Buzdalkin, L.N. Eventova,
A.N. Mataras, G.N. Yevtushkova,
D.B. Kulikovich**

Reconstruction of individualized radiation doses under conditions of uncertainty and incomplete of whole-body γ -spectrum analyzer measurement data

D.B. Kulikovich

Comparative analysis of methods for reconstruction of individualized external exposure doses to population living in a radioactively contaminated territory

Е.В. Мартищенко, Н.Д. Пузан, Г.З. Гутцева, И.А. Чешик

Результаты опроса респондентов Гомельской и Витебской областей относительно наиболее часто используемых в повседневной жизни устройств (видов связи)

58

Е.К. Нилова, К.Н. Буздалкин

Методология экспресс-оценки радиационной обстановки с применением мобильной лаборатории

65

Т.В. Переволоцкая, А.Н. Переволоцкий

Оценка радиационной обстановки и внешнего облучения работников лесного хозяйства при проведении работ в I и II зонах радиоактивного загрязнения

73

Д.В. Чарнаштан, Ю.В. Бондарева, Ф.Н. Карпенко, М.П. Потапнев, Н.В. Чуешова, Н.Н. Веялкина, Н.Г. Мальцева, Э.А. Надыров, Д.А. Зиновкин, В.И. Николаев

Доклиническая оценка эффективности интрамедуллярной биокompозитной костной пластики в ранние сроки после имплантации бесцементного бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава у лабораторных крыс

79

Н.В. Чуешова, В.М. Щемелев, Е.А. Щурова, И.А. Чешик

Антиоксидантная система печени крыс-самцов на разных этапах онтогенеза в условиях хронического воздействия электромагнитного поля низкой интенсивности

87

Клиническая медицина

А.Ю. Захарко, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко, М.Ю. Жандаров, А.Р. Ромбальская

Анализ случаев гладкомышечных опухолей матки с неопределенным злокачественным потенциалом (STUMP) в ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека»

95

E.V. Martischenkova, N.D. Puzan, G.Z. Gutseva, I.A. Cheshik

The results of the survey of respondents of the Gomel and Vitebsk regions regarding the most commonly used devices (types of communication) in everyday life

E.K. Nilova, K.N. Buzdalkin

Methodology for express assessment of the radiation situation using a mobile laboratory

T.V. Perevolotskaya, A.N. Perevolotsky

Assessment of the radiation situation and external exposure of forestry workers during work in the I and II zones of radioactive contamination

D.V. Charnashtan, Yu.V. Bondareva, F.N. Karpenko, M.P. Potapnev, N.V. Chueshova, N.N. Vejalkina, N.G. Mal'ceva, E.A. Nadyrov, D.A. Zinovkin, V.I. Nikolaev

Preclinical evaluation of the effectiveness of intramedullary biocomposite bone grafting in the early period after implantation of cementless femoral component of hip arthroplasty in laboratory rats

N.V. Chueshova, V.M. Schemelev, E.A. Shchurova, I.A. Cheshik

Antioxidant system of the liver of male rats at different stages of ontogenesis under conditions of chronic exposure to low-intensity electromagnetic field

Clinical medicine

A.Yu. Zaharko, A.S. Podgornaya, O.V. Murashko, M.Yu. Zhandarov, A.R. Rombalskaya

Analysis of cases of smooth muscle tumors of the uterus with uncertain malignant potential (STUMP) at the SI «Republican research center for radiation medicine and human ecology»

С.Л. Зыблев, А.Е. Силин, В.Н. Мартинков, С.В. Зыблева, А.В. Величко, Б.О. Кабешев		S.L. Zyblev, A.E. Silin, V.N. Martinkov, S.V. Zybleva, A.V. Velichko, B.O. Kabeshev	
Динамика уровня такролимуса у реципиентов почечного трансплантата	100	Dynamics of tacrolimus levels in renal transplant recipients	
С.А. Иванов, О.Г. Хоров, А.М. Юрковский, А.С. Богомаз		S.A. Ivanov, O.G. Khorov, A.M. Yurkovsky, A.S. Bogomaz	
Замещение дефектов наружного носа с использованием хрящевых аллогraftов: послеоперационные осложнения и косметические результаты	105	Nasal defect reconstruction using cartilage allografts: postoperative complications and cosmetic outcomes	
Т.Х. Нгуен, Д.Ш. Нгуен, В.Д. Чан, Ф.К. Дао, Т.Б.Л. Нгуен, М.Т. Нгуен		T.H. Nguen, D.Sh. Nguen, V.D. Chan, F.K. Dao, T.B.L. Nguen, M.T. Nguen	
Распространенность респираторных симптомов у рабочих промышленных предприятий	111	Prevalence of respiratory symptoms in industrial workers	
И.А. Новикова, К.С. Макеева, Е.Ф. Мицура		I.A. Novikova, K.S. Makeyeva, E.F. Mitsura	
Параметры функциональной активности нейтрофилов у детей с наследственным сфероцитозом	121	Parameters of neutrophil functional activity in children with hereditary spherocytosis	
Э.А. Повелица, О.В. Пархоменко, В.А. Рожко, В.А. Доманцевич, А.В. Доманцевич, А.А. Чулков, А.М. Шестерня, О.Г. Жариков		E.A. Povelitsa, O.V. Parhomenko, V.A. Rohko, V.A. Domantsevich, A.V. Domantsevich, A.A. Chulkov, A.M. Shesternya, O.G. Zharikov	
Хирургическое лечение андрогенитальных проявлений варикозной болезни малого таза	127	Surgical treatment of androgenital manifestations of pelvic vein disease	
Э.А. Повелица, О.В. Пархоменко, В.А. Рожко, В.А. Доманцевич, А.М. Шестерня		E.A. Povelitsa, O.V. Parhomenko, V.A. Rozhko, V.A. Domantsevich, A.M. Shesternya	
Микрохирургическая флэбэктомия вен семенного канатика с использованием системы визуализации 3d NGENUITY	136	Microsurgical phlebectomy of the spermatic cord veins using the 3d NGENUITY visualization system	
Е.В. Родина, Д.И. Гавриленко, Н.И. Корженевская, О.А. Романива, А.П. Саливончик, Н.Г. Кадочкина, С.Н. Коржева, Е.В. Семеняго, Е.П. Науменко		A.V. Rodzina, D.I. Haurlyenka, N.I. Karzhaneuskaya, A.A. Romaniva, A.P. Salivontchik, N.G. Kadotchkina, S.N. Korzhava, Ye.V. Semeniahaha, A.P. Naumenka	
Структурно-функциональные изменения сердца у пациентов, перенесших ИНФЕКЦИЮ COVID-19	142	Structural and functional cardiac changes in patients with COVID-19 infection	
А.А. Чулков, З.А. Дундаров, А.В. Величко, Б.О. Кабешев, Э.А. Повелица, Я.Л. Навменова, Ю.И. Ярец		A.A. Chulkov, Z.A. Dundarov, A.V. Velichko, B.O. Kabeshev, E.A. Povelitsa, Ya.L. Navmenova, Yu.I. Yarets	
Клинико-лабораторная оценка функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у пациентов после унилатеральной адреналэктомии	148	Clinical and laboratory evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients after unilateral adrenalectomy	

Обмен опытом**Experience exchange****А.В. Жарикова, Н.В. Лысенкова**

Мультидисциплинарный подход — залог успешности лечения пациентов с хронической мигренью 154

А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко, О.В. Мурашко, В.Н. Калачев

ACUM — редкая мюллеровая патология (клинический случай) 161

Н.В. Холупко, Я.Л. Навменова, Е.С. Махлина, А.В. Коротаев, А.В. Рожко

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз: клинический случай 167

A.V. Zharikova, N.V. Lysenkova

Multidisciplinary approach is the key to successful treatment of patients with chronic migraine

A.S. Podgornaya, A.Yu. Zakharko, O.V. Murashko, V.N. Kalachev

ACUM — rare mullerian pathology (clinical case)

N.V. Kholupko, Ya.L. Navmenova, E.S. Makhlina, A.V. Korotaev, A.V. Rozhko

Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a clinical case

УДК 616-089.819.843:616-092.12:615.2
DOI:10.58708/2074-2088.2024-2(32)-100-104

С.Л. Зыблев, А.Е. Силин,
В.Н. Мартинков, С.В. Зыблева,
А.В. Величко, Б.О. Кабешев

ДИНАМИКА УРОВНЯ ТАКРОЛИМУСА У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Оценен уровень такролимуса у реципиентов почечного трансплантата на 3-и, 10-е и 30-е сутки после трансплантации почки. Все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: ингибитор кальциневрина (такролимус), антипролиферативные лекарственные средства (азатиоприн или мофетил микофенолата) и преднизолон. Такролимус применялся в дозе 0,1 мг/кг в сутки. По нашим данным, концентрация такролимуса на 3-и сутки равнялась 5,2 [4,1; 5,5] нг/мл, на 10-е сутки составила 5,1 [2,5; 7,4] нг/мл ($p_{3,10}=0,809$), на 30-е сутки после операции уровень такролимуса достиг показателя 8,2 [4,6; 10,2] нг/мл ($p_{10,30}=0,0007$ и $p_{3,30}=0,027$). Таким образом, при назначении такролимуса в рекомендованных дозировках у 8,6% реципиентов почечного трансплантата через месяц после операции концентрация препарата не превышала 4 нг/мл. При этом у 71% реципиентов почечного трансплантата на 30-е сутки послеоперационного периода концентрация такролимуса была выше 7 нг/мл.

Ключевые слова: иммуносупрессивная терапия, концентрация такролимуса, трансплантация почки, СYP3A4, фармакогеномика

Введение

Трансплантация почки считается более эффективной заместительной почечной терапией по сравнению с диализом [1]. Такролимус — самый распространенный иммунодепрессивный препарат, открытый в 1984 году и используемый с 1989 года до настоящего времени. Он представляет собой иммунодепрессант, принадлежащий к классу ингибиторов кальциневрина, и 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 варьируется, что зависит от уровня гематокрита и способности эритроцитов связывать лекарственное средство [2]. Метаболизация его происходит в основном в печени и стенке кишечника за счет СYP3A4 и СYP3A5 с мини-

мальным вкладом СYP3A7. Такролимус эффективен в профилактике отторжения донорского органа и после трансплантации почки широко применяется в качестве иммунодепрессантов первой линии. Однако, обладая широким диапазоном внутри- и межиндивидуальной фармакокинетической изменчивости, он характеризуется узким терапевтическим окном [3]. Терапевтический лекарственный мониторинг особенно важен для медикаментов, которые имеют узкое терапевтическое окно. Для такролимуса существует небольшой терапевтический диапазон, а также повышенный риск потенциала лекарственного взаимодействия из-за неизбежной полипрагмазии. Например, от сопутствующего применения различных противомикробных препаратов в раннем, наиболее уязвимом, посттрансплантационном периоде [4]. Таким образом, терапевтический лекарственный мониторинг должен проводиться регулярно для поддержания целевого диапазона и

избежания чрезмерного воздействия, которое вызывает нефротоксичность, гипертонию или нейротоксичность [5].

С этой целью многие клиницисты пытаются найти баланс между назначением достаточного количества лекарственного вещества для получения желаемого клинического эффекта и минимизацией его системной токсичности [6]. Следовательно, мониторинг концентрации такролимуса необходим для своевременной коррекции применяемой дозы и профилактики чрезмерной иммуносупрессии.

Цель исследования — изучить динамику уровня такролимуса у реципиентов почечного трансплантата в первый месяц после пересадки почки.

Материал и методы исследования

Изучили 35 историй болезни реципиентов почечного трансплантата, которым выполнена пересадка почки в хирургическом отделении (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» г. Гомеля. Оценивали концентрацию такролимуса на 3-и, 10-е и 30-е сутки после трансплантации почки. Уровень такролимуса C_0 (нулевая концентрация) определяли натощак, до утреннего приема лекарственных средств.

Среди реципиентов почечного трансплантата было 19 (54,3%) мужчин и 16 (45,7%) женщин. Средний возраст составил $42,7 \pm 2,0$ года [95% ДИ 38,58; 46,73]. До трансплантации 91,4% пациентов находились на программированном гемодиализе и 8,6% — на перитонеальном диализе.

Все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую ингибитор кальциневрина (такролимус), антипролиферативные ле-

карственные средства (азатиоприн или мофетил микофенолата) и преднизолон. Доза такролимуса составляла 0,1 мг/кг в сутки.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 10.0. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных — средним значением (доверительный интервал — М [ДИ -95%; +95%]) и медианой (интерквартильный размах — $Me [Q_1; Q_3]$). Результаты считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости менее 0,05. Для сравнения значений использовался метод числовых характеристик (Wilcoxon Matched Pairs Test) с оценкой распределения переменных.

Результаты исследования

По результатам нашего исследования выявлена следующая (представленная в таблице) динамика концентрации такролимуса в крови реципиентов.

Так, уровень такролимуса на 3-и сутки равнялся 5,2 [4,1; 5,5] нг/мл. На 10-е сутки значимого роста не наблюдалось: концентрация такролимуса составила 5,1 [2,5; 7,4] нг/мл (Wilcoxon Test $p_{3,10}=0,809$). Только к 30-м суткам концентрация такролимуса значимо выросла и достигла показателя 8,2 [4,6; 10,2] нг/мл (Wilcoxon Test $p_{10,30}=0,0007$ и $p_{3,30}=0,027$).

В нашей стране целевые уровни такролимуса определены в приложении 4 к клиническому протоколу «Трансплантация почки (взрослое население)» №31 от 13.02.2023. В течение первых шести месяцев после пересадки почки концентрация такролимуса должна превышать 8 нг/мл. Однако, по литературным данным

Таблица — Концентрации такролимуса в крови реципиентов, нг/мл, $Me [Q_1; Q_3]$.

	Сутки			Wilcoxon Test
	3-и	10-е	30-е	
Такролимус	5,2 [4,1; 5,5]	5,1 [2,5; 7,4]	8,2 [4,6; 10,2]	$p_{3,10}=0,809$ $p_{10,30}=0,0007$ $p_{3,30}=0,027$

рекомендованные целевые концентрации такролимуса со временем претерпевают некоторые изменения. В частности, в исследовании профессора Хенрика Экберга указано, что у 75% пациентов, получающих такролимус, с лучшими клиническими результатами его базовая концентрация C_0 составляла от 4 до 11 нг/мл в первый месяц после трансплантации [7]. Однако в более позднем исследовании рекомендовано достижение целевой концентрации такролимуса, превышающей 7 нг/мл [8]. Так, за последнее десятилетие терапевтическая концентрация такролимуса C_0 значительно изменилась. На Европейской консенсусной конференции 2009 года она принята в диапазоне всего лишь 3–7 нг/мл [9], а уже по результатам второго консенсусного отчета в 2019 году целевой уровень такролимуса составил 4–12 нг/мл, а концентрация превышающая 7 нг/мл названа более предпочтительной [10]. По нашим данным, достижение уровня такролимуса, превышающего 7 нг/мл через месяц после пересадки, наблюдалось у 25 реципиентов (71% пациентов). А концентрация такролимуса ниже 4 нг/мл на 30-е сутки после трансплантации почки отмечена всего у 3 пациентов (8,6%).

Однако лекарственный мониторинг не эффективен для определения соответствующей начальной дозы. В настоящее время выявлено несколько клинических фармакокинетических факторов, влияющих на уровень такролимуса, включая потребление пищи, диарею, гемолитическую анемию, заболевания печени и почек, а также генетические полиморфизмы [11].

Концепция «персонализированной медицины» и «точной медицины» заключается в том, что каждый пациент уникален и должен получать пользу от индивидуальной терапии с учетом его собственного метаболизма, клинической истории, генетического фона и эпигенетических факторов. Конечной целью прецизионной медицины при трансплантации является максимальная эффективность лекарственного средства и минимизация токсичности для каждого отдельного пациента, достигнутая

отсутствием передозировки и ее последующих серьезных нежелательных явлений. Фармакогенетика была первоначальной областью изучения индивидуальных различий в реакции на лекарственные препараты и сосредоточена на изучении моногенных признаков — таких, как полиморфизмы одиночных нуклеотидов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов. Благодаря новому и постоянному прогрессу в понимании молекулярной основы действия лекарственных препаратов и генетических детерминант реакции на них, фармакогеномика стремится выявить людей, которые будут реагировать на определенное лекарственное лечение по сравнению с теми, у кого вероятность реакции низкая. К сожалению, не все имеющиеся знания нашли применение в клинической практике. В настоящее время большинство ассоциаций генов и лекарственных препаратов, показавших некоторую клиническую обоснованность, не нашли применения в клинических условиях [12].

Несмотря на эти ограничения, фармакогеномика является очень перспективной областью клинических исследований и в будущем позволит с помощью сложных алгоритмов рассчитать индивидуальную дозировку лекарственных средств. Хотя было показано, что определение дозы до начала иммуносупрессивного лечения на основе данных о специфическом полиморфизме может снизить передозировку и токсичность препарата, в клинической практике пациентов редко генотипируют. А ведь сегодня существует более 250 лекарственных средств, этикетки которых включают рекомендации по генетическому анализу [13]. Вместо этого проводятся постоянные корректировки дозы иммуносупрессоров в первые недели после операции на основе традиционного терапевтического мониторинга препарата.

Хорошо известно, что в области трансплантологии первые месяцы имеют решающее значение для избежания эпизодов отторжения и сохранения долгосрочной функции трансплантата [14]. Поэтому очень важ-

но назначать правильную терапевтическую дозу иммуносупрессантов с самого начала. Однако масса тела пациента является единственным инструментом, который фактически используется для определения дозы такролимуса в клинической практике.

Добавление генетического скрининга известных полиморфизмов, участвующих в метаболизме такролимуса, к знанию веса тела позволило бы идентифицировать медленных и быстрых метаболизаторов и, таким образом, скорректировать начальные дозы лекарственного средства.

Выводы

При назначении такролимуса в рекомендованных дозировках у 8,6% реципиентов почечного трансплантата через месяц после операции концентрация препарата не превышала 4 нг/мл. В то же время у 71% реципиентов почечного трансплантата на 30-е сутки послеоперационного периода концентрация такролимуса была более 7 нг/мл.

Библиографический список

1. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial / O. Thomusch [et al.] // *Lancet*. – 2017. – № 388. – P. 3006-3016.
2. Use of pharmacogenetics to optimize immunosuppressant therapy in kidney-transplanted patients / V. Urzi Brancati [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, №8. – P. 1798.
3. Correlation between gene polymorphism and blood concentration of calcineurin inhibitors in renal transplant recipients: An overview of systematic reviews / L. Su [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – № 26. – P. 16113.
4. Wolf, U. A drug safety concept (I) to avoid polypharmacy risks in transplantation by individual pharmacotherapy management in therapeutic drug monitoring of immunosuppressants / U. Wolf // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15, №9. – P. 2300.
5. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence / N. Issa [et al.] // *Am J Nephrol*. – 2013. – Vol. 37, №6. – P. 602-612.
6. Pharmacokinetic considerations related to therapeutic drug monitoring of tacrolimus in kidney transplant patients / L.M. Andrews [et al.] // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. – 2017. – Vol. 13, №12. – P. 1225-1236.
7. The challenge of achieving target drug concentrations in clinical trials: experience from the Symphony study / H. Ekberg [et al.] // *Transplantation*. – 2009. – № 87. – P. 1360-1366.
8. Reduction of extended-release tacrolimus dose in low-immunological-risk kidney transplant recipients increases risk of rejection and appearance of donor-specific antibodies: a randomized study / P. Gatault [et al.] // *Am J Transplant*. – 2017. – № 17. – P. 1370-1379.
9. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the european consensus conference / P. Wallemacq [et al.] // *Ther Drug Monit*. – 2009. – Vol. 31, №2. – P. 139-152.
10. Therapeutic drug monitoring of Tacrolimus- Personalized therapy: second Consensus Report / M. Brunet [et al.] // *Ther Drug Monit*. – 2019. – Vol. 41, №3. – P. 261-307.
11. Vanhove, T. Clinical determinants of calcineurin inhibitor disposition: a mechanistic review / T. Vanhove, P. Annaert, D.R.J. Kuypers // *Drug Metab Rev*. – 2016. – Vol. 48, №1. – P. 88-112.
12. Pharmacogenomics of old and new immunosuppressive drugs for precision medicine in kidney transplantation / S. Turolo [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2023. – Vol. 12, №13. – P. 4454.
13. Wysocki, K. Pharmacogenomics in clinical care / K. Wysocki, D. Seibert // *J. Am. Assoc. Nurse Pract*. – 2019. – Vol. 31. – P. 443-446.
14. Non-linear relationship between tacrolimus blood concentration and acute rejection after kidney transplantation: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies / S. Yin [et al.] // *Curr. Pharm. Des*. – 2019. – Vol. 25. – P. 2394-2403.

S.L. Zyblev, A.E. Silin, V.N. Martinkov, S.V. Zybleva, A.V. Velichko, B.O. Kabeshev

DYNAMICS OF TACROLIMUS LEVELS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

We studied 35 medical histories of renal transplant recipients who underwent kidney transplantation in the surgical department (transplantation, reconstructive and endocrine surgery) of RRCRM&HE in Gomel. Tacrolimus concentrations were assessed on days 3, 10, and 30 after kidney transplantation. The tacrolimus C_0 (zero concentration) level was determined fasting,

before the morning administration of medications. Among kidney transplant recipients, there were 19 (54,3%) men and 16 (45,7%) women. The mean age was $42,7 \pm 2,0$ years [95% CI 38,58; 46,73]. Before transplantation, 91,4% of patients were on programmed hemodialysis and 8.6% on peritoneal dialysis. All patients received triple immunosuppressive therapy: a calcineurin inhibitor (tacrolimus), antiproliferative drugs (azathioprine or mycophenolate mofetil), and prednisolone. Tacrolimus was administered at a dose of 0,1 mg/kg per day. According to our data, the concentration of tacrolimus on day 3 was 5,2 [4,1; 5,5] ng/ml, on day 10 it was 5,1 [2,5; 7,4] ng/ml ($p_{3,10} = 0,809$), on day 30 after surgery the tacrolimus level reached 8,2 [4,6; 10,2] ng/ml ($p_{10,30} = 0,0007$ and $p_{3,30} = 0,027$). Thus, when tacrolimus was administered at recommended doses, 8,6% of renal transplant recipients failed to achieve concentrations exceeding 4 ng/ml one month after surgery. Moreover, on day 30 of the postoperative period, the concentration of tacrolimus exceeded 7 ng/ml in 71% of renal transplant recipients.

Key words: *tacrolimus concentration, kidney transplantation*

Поступила 20.09.2024