









З.Р. Хайбуллина^{1,3} 
С.И. Исмаилов^{1,3} 
Н.У. Махсумова²  
Н.М. Джураева¹ 
Х.В. Абдухалимова¹ 

Мониторинг уровня такролимуса у реципиентов почечного трансплантата в аспекте значимости индексированных показателей и интраиндивидуальной вариабельности: обзор литературы

¹ Государственное учреждение «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.В. Вахидова», ул. Кичик Халка йули, д. 10, г. Ташкент, 100010, Республика Узбекистан

² Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан, ул. Озод, проезд К. Умарова, д. 16, г. Ташкент, 100102, Республика Узбекистан

³ Ташкентский государственный медицинский университет, ул. Фаробий, д. 2, г. Ташкент, 100109, Республика Узбекистан

✉ Махсумова Наргиза Усманджановна;
nargizamahsumova999@gmail.com, zrkhaybullina-1@gmail.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Такролимус (ТАС) в комбинации с микофенолата мофетиллом и глюкокортикоидами составляют основу иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. Высокая интраиндивидуальная вариабельность концентрации такролимуса является индикатором нестабильности иммуносупрессии, что связано с риском отторжения трансплантата и требует постоянного мониторинга.

ЦЕЛЬ. Оценка методов определения уровня такролимуса в крови у реципиентов почечного трансплантата и сравнение различных подходов к мониторингу его концентрации.

ОБСУЖДЕНИЕ. Метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС) является стандартом количественной оценки ТАС в различных видах биоматериала. В клинической практике внедрены иммунохимические методы его определения в цельной крови, однако они могут давать перекрестную реакцию с неактивными метаболитами ТАС, завышая получаемые результаты. Метод иммунохемилюминесценции на магнитных частицах обеспечивает надежность результата и позволяет определять концентрации ТАС до 0,5 нг/мл, а коэффициент вариации результата не превышает 15% в сравнении с референсным методом ЖХ-МС/МС. ТАС характеризуется узким терапевтическим окном, а его содержание у реципиентов почки как в крови (цельная кровь, плазма), так и в мононуклеарах крови отличается высокой интраиндивидуальной вариабельностью (IPV). Это обуславливает необходимость разработки новых подходов к оценке целевых уровней ТАС, включая выбор биоматериала и метода определения ТАС у пациентов из группы риска дисфункции почечного трансплантата. Наибольшую клиническую значимость из показателей эффективности иммуносупрессии имеет равновесная концентрация ТАС в крови, соотношение C/D предложено использовать для прогноза токсичности. Уменьшение этого соотношения может быть предиктором неблагоприятного прогноза ввиду токсичности ТАС у реципиентов почки. Показатель IPV напрямую отражает стабильность экспозиции препарата у конкретного пациента, позволяет оценить риск отторжения и токсичности. Высокая IPV является независимым предиктором неблагоприятных исходов у реципиентов почечного трансплантата. Величина IPV концентрации ТАС зависит от эндогенных и экзогенных факторов, таких как полиморфизм *CYP3A5*, особенности диеты, лекарственные взаимодействия,

клинические ситуации. Регулярный контроль IPV и устранение влияющих факторов позволяют обеспечить хороший результат выживаемости трансплантата, как непосредственный, так и отдаленный.







ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Такролимус характеризуется узким терапевтическим окном, а его содержание в крови у реципиентов почки отличается высокой интраиндивидуальной вариабельностью. Проведение межлабораторных сличений и разработка нормализованных показателей позволит минимизировать разночтения в оценке концентрации TAC, а учет IPV позволит снизить риск неблагоприятных событий при краткосрочном и долгосрочном наблюдении реципиентов почки. Это обосновывает пересмотр подходов к мониторингу концентрации TAC для улучшения результатов лечения, повышения выживаемости почечного трансплантата и реципиента.

Ключевые слова: такролимус; TAC; лекарственный мониторинг; аналитические методы; реципиенты почки; интраиндивидуальная вариабельность; концентрация

Для цитирования: Хайбуллина З.Р., Исмаилов С.И., Махсумова Н.У., Джураева Н.М., Абдухалимова Х.В. Мониторинг уровня такролимуса у реципиентов почечного трансплантата в аспекте значимости индексированных показателей и интраиндивидуальной вариабельности: обзор литературы. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2026;16(3):293–307. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-850>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Zarina R. Khaibullina^{1,3} 
Saidmurad I. Ismailov^{1,3} 
Nargiza U. Makhsumova²  
Nigora M. Dzhuraeva¹ 
Khanum V. Abdukhalimova¹ 

Monitoring of Tacrolimus Concentration in View of Normalized Indicators and Its Intraindividual Variability in Kidney Transplant Recipients: A Literature Review

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Surgery named after Academician V. Vakhidov, 10 Kichik Xalqa Yo'li St., Tashkent 100010, Republic of Uzbekistan

² Center for Pharmaceutical Products Safety, 16 Ozod St., K. Umarov Pass., Tashkent 100102, Republic of Uzbekistan

³ Tashkent State Medical University, 2 Farobiy St., Tashkent 100109, Republic of Uzbekistan

✉ **Nargiza U. Makhsumova;** nargizamahsumova999@gmail.com, zrkhaybullina-1@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. Tacrolimus (TAC) in combination with mycophenolate mofetil and glucocorticoids is a cornerstone of immunosuppressive therapy after kidney transplantation. The analytical sensitivity of methods used to determine TAC concentrations in blood samples varies widely and associated with the risk of transplant rejection that requires regular monitoring.

AIM. To evaluate methods for measuring tacrolimus blood concentrations in kidney transplant recipients and compare different approaches to monitoring tacrolimus exposure.

DISCUSSION. Liquid chromatography with mass spectrometry (LC/MS/MS) is the standard for quantitatively assessing TAC in various biomaterials. Immunochemical methods for TAC determination in whole blood have been introduced into clinical practice; however, due to cross-reactivity with inactive TAC metabolites, the results may be overestimating. Immunochemiluminescence method, using magnetic particles, ensures reliable results and allows to determine TAC concentrations down to 0.5 ng/mL, while the coefficient of variation values does not exceed 15% compared to the reference LC/MS/MS method. TAC has a narrow therapeutic

window, and its levels in kidney transplant recipients, both in whole blood / plasma and in mononuclear cells, are characterized by high intra-patient variability (IPV). It necessitates the development of new approaches to assessing target TAC levels, including the choice of biomaterial and the method for TAC determination in patients with risk of kidney transplant dysfunction. The most clinically significant marker of immunosuppressive efficacy is the steady-state concentration of TAC in the blood. The C/D ratio has been proposed for toxicity prediction: a decrease in C/D ratio may be a predictor of an unfavorable prognosis due to TAC toxicity in kidney transplant recipients. The IPV directly reflects the stability of drug exposure in a given patient and allows for assessing the risk of transplant rejection and toxicity. A high IPV is an independent predictor of adverse outcomes in kidney transplant recipients. The IPV of TAC concentration depends on endogenous and exogenous factors, such as CYP3A5 polymorphism, dietary factors, drug-drug interactions, and clinical situations. Regular monitoring of IPV and elimination of influencing factors help ensure both immediate and long-term good survival of transplants.

CONCLUSIONS. Tacrolimus has a narrow therapeutic window, and its blood levels in kidney transplant recipients exhibit high IPV. Inter-laboratory comparison and the development of normalized values will minimize variability in TAC concentration assessments, while accounting for IPV will reduce the risk of adverse events during short- and long-term follow-up of kidney transplant recipients. This justifies a revision of approaches to monitoring TAC concentrations to improve treatment outcomes and increase kidney transplant and recipient survival.

Keywords: tacrolimus; TAC; therapeutic drug monitoring; analytical methods; kidney transplant recipients; intra-patient variability; concentration

For citation: Khaibullina Z.R., Ismailov S.I., Makhsumova N.U., Dzhuraeva N.M., Abdukhalimova K.V. Monitoring of tacrolimus concentration in view of normalized indicators and its intraindividual variability in kidney transplant recipients: A literature review. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(3):293–307. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-850>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Спрос на трансплантацию солидных органов прогрессивно увеличивается. В 2022 г. каждый час в мире проводилось около 18 трансплантаций, а ежегодный прирост проведенных операций достиг 9% [1, 2]. Потенциальная потребность в пересадке почки из расчета 75 на 1 млн населения составляет 1152–2468 операций в год¹. Начиная с 2018 г. в Республике Узбекистан отмечен значительный прогресс в развитии и реализации программы трансплантации. Число родственной трансплантации почки (ТП) возросло с 123 в 2018 г. до 409 операций в 2023 г., что составляет 12,2 на 1 млн населения [3, 4]. Увеличение количества реципиентов почки в Республике Узбекистан, которые пожизненно получают иммуносупрессивную терапию, диктует необходимость совершенствования подходов к ее мониторингу [5].

Адекватная иммуносупрессивная терапия является залогом жизнеспособности трансплантата [6, 7]. Такролимус (ТАС) в комбинации с микофенолатом мофетилом и глюкокортикои-

дами составляет основу иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки [8]. Персонализация подходов при титровании дозы ТАС является приоритетом при трансплантации солидных органов ввиду множества влияющих факторов, ассоциированных с фармакокинетикой препарата и индивидуальными особенностями организма реципиента.

Высокая интраиндивидуальная вариация (IPV) концентрации ТАС в крови отражает нестабильность иммуносупрессии, что напрямую связано с риском острого и хронического отторжения [9, 10]. Многочисленные исследования показали, что высокая IPV ассоциирована с неблагоприятными долгосрочными исходами, такими как потеря трансплантата и снижение функции, а низкая IPV – с большей стабильностью функции трансплантата и меньшей частотой отторжений [11].

Цель работы – оценка методов определения уровня такролимуса в крови у реципиентов почечного трансплантата и сравнение различных подходов к мониторингу его концентрации.

¹ GODT – Global Observatory on Donation and Transplantation.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Методические подходы к определению такролимуса у пациентов с трансплантатом почки

Залогом оптимальной иммуносупрессии является постоянный мониторинг концентрации ТАС [12]. Огромное значение при этом имеет точность определения его концентрации в лаборатории. В соответствии с европейским консенсусом предел количественного определения ТАС не должен превышать 1 нг/мл [13]. Жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС) – самый аналитически точный метод определения ТАС; «в исследовании, проведенном Международной ассоциацией по контролю за терапевтическими лекарственными средствами и клинической токсикологией (IATDMCT), ЖХ-МС/МС был определен как «золотой стандарт» мониторинга ТАС из-за его высокой специфичности в 53% обследованных лабораторий – 76 лабораторий в 14 разных странах» [14, 15].

Метод позволяет измерить только активную форму ТАС, без его неактивных метаболитов, а различные метаболиты такролимуса, включая М-I (13-O-demethyl), М-II (31-O-demethyl), М-III (15-O-demethyl), М-V (15,31-di-O-demethyl), дают перекрестную реакцию в иммунохимических тестах определения ТАС, с чем связано завышение показателя концентрации такролимуса в крови [13, 16]. Метод ЖХ-МС/МС характеризуется точностью при низких концентрациях ТАС (3–5 нг/мл), что особенно важно при снижении дозы препарата, имеет минимум ложноположительных результатов, высокую воспроизводимость и стабильность.

Точность метода очень высока, что следует из значений коэффициента вариации (CV%) от 3 до 5%; систематическая ошибка (intercept) минимальна; систематическое завышение (bias) $\leq 5\%$; линейность – в диапазоне от 0,1 до 20 пг/мл [17]. Поэтому ЖХ-МС/МС рассматривается как референсный метод и наилучшее решение для трансплантологических центров, где есть материальная база для установки и обслуживания такого типа приборов, которые производят, например, Sciex, Waters, Thermo Fisher. Однако, как известно, постановка метода ЖХ-МС/МС сопряжена со значительными финансовыми вложениями, требует наличия высококвалифицированного персонала, а анализ занимает достаточно много времени.

Метод ультра-высокоэффективной/высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ или флуоресцентным детектором (UPLC-UV и HPLC-FLD соответственно) считается менее специфичным; возможно наложение хроматографических пиков, что мешает четкому разделению компонентов; CV% составляет от 6 до 10%, значение показателя «bias» $\pm 10\%$ относительно ЖХ-МС/МС. Метод также дорогостоящий и мало подходит для клинических целей [18].

Альтернативой хроматографическим являются иммунохимические методы, которые хоть и менее точны и селективны, чем ЖХ-МС/МС, но удовлетворяют решению клинических задач рутинного определения ТАС. На заре развития трансплантологии применялся метод иммуноферментного анализа (ИФА), затем микроиммуноферментный анализ (МИФА), на смену которым пришли более точные иммунохимические методы: иммунохемилюминесцентный метод (ИХЛА), метод хемилюминесцентного иммуноанализа на парамагнитных микрочастицах (ИХЛАМЧ) и электрохемилюминесцентный иммуноанализ (ЭИХЛА) [19]. Метод ИХЛА используется, например, в анализаторах Maglumi (Snibe, China), а метод ИХЛАМЧ – в анализаторах Abbott Architect (США). Принципиальное различие между этими методами заключается в типах носителя и механизмах захвата антигена (табл. 1).

Электрохемилюминесцентный иммуноанализ сочетает в себе преимущества электрохимических методов и ИХЛА. В основе ЭИХЛА лежит принцип электрохемилюминесценции – излучения света в видимом диапазоне в результате электрохимических реакций. Комбинация метода электрохемилюминесценции с тем или иным форматом иммуноанализа позволяет повысить чувствительность и регистрировать как макромолекулы, так и низкомолекулярные соединения. Сравнительная характеристика методов определения ТАС представлена по показателям предела обнаружения (минимальное определяемое значение, LOD), которое не должно превышать 1 нг/мл, а также точности (CV%), уровня систематического завышения значений (bias) и линейности² [20–22] (табл. 2).

Как видно, методы ИХЛА, ЭИХЛА и ИХЛАМЧ могут быть использованы в клинической практике и сравнимы между собой по рассматриваемым параметрам [23].

Говоря о преимуществах и недостатках иммунохимических методов, следует отметить,

² Statistical quality control for quantitative measurement procedures: Principles and definitions. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.

Таблица 1. Сравнительная характеристика хемилюминесцентного иммуноанализа и хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах

Table 1. Comparative characteristic of chemiluminescent immunoassay and chemiluminescent microparticle immunoassay

Параметр <i>Parameter</i>	Хемилюминесцентный иммуноанализ <i>Chemiluminescent immunoassay</i>	Хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах <i>Chemiluminescent microparticle immunoassay</i>
Типы реакций <i>Reaction types</i>	Одностадийные или двухстадийные <i>One-step or two-step assays</i>	Двухстадийный «сэндвич» – метод или конкурентный формат <i>Two-step "sandwich" or competitive assay</i>
Тип носителя <i>Solid support</i>	Твердая фаза (обычно поверхность лунки, магнитная/пластиковая) <i>Solid phase (typically well surface, magnetic or plastic)</i>	Микрочастицы (магнитные полимерные частицы) <i>Microparticles (magnetic polymer particles)</i>
Механизм захвата антигена <i>Antigen capture mechanism</i>	Фиксация на поверхности или через магнитные гранулы <i>Immobilization on a solid surface or via magnetic beads</i>	Иммунореакция на поверхности микрочастиц, увеличивающей площадь для взаимодействия <i>Immunoreaction on the surface of microparticles providing increased interaction area</i>
Разделение связанного/свободного <i>Bound/free separation</i>	Промывка или магнитное отделение <i>Washing or magnetic separation</i>	Магнитное разделение <i>Magnetic separation</i>
Источник сигнала <i>Signal source</i>	Хемилюминесцентная реакция (чаще акридиний или люцифераза) <i>Chemiluminescent reaction (commonly acridinium ester or luciferase)</i>	Акридиний-эфир (реакция с H ₂ O ₂ , триггером) <i>Acridinium ester (reaction with H₂O₂ and trigger solution)</i>
Чувствительность <i>Analytical sensitivity</i>	Высокая (пг/мл – нг/мл) <i>High (pg/mL – ng/mL)</i>	Очень высокая (пг/мл) благодаря увеличенной поверхности частиц <i>Very high (pg/mL), due to the increased particle surface area</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Таблица 2. Сравнительная характеристика иммунохимических методов определения такролимуса в крови

Table 2. Comparative characteristic of immune-chemical methods of tacrolimus detection in blood

Метод <i>Method</i>	Пример типового оборудования <i>Examples of typical equipment</i>	Минимальное определяемое значение, нг/мл <i>LOD, ng/mL</i>	Коэффициент вариации относительно ЖХ-МС/МС, % <i>CV% relatively to LC-MS/MS</i>	Систематическое завышение, % <i>Bias, %</i>	Диапазон линейности (нг/мл) <i>Linearity (ng/mL)</i>
МИФА <i>MEIA</i>	Siemens Viva-E	~2,0	20–35	+20–30	2–30
ИХЛА <i>CLIA</i>	Beckman Access	~1,5	15–25	+20–25	2–30
ИХЛА <i>CLIA</i>	Snibe Maglumi X3/X8	~0,5	8–15	+10–25	0,5–30
ЭИХЛА <i>ECLIA</i>	Roche Cobas e411/601	~0,5–1,0	7–12	+10–20	1–30
ИХЛАМЧ <i>CMIA</i>	Abbott Architect i1000SR/i2000SR	1,5–2,0	~10	+15–20	2–30
ЖХ-МС/МС <i>LC-MS/MS</i>	Thermo Fisher TSQ Altis, TSQ Quantum	~0,2	0	0	0,2–100

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. МИФА – микроиммуноферментный анализ; ИХЛА – иммунохемилюминесцентный анализ; ИХЛАМЧ – хемилюминесцентный иммуноанализ на парамагнитных микрочастицах; ЭИХЛА – электрохемилюминесцентный иммуноанализ; ЖХ-МС/МС – жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией.

Note. ELISA, microenzyme-linked immunosorbent assay; CLIA, chemiluminescent immunoassay; CMIA, chemiluminescent microparticle immunoassay (using paramagnetic microparticles); ECLIA, electrochemiluminescent immunoassay; LC-MS/MS, liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LOD, limit of detection; CV%, coefficient of variation, %.

что вероятность перекрестной реактивности антител к ТАС и его метаболитам — метильным производным — обуславливает завышение значений концентрации ТАС. Повышение чувствительности метода возможно через автоматизацию предварительной обработки образца, увеличение стабильности реагентов для снижения возможного матричного эффекта и разработку новых реагентов на основе анти-ТАС антител [15].

Знание чувствительности и специфичности различных методов при определении ТАС важно для принятия клинических решений, при этом рекомендуется определять ТАС у пациента одним и тем же методом во избежание межлабораторных различий, которые могут привести к неверному выбору дозы препарата. Вышесказанное обуславливает необходимость разработки коэффициентов пересчета получаемых значений ТАС (нормализованных значений) при переходе на другой метод анализа.

Обсуждая вид биоматериала для определения ТАС, следует отметить преимущества плазмы крови, содержащей активную фракцию ТАС, однако в рутинной клинической практике ТАС определяют в цельной крови, подвергнутой предварительной пробоподготовке таким образом, чтобы получить ТАС из разрушенных клеток крови и плазмы. Относительно использования плазмы, форменных элементов периферической крови, высушенной крови мнения исследователей разноречивы.

T.R. Zijp с соавт., принимая во внимание тот факт, что в эритроцитах фракция ТАС не активная, указывают на предпочтительное определение ТАС в плазме методом ЖХ-МС/МС. На основе анализа 2333 образцов крови от 1325 реципиентов, в том числе 1714 образцов от реципиентов почки, установили медианное значение концентрации ТАС в плазме, которое составило 0,15 мкг/л для реципиентов почки [24]. На содержание ТАС в цельной крови сильно влияет гематокрит, а побочные эффекты ТАС ассоциированы с его несвязанной фракцией в плазме крови, поэтому представляет интерес то, как соотносятся между собой концентрации ТАС в крови и плазме.

J.V. Koopen с соавт., изучив 1973 образца плазмы и 1961 образец цельной крови, установили, что содержание ТАС в цельной крови на уровне 31,0–40,4 нг/мл соответствует содержанию ТАС в плазме на уровне 0,19–0,29 нг/мл, а оптимальным уровнем ТАС в плазме для реципиентов почки является 0,06–0,26 нг/мл по результатам ЖХ-МС/МС [25].

Предсказательная ценность определения ТАС в крови для дисфункции и отторжения трансплантата почки значительно ниже, чем таковая в лимфоцитах; альтернативой является определение концентрации ТАС в мононуклеарах периферической крови, что изучено в эксперименте с помощью метода UPLC МС/МС, но клиническая ценность данного подхода до конца не изучена [26]. Выявлено, что уровень ТАС в мононуклеарах составляет 3,6% от уровня в цельной крови; концентрации ТАС в цельной крови и мононуклеарах положительно коррелируют между собой на 7 и 14 сут после трансплантации почки, а также через 3 и 6 мес.; содержание ТАС в мононуклеарах коррелирует с уровнем креатинина и скоростью клубочковой фильтрации на всех сроках наблюдения. У больных с наличием донор-специфических антител (DSA) IPV концентрации ТАС в мононуклеарах крови была статистически значимо выше, чем у пациентов без DSA, а при определении ТАС в цельной крови таких особенностей не было выявлено, что указывает на преимущества определения ТАС в мононуклеарах относительно определения его в цельной крови [27].

Таким образом, в настоящее время метод ЖХ-МС/МС является «золотым стандартом» оценки ТАС как в цельной крови, так и в плазме крови, а для широкой клинической практики внедрены иммунохимические методы определения ТАС в цельной крови, подвергнутой пробоподготовке. Важными преимуществами иммунохимических методов являются следующие: высокая скорость проведения теста и легкость в исполнении, что не требует особых навыков от персонала, тогда как метод ЖХ-МС/МС требует специальной квалификации и дорогостоящих расходных материалов. Метод иммунохемилюминесценции на магнитных частицах является приемлемым для клинической практики, так как обеспечивает надежность результата и способен определять ТАС в низких концентрациях (до 0,5 нг/мл), при этом в сравнении с референс-методом ЖХ-МС/МС значение CV% результата не превышает 15%. Имея оптимальное соотношение цена/качество, метод ИХЛА широко используется в лабораторной практике для определения концентрации ТАС.

Тем не менее имеется проблема межлабораторных различий при определении ТАС, связанная с использованием для анализа как различного биоматериала (цельная кровь, плазма, сыворотка, мононуклеары), так и разных методов (ИФА, ИХЛА, ИХЛАМЧ), что затрудняет подбор дозы препарата у реципиента и поддержание

иммуносупрессии на должном уровне [21, 22]. Содержание ТАС в биоматериале отличается высокой IPV у реципиентов почки с наличием антидонорских антител и риском отторжения трансплантата. Уровень ТАС в плазме крови отражает его несвязанную фракцию, с увеличением которой ассоциированы побочные эффекты ТАС, что обуславливает выбор биоматериала и метода определения ТАС у пациентов группы риска для прогноза дисфункции почечного трансплантата [24].

Клиническое значение показателей эффективности иммуносупрессии

Регулярный лекарственный мониторинг является обязательным условием при назначении ТАС, так как препарат имеет узкое терапевтическое окно – 5–15 нг/мл в цельной крови. При выходе за эти пределы наблюдается либо недостаточная иммуносупрессия и отторжение/дисфункция трансплантата, либо токсичность ТАС. Как отмечает Ф. Клим, в большинстве случаев для успешной иммуносупрессии при трансплантации почки концентрация ТАС в крови не должна превышать 20 нг/мл, однако целевые уровни ТАС зависят от срока, прошедшего после трансплантации почки (10–20 нг/мл – в ранний послеоперационный период, 8–10 нг/мл – в более поздние сроки, что зависит от клинических условий и режима иммуносупрессии), от возраста пациента и других факторов [28, 29]. По мнению А.А. Кудри, «даже небольшие изменения в режиме дозирования и/или концентрации в крови могут приводить к существенному снижению терапевтического эффекта (при уменьшении дозировки и/или концентрации) или развитию токсичности (при увеличении дозировки и/или концентрации)» [30]. Тщательный подбор дозы ТАС, как правило, проводится в стационаре в течение периода госпитализации реципиента почки, который в среднем длится от 25 до 45 сут. Эти сроки широко варьируют в зависимости от тяжести состояния пациентов, при этом используется метод, налаженный для определения ТАС в данном лечебном учреждении, равно как и идентичный биоматериал при определении ТАС в динамике.

При подборе дозы ТАС в составе иммуносупрессивной терапии важно использовать рекомендации KDIGO³, а также разрабатывать локальные клинические протоколы с учетом собственного опыта. В локальных протоколах ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. академика В. Вахидова» (ГУ «РСНПМЦХ

им. ак. В. Вахидова», Ташкент, Республика Узбекистан) прописано несколько схем ведения реципиентов и несколько режимов иммуносупрессивной терапии. Наиболее часто у реципиентов почки проводится трехкомпонентная иммуносупрессия с назначением метилпреднизолона, микофенолата мофетила и такролимуса. Первую дозу ТАС реципиенты почки получают за 2 сут до трансплантации в дозе 0,1 мг/кг/сут, далее доза поддерживается для достижения целевой концентрации на уровне 8–10 нг/мл ТАС в первые 90 сут, затем доза снижается индивидуально.

А.В. Шабунин и соавт. считают, что целевая концентрация ТАС в раннем послеоперационном периоде должна составлять 10–12 нг/мл [31]. Ранний послеоперационный период является критическим для реципиентов почки из-за высокого риска острой нефротоксичности ТАС, поскольку рекомендуемые дозы и концентрации препарата наиболее высокие. В основе острой нефротоксичности лежит изменение гемодинамики на микроциркуляторном уровне и дисфункция эндотелиальных клеток, поскольку ингибиторы кальциневрина снижают продукцию оксида азота на фоне гиперпродукции активных форм кислорода и азота [31]. Итогом являются вазоконстрикция приносящей артериолы нефрона, гипоксия и повреждение канальцев, развитие тромботической микроангиопатии и нарушение ионного обмена, приводящие к снижению скорости клубочковой фильтрации, увеличению креатинина в плазме [32]. Исследователи едины во мнении, что в отдаленном периоде доза ТАС и его целевая концентрация могут быть снижены, так как к 12 мес. после трансплантации снижается скорость клиренса ТАС. В связи с этим Е.В. Парабина и соавт. рекомендуют снижать дозу до достижения целевого уровня 3 нг/мл ТАС в крови для минимизации нефротоксичности в отдаленные сроки после трансплантации [33].

В то же время мнения исследователей расходятся относительно того, на какой показатель лучше ориентироваться при определении достаточности иммуносупрессии, прогнозировании выживаемости трансплантата [34, 35]. В настоящее время нет единого мнения об информативности таких показателей, как концентрация после последнего приема препарата при стабильной дозе (C_0) – равновесная концентрация; соотношение равновесной концентрации после последнего приема к дозе (C/D); площадь под фармакокинетической кривой (AUC) для серии почасовых

³ <https://kdigo.org/guidelines/>

измерений TAC; определение концентрации TAC в лимфоцитах [36–38].

Соотношение C/D такролимуса – это не просто фармакокинетический параметр, а прямой суррогатный маркер скорости метаболизма препарата, который имеет клиническую прогностическую ценность для исходов трансплантации [39]. Низкое C/D указывает на то, что пациенту нужна более высокая доза для поддержания терапевтического уровня, так как он является быстрым метаболизатором лекарства (часто носитель экспрессора CYP3A5). Высокое C/D свидетельствует о том, что такому пациенту достаточно малой дозы для достижения целевого стабильного уровня – равновесной концентрации C_0 и этот пациент является медленным метаболизатором TAC.

Поскольку C/D отражает скорость метаболизма препарата, то оно может использоваться как простой и надежный маркер для прогнозирования долгосрочной функции почечного трансплантата [40]. В исследовании E. Kwiatkowska с соавт. было показано, что значение C/D в среднем составило 1,63 при наблюдении 170 пациентов в течение 10 лет и достоверно увеличивалось в динамике (12–120 мес.). Авторы обнаружили отрицательную корреляцию между C/D и уровнем креатинина к концу периода наблюдения, на основании чего сделан вывод о том, что более низкое значение C/D связано с худшими показателями креатинина и риском снижения функции почки [39].

Возможно, низкое значение показателя C/D, который указывает на то, что пациент принимает достаточно высокую дозу препарата для достижения целевой концентрации TAC в крови, обуславливает нефротоксичность TAC, что вызывает снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение креатинина. В то же время E.C. Hryniewiecka с соавт. на опыте изучения 506 реципиентов почки и печени выявили, что доступный и простой в применении в клинической практике показатель C/D не может рассматриваться как параметр, напрямую отражающий скорость образования основных метаболитов TAC как у реципиентов печени, так и у реципиентов почки [41].

J.B. Woillard с соавт. изучили 1325 пациентов, получавших такролимус (3827 измерений C_0 и расчетов AUC серии почасовых измерений TAC), и выявили, что наименьшая относительная вариабельность между двумя последовательными визитами наблюдалась для соотношения AUC/ C_0 (95% доверительный интервал (ДИ)):

от минус 43% до +44%, в то время как для AUC она составляла от минус 77% до +72%, для AUC/D – от минус 82% до +98%, для C_0 – от минус 81% до +80%, а для C_0/D – от минус 94% до +117%. Корреляция между последовательными измерениями также была наилучшей для AUC/ C_0 ($r=0,33$ и $r=0,34$ при разных интервалах между визитами) по сравнению с C_0 ($r=0,21$ и $r=0,22$) и AUC ($r=0,19$ и $r=0,28$) [42]. Регрессионный анализ AUC $_{0-24}$ и C_0 показал, что у части пациентов стандартные целевые значения C_0 соответствовали нетипичным значениям AUC.

Так как AUC/ C_0 остается стабильным в течение длительного периода, предложен алгоритм расчета индивидуализированных целевых значений C_0 на основании AUC – как при наличии предшествующих данных AUC, так и при их отсутствии. X.H. Wang с соавт. считают оптимальной схемой проведения мониторинга определение концентрации TAC через 2, 4, 6, 10 ч после введения TAC (AUC $_{0-12h}$: $C_2-C_4-C_6-C_{10}$ ($r^2=0,989$)), для амбулаторных больных может быть использована модель $C_{0,5}-C_6$ ($r^2=0,849$) [43]. Однако до настоящего времени не определены целевые показатели экспозиции C_0 против AUC; не уточнено, насколько стабилен и полезен показатель AUC/ C_0 как индивидуальный «паспорт» и можно ли по нему динамически пересчитывать персональные C_0 -цели.

S. Udomkarnjananun с соавт. измерили концентрацию TAC в цельной крови и внутри клеток на 6 ± 1 сут (до приема, через 4 и 8 ч после дозы) и на 14 ± 3 сут (до приема) после трансплантации, а также провели фармакокинетический анализ с использованием программного обеспечения для нелинейного моделирования смешанных эффектов (NONMEM). В работе установлено, что доза преднизолона влияла на скорость абсорбции TAC, в то время как уровень гемоглобина, носительство аллеля CYP3A4*22 и статус экспрессии гена CYP3A5 были ассоциированы с пероральным клиренсом TAC ($p<0,001$) [44]. Полиморфизм CYP3A5*3 существенно влияет на фармакокинетику и концентрацию TAC в крови. У пациентов без экспрессии CYP3A5 наличие аллеля CYP3A4*22 оказывало значимое влияние на показатель соотношения равновесной концентрации к дозе (C_0/D) и дозу, необходимую для достижения терапевтического уровня, даже после внесения поправки на эффект CYP3A5*3. У пациентов, несущих аллель CYP3A4*22, наблюдалось достоверное повышение плазменного соотношения C_0/D TAC и снижение потребности в суточной дозе препарата для достижения целевого минимального уровня после трансплантации почки.

Внутриклеточные концентрации ТАС коррелировали с внутриклеточной продукцией интерлейкина-2, а расчет показателя C/D на 3-м и 6-м мес. после трансплантации может способствовать выявлению пациентов с повышенным риском развития острого отторжения и последующего ухудшения функции трансплантата [34]. Метаанализ, включающий 8 исследований ($n=2683$) с участием 2683 реципиентов почки, показал, что носительство аллеля *CYP3A4*22* было достоверно связано с более высоким соотношением C_p/D (средняя разница MD составила 0,57 нг/мл/мг, 95% ДИ: от 0,28 до 0,86, $p=0,0001$) и с меньшей средней суточной дозой ТАС (MD составила минус 2,02 мг/сут, 95% ДИ: от минус 2,55 до минус 1,50, $p<0,00001$) [45, 46].

Таким образом, ТАС характеризуется узким терапевтическим окном, а целевая концентрация определяется временем, прошедшим после трансплантации, и клиническими особенностями реципиентов. Уровень ТАС в крови необходимо тщательно контролировать для достижения баланса между эффективностью и дозозависимой токсичностью. Большинство трансплантологов ориентируются на равновесную концентрацию ТАС в крови, а соотношение C/D предлагают использовать для прогноза токсичности ТАС, так как уменьшение этого соотношения может быть предиктором неблагоприятного прогноза ввиду токсичности ТАС у реципиентов почки.

Фармакокинетика и лекарственные взаимодействия при иммуносупрессии такролимусом

При пероральном приеме ТАС всасывается на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, а достижение пиковой концентрации происходит через 1–3 ч, причем она выше у детей, чем у взрослых (30 и 25 нг/мл соответственно); биодоступность ТАС составляет 19–20% после пересадки почки [26, 47]. Жирная пища увеличивает время достижения пиковой концентрации в крови в 3–5 раз – с $1,4\pm 0,6$ до $6,5\pm 3,0$ ч [48].

Наличие сопутствующих заболеваний у реципиента, таких как артериальная гипертония, инфекционные осложнения, диарея, почечная недостаточность и другие, сопровождается назначением дополнительных лекарственных препаратов, что повышает риск развития нежелательных лекарственных взаимодействий. Дополнительное назначение лекарственных препаратов должно проводиться с учетом их

потенциального влияния на концентрацию ТАС. Такролимус метаболизируется цитохромом P450 3A4 (*CYP3A4*) в печени. Уровень ТАС резко повышается при приеме ингибиторов *CYP3A4*. Увеличение ТАС в крови происходит при приеме макролидов (klarитромицин, эритромицин), азолов (флуконазол, кетоконазол, итраконазол), блокаторов кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), антиретровирусных препаратов (ритонавир, индинавир). К ингибиторам *CYP3A4* также относятся хлорамфеникол, циклоспорин, амфотерицин В [47]. К индукторам *CYP3A4* относятся кортикостероиды, фенитоин, рифампицин, сиролimus, омепразол, а также барбитураты [49, 50]. При приеме индукторов *CYP3A4* метаболизм ТАС ускоряется, что требует корректировки дозы. Известно о 731 препарате, взаимодействующем с такролимусом⁴, из них 231 взаимодействует существенно. Установлено, что полиморфизм гена *CYP3A5* также влияет на скорость метаболизма ТАС. В частности, носители аллеля *CYP3A5* 6986GG имели более высокие показатели AUC_{0-12h} в мононуклеарах периферической крови по сравнению с носителями 6986AA или GA генотипа ($p=0,026$); носители *ABCB1* 3435TT генотипа имели более высокий показатель AUC_{0-12h} относительно носителей *ABCB1* 3435CC и CT генотипа ($p=0,046$) [43].

Таким образом, выявление полиморфизма метаболизирующих ТАС цитохромов P450 (*CYP3A5* и *CYP3A4*), сопутствующих заболеваний, состава микробиоты кишечника, уровня эндотоксемии, лекарственных взаимодействий у каждого реципиента, а также его приверженность к лечению имеют важное значение для выбора дозы и минимизации колебаний концентрации ТАС в крови.

Интраиндивидуальная вариабельность концентрации такролимуса

Важным параметром оценки адекватности иммуносупрессии ТАС является интраиндивидуальная вариабельность (IPV) его концентрации. Этот показатель является интегральным и отражает влияние внешних и внутренних факторов на уровень такролимуса в крови [51]. Именно показатель IPV напрямую отражает стабильность экспозиции препарата у конкретного пациента и позволяет оценить риск отторжения и токсичности. IPV измеряется на основании 4–5 последовательных определений концентрации такролимуса в крови пациента при приеме неизменной дозы (в течение 2 нед. – 1 мес.) с расчетом коэффициента вариации (CV%). Если

⁴ www.drugs.com

CV% \leq 15%, то вариабельность низкая (приемлемая), если \geq 20%, то вариабельность высокая. Точных данных относительно пороговых значений IPV для предсказания неблагоприятных исходов нет. Большинство авторов считают, что высокая IPV является независимым предиктором неблагоприятных исходов, а регулярный контроль IPV и устранение влияющих факторов позволяют обеспечить хороший как непосредственный, так и отдаленный результат выживаемости трансплантата [52]. Однако необходимо отметить, что вопрос частоты и синхронизации отбора проб на ТАС до конца не решен: неизвестно, какой интервал между заборами проб и какое количество проб необходимы, чтобы оценка IPV была надежной, так как эти данные варьируют в количестве от 3 до 8 определений (в среднем 4–5).

Нестабильность концентрации ТАС, то есть широкий диапазон результатов ее измерения в крови при неизменной дозе препарата, являетсястораживающей ситуацией и может приводить к ухудшению результатов трансплантации почки [53]. Было установлено, что вероятность потери трансплантата у реципиентов с коэффициентом вариабельности концентрации ТАС \geq 30%, а именно с IPV от 30 до 44% и \geq 45%, составляет 32 и 66% соответственно [57].

Многочисленные исследования показали, что высокая IPV ассоциирована с худшими долгосрочными исходами (потеря трансплантата, снижение функции); низкая IPV – с большей стабильностью функции трансплантата и меньшей частотой отторжений. В ходе исследований с участием 174 пациентов было выявлено, что ускоренный метаболизм ТАС через 6 мес. после трансплантации ($n=174$) был ассоциирован со снижением функции почечного трансплантата в отдаленном периоде: через 1 год (OR=2,141, 95% ДИ: 1,044–4,389, $p=0,038$); через 2 года после операции (OR=4,654, 95% ДИ: 1,197–18,097, $p=0,026$); коэффициент вариабельности концентраций ТАС (IPV, выраженная через значение CV%) был связан со снижением скорости клубочковой фильтрации через 3 года после трансплантации. Уровень липокалина (NGAL) – молекулы-биомаркера повреждения почек, который быстро высвобождается из клеток тубулярного эпителия и нейтрофилами в ответ на острое повреждение почек (гипоксия, ишемия, токсины), – коррелировал с индексами интерстициального фиброза / тубулярной атрофии (IF/TA) и хроническими повреждениями через 3 мес., а также отрицательно коррелировал с минимальной концентрацией ТАС (C_0) и показателем C/D через 3 мес. и 1 год [7].

Также важно учитывать индивидуальные факторы риска высокой IPV: приверженность к терапии (пропуск доз, нерегулярный прием) [46, 51]; фармакогенетические особенности (полиморфные варианты генов CYP3A5 и ABCB1); взаимодействие с другими лекарствами (ингибиторы/индукторы CYP3A) [50]; клинические состояния (инфекции, диарея, изменения функции печени) [52].

Значимыми факторами, влияющими на концентрацию ТАС в крови, являются следующие: специфика фармакокинетики (интенсивность метаболизма ТАС посредством CYP3A4 и CYP3A5 и роль генетического полиморфизма данных изоферментов); участие Р-гликопротеина (MDR1/ABCB1) в транспорте ТАС через клеточные мембраны [53] и активность сигнальных путей с вовлечением кальциневрина (Ca^{2+} /кальмодулин/кальциневрин/NFAT). Концентрация ТАС зависит от связывания с белком FKBP12. Токсичность ТАС зависит от влияния на биохимические каскады апоптоза, баланса глутатиона (GSH/GSSG), активности супероксиддисмутазы и каталазы, а также от состояния печени, почек, абсорбтивной функции желудочно-кишечного тракта, сопутствующих заболеваний, фармакотерапии и приверженности к лечению.

Факторы, влияющие на увеличение IPV, указаны на *рисунке 1*.

Помимо генетических факторов, количество эритроцитов и уровень альбумина являются независимыми факторами, ассоциированными с концентрацией препарата в крови и с соотношением C/D. При анемии и гипоальбуминемии концентрация ТАС в цельной крови снижается, поскольку уменьшается количество белков, с которыми он связывается, и выведение происходит быстрее. Это также объясняет феномен снижения дозы с увеличением срока после операции, поскольку у большинства реципиентов сниженные в раннем периоде уровни гематокрита и альбумина восстанавливаются до нормы с течением времени. При печеночно-клеточной недостаточности наблюдается снижение активности системы цитохромов P450, что увеличивает время полувыведения препарата, поэтому его концентрация повышается; при механической желтухе концентрация также повышается из-за нарушения выведения желчи.

Нерешенные вопросы по IPV такролимуса заключаются в том, как правильно измерять и выражать IPV. К сожалению, ни один из показателей (CV% по C_0 , вариабельность C/D, вариабельность AUC) не стал «золотым стандартом». Отсутствует

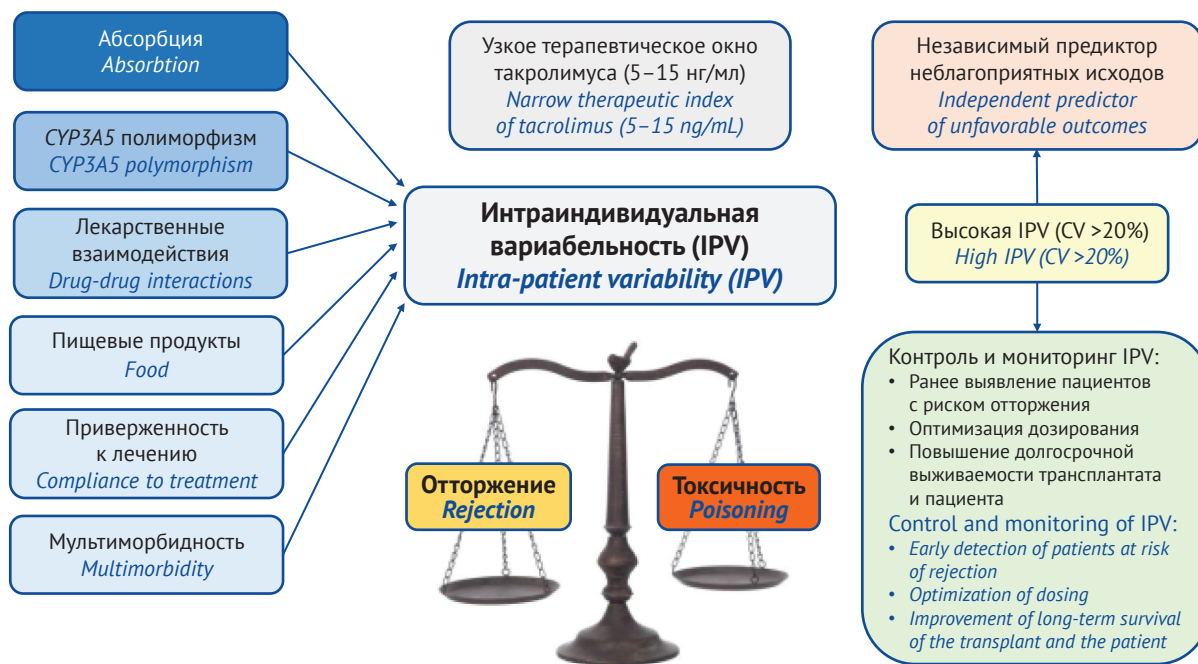


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Значимость оценки интраиндивидуальной вариабельности такролимуса и факторы, влияющие на нее

Fig. 1. Importance of interpatient variability of tacrolimus and influence of factors

точный порог клинической значимости, то есть значения универсального порога отсечения (cut-off) для разных периодов после трансплантации и разных групп риска вследствие варьирования данных от 15 до 30%. Не определены фармакодинамические маркеры (антидонорские антитела, цитокины, клеточная активация), которые лучше всего коррелируют с IPV. Нуждаются в детализации механизмы развития высокой IPV – в частности, механизм дифференциации низкой приверженности и истинной высокой IPV, вклад кишечных факторов (диарея, энтерит, микробиота, Р-гликопротеин) и редких вариантов полиморфизма цитохромов Р450 системы микросомального окисления (МОС) кишечника и печени (СУР3А5/СУР3А4/АВСВ1/НР112 и редких вариантов), вклад различий фармакокинетики при приеме оригинального препарата и его аналогов, а также лекарственные взаимодействия (индукторы и ингибиторы ферментов МОС) [50, 54].

Отдельного внимания заслуживает связь IPV с клиническими исходами. Например, высокая IPV – это маркер отторжения или маркер нестабильности иммуносупрессии. Учитывая генетические и клинические аспекты IPV, М. Yu с соавт. предложили комбинированную фармакогенетическую и клиническую оценку для титрования дозы ТАС. Модель позволяет прогнозировать непредсказуемую фармакодинамику и высокую интраиндивидуальную вариабельность ТАС

в раннем периоде после операции в 46% случаев, тогда как на основании оценки полиморфизма цитохромов Р450 – лишь в 16% случаев. В работе показано, что высокая концентрация ТАС в раннем послеоперационном периоде после трансплантации почки связана с острым отторжением, но не связана с отсроченной функцией трансплантата почки [55].

До настоящего времени до конца не ясно, насколько различается порог «опасной» IPV для почки в разные периоды после вмешательства, как именно IPV связана с появлением вновь образованных донор-специфических антител. Важнейшая задача при этом – разработка стратегии снижения IPV. Компонентами этой стратегии могут быть пролонгированные формы ТАС, терапевтические напоминания или датчики приема, телемониторинг, фармакогенетически ориентированная доза, нутритивные протоколы, а также протоколы мониторинга. При этом важно знать, окупаются ли частый мониторинг по фармакокинетическим кривым (AUC-guided TDM) и цифровой контроль приема. Важно дифференцировать категории пациентов, в отношении которых требуется усилить наблюдение и осуществлять более частый мониторинг (подростки, высокий титр предрасполагающих панель-реактивных антител, нестабильный уровень C_0 , экспрессоры СУР3А5, дети (быстрый рост длины тела и веса), пожилые люди (полипрагмазия, мультиморбидность)). Нужно определить

необходимость персональных траекторий C_0 и их допустимые «амплитуды» в зависимости от времени после трансплантации, наличия антидонорских антител, инфекций (ВК-вирус/цитомегаловирус) и нефротоксичности [54, 55].

Таким образом, именно показатель IPV напрямую отражает стабильность экспозиции препарата у конкретного пациента и позволяет оценить риск отторжения и токсичности. Регулярный контроль IPV и устранение влияющих факторов позволяют обеспечить хороший результат выживаемости трансплантата, как непосредственный, так и отдаленный. Высокая интраиндивидуальная вариабельность концентрации ТАС зависит от эндогенных и экзогенных факторов. Ключевым аспектом является полиморфизм цитохромов P450, что определяет скорость биотрансформации ТАС, а также особенности диеты, приема других лекарств, которые также метаболизируются в печени. Расчет весовых коэффициентов для изучения вклада факторов, влияющих на IPV ТАС у реципиентов почки, представляет значительный интерес.

Клинический мониторинг токсических эффектов такролимуса

Анализ 18 исследований (5 рандомизированных контролируемых испытаний и 13 обсервационных исследований, 4030 пациентов) показал отсутствие значимой связи между минимальными концентрациями ТАС в цельной крови и развитием неврологических побочных эффектов, таких как тремор, головная боль и бессонница. В то же время женский пол и афроамериканское происхождение, а также пожилой возраст ассоциировались с повышенной распространенностью неврологических осложнений. Данные относительно того, сопровождаются ли формы ТАС с пролонгированным высвобождением меньшей частотой неврологических нарушений по сравнению с формами немедленного высвобождения, оказались противоречивыми [6].

Токсичность ТАС реализуется через нарушения энергетического обмена, снижение активности естественных антиоксидантов и ферментов антиоксидантной системы, в частности системы

с участием глутатиона, а также дисрегуляцию глюконеогенеза, путей обмена валина, изолейцина, аспартата, пиримидинов и орнитинового цикла мочевинообразования.

Выделено несколько метаболитов – мембранных фосфолипидов, связанных с окислительным стрессом и мембранодеструкцией при токсичности такролимуса. Методом высокоточной ЖХ-МС и стандартными лабораторными методами выявлены специфические сывороточные метаболиты, коррелирующие с уровнями ТАС: фосфатидилсерин, фосфатидилглицерин, фосфатидилэтаноламин, арахидил-пальмитолеат, церамид, уровень Mg^{2+} и мочевой кислоты; авторы доказали валидность использования этих метаболитов в качестве потенциальных маркеров с помощью трех алгоритмов машинного обучения: Naïve Bayes (наивный байесовский классификатор), Random Forest (метод случайного леса) и Logit model (логистическая регрессия) [56]. Однако в настоящее время только биопсия почки позволяет точно судить о наличии токсичности ТАС [54].

Таким образом, специфический маркер токсичности ТАС для клинической практики не найден, однако именно токсичность ТАС является предиктором неблагоприятных исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммуносупрессия у реципиентов почечного трансплантата требует постоянного мониторинга, так как такролимус характеризуется узким терапевтическим окном, а его содержание в крови у реципиентов почки отличается высокой интраиндивидуальной вариабельностью. Проведение межлабораторных сличений и разработка нормализованных показателей позволит минимизировать разночтения в оценке концентрации ТАС, а учет IPV позволит снизить риск неблагоприятных событий при краткосрочном и долгосрочном наблюдении реципиентов почки. Это обосновывает пересмотр подходов к мониторингу концентрации ТАС для улучшения результатов лечения, повышения выживаемости почечного трансплантата и реципиента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Исмаилов СИ, Бахритдинов ФШ, Маткаримов ЗТ и др. Статистика изменений показателя количества операций родственной трансплантации почки в Республике Узбекистан. *Проблемы биологии и медицины*. 2024;(3):94–101. Ismailov SI, Bakhriddinov FSh, Matkarimov ZT, et al. Statistics of changes in the number of living-related kidney transplantations in the Republic of Uzbekistan. *Problems of Biology and Medicine*. 2024;(3):94–101 (In Russ.).
2. Bellini MI, Nozdrin M, Pengel L, et al. How good is a living donor? Systematic review and meta-analysis of the effect of donor demographics on post kidney transplant outcomes. *J Nephrol*. 2022;35(3):807–20. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01231-7>
3. Порханов ВА, Исмаилов СИ, Назыров ФГ и др. Родственная трансплантация печени в Республике Узбекистан: нынешнее состояние и перспективы развития. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023;(11):34–46. Porkhanov VA, Ismailov SI, Nazyrov FG, et al. Living-re-

- lated liver transplantation in the Republic of Uzbekistan: Current status and development prospects. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2023;(11):34–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202311134>
4. Назыров ФГ, Ибадов РА, Бахритдинов ФШ и др. Анализ потребности в трансплантации почки у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью в республике Узбекистан. *Медицинский журнал Узбекистана*. 2019;2(4):2–6. Nazirov FG, Ibadov RA, Bakhriddinov FSh, et al. Analysis of the need for kidney transplantation in patients with end-stage chronic renal failure in the Republic of Uzbekistan. *Medical Journal of Uzbekistan*. 2019;(4):2–6 (In Russ.).
 5. Хайбуллина ЭР, Бабаджанов АХ, Джураева НМ, Турғунбаев ЭК. Особенности системы гемостаза и метаболизма у больных с терминальной стадией болезни печени как предпосылки для развития осложнений при ее трансплантации. *Хирургия Узбекистана*. 2023;(4):56–63. Khaibullina ZR, Babadjanov AKh, Dzhuraeva NM, Turgunbaev EK. Features of hemostasis and metabolism in patients with end-stage liver disease as prerequisites for complications during transplantation. *Surgery of Uzbekistan*. 2023;(4):56–63 (In Russ.).
 6. King CP, Cossart AR, Isabel NM, et al. The association between tacrolimus exposure and tremor, headache and insomnia in adult kidney transplant recipients: A systematic review. *Transplant Rev (Orlando)*. 2024;38(1):100815. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2023.100815>
 7. Maslauskienė R, Vaiciuniene R, Radzeviciene A, et al. The influence of tacrolimus exposure and metabolism on the outcomes of kidney transplants. *Biomedicines*. 2024;12(5):1125. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051125>
 8. Degraeve A, Moudio S, Haufroid V, et al. Predictors of tacrolimus pharmacokinetic variability: Current evidence and future perspectives. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(9):769–82. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1803277>
 9. van Gelder T, Gelinck A, Meziyerh S, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus after kidney transplantation: Trough concentration or AUC-based monitoring? *Br J Clin Pharmacol*. 2025;91(6):1600–6. <https://doi.org/10.1111/bcp.16098>
 10. Lee DH, Lee H, Yoon HY, et al. Association of P450 oxidoreductase gene polymorphism with tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):261.
 11. Kim JS, Shim S, Yee J, et al. Effects of CYP3A4*22 polymorphism on tacrolimus trough concentration in kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1201083. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1201083>
 12. Frohlich E. Understanding and preventing adverse effects of tacrolimus metabolism in transplant patients. *Curr Drug Metab*. 2019;20(13):1039–40. <https://doi.org/10.2174/1389200219666180806154433>
 13. Wallemacq P, Goffinet JS, O'Morchoe S, et al. Multi-site analytical evaluation of the Abbott ARCHITECT tacrolimus assay. *Ther Drug Monit*. 2009;31(2):198–204. <https://doi.org/10.1097/ftd.0b013e31819c6a37>
 14. Shimada T, Kawakami D, Fujita A, et al. Validation of an automated sample preparation module connected to LC-MS/MS and comparison with conventional immunoassays for quantitation of tacrolimus and cyclosporine A in a clinical setting. *J Pharm Health Care Sci*. 2024;10(1):5. <https://doi.org/10.1186/s40780-023-00318-6>
 15. Гичкун ОЕ. Контроль концентрации такролимуса в крови. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2020;22(2):165–70. Gichkun OE. Monitoring tacrolimus whole blood concentrations. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020;22(2):165–70 (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-165-170>
 16. Polledri E, Mercadante R, Ferraris Fusarini C, et al. Immunosuppressive drugs in whole blood: Validation of a commercially available liquid chromatography/tandem mass spectrometry kit and comparison with immunochemical assays. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2017;31(13):1111–20. <https://doi.org/10.1002/rcm.7887>
 17. Bodnar-Broniarczyk M, Warzyszyńska K, Czerwinska K, et al. Development and validation of the new liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of unbound tacrolimus in the plasma ultrafiltrate of transplant recipients. *Pharmaceutics*. 2022;14(3):632.
 18. Veld AE, Grievink HW, Saghari M, et al. Immunomonitoring of tacrolimus in healthy volunteers: The first step from PK- to PD-based therapeutic drug monitoring? *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4710. <https://doi.org/10.3390/ijms20194710>
 19. Gounden V, Soldin SJ. Tacrolimus measurement: Building a better immunoassay. *Clin Chem*. 2014;60(4):575–6. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.220012>
 20. Li JL, Wang XD, Wang CX, et al. Rapid and simultaneous determination of tacrolimus (FK506) and diltiazem in human whole blood by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Application to a clinical drug-drug interaction study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2008;867(1):111–8. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2008.03.024>
 21. Cremers S, Lyashchenko A, Rai AJ, et al. Challenged comparison of tacrolimus assays. *Scand J Clin Lab Invest*. 2022;82(3):246–50. <https://doi.org/10.1080/00365513.2022.2056858>
 22. Woodard K, Kisler T, Dasgupta A. Good correlation between tacrolimus concentrations using improved CMIA on the Alinity i analyzer and LC-MS/MS method from a reference laboratory but unexpected negative bias with another LC-MS/MS method from a different reference laboratory. *Am J Clin Pathol*. 2024;162(1):2–6. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aaqe005>
 23. Fu M, Chen S, Zheng X, et al. MAGLUMI® tacrolimus (CLIA) assay: Analytical performance and comparison with LC-MS/MS and ARCHITECT CMIA. *Clin Chem Lab Med*. 2025; 63(11):2264–71. <https://doi.org/10.1515/cclm-2025-0181>
 24. Zijp TR, Knobbe TJ, van Hateren K, et al. Expedient quantification of plasma tacrolimus with liquid chromatography tandem mass spectrometry in solid organ transplantation. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2023;1222:123709. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2023.123709>
 25. Koomen JV, Knobbe TJ, Zijp TR, et al. A joint pharmacokinetic model for the simultaneous description of plasma and whole blood tacrolimus concentrations in kidney and lung transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2023;62(8):1117–28. <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01259-x>
 26. Guo P, Zhang R, Zhou J, et al. Intracellular tacrolimus concentration correlates with impaired renal function through regulation of the ISAHR-ABC transporter in peripheral blood mononuclear cells. *Int Immunopharmacol*. 2024;126:111233. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111233>
 27. You J, Chen R, Chai Y, et al. Comparing tacrolimus level monitoring in peripheral blood mononuclear cells and whole blood within one year after kidney transplantation: A single-center, prospective, observational study. *Front Pharmacol*. 2025;16:1622702. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1622702>
 28. Шабунин АВ, Дроздов ПА, Нестеренко ИВ и др. Факторы риска отсроченной функции почечного трансплантата от посмертного донора. *Трансплантология*. 2022;14(3):265–77. Shabunin AV, Drozdov PA, Nesterenko IV, et al. Risk factors for delayed kidney graft function from a deceased donor. *Transplantologiya. The Russian*

- Journal of Transplantation*. 2022;14(3):265–77 (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-265-277>
29. Клим Ф. Такролимус при трансплантации почки. Сообщение I. *Нефрология*. 2007;11(2):7–25. Klim F. Tacrolimus in the kidney transplantation. Communication I. *Nephrology*. 2007;11(2):7–25 (In Russ.). EDN: [IUEQOB](https://doi.org/10.1007/s10239-007-0007-0)
 30. Кудря АА. Определение уровня такролимуса в крови у реципиентов почечного трансплантата в отдаленном периоде после трансплантации. В кн.: *Физико-химическая биология как основа современной медицины. Тезисы докладов участников Международной научной конференции, посвященной 75-летию со дня рождения профессора Е.В. Барковского*. Минск; 2021. С. 152–4. Kudrya AA. Determination of tacrolimus blood levels in kidney transplant recipients in the long-term post-transplant period. In: *Physical and chemical biology as the basis of modern medicine. Abstracts of the international scientific conference dedicated to the 75th anniversary of Prof. E.V. Barkovsky*. Minsk; 2021. P. 152–4 (In Russ.). EDN: [GZYZME](https://doi.org/10.1007/s10239-021-00000-0)
 31. Шабунин АВ, Дроздов ПА, Makeev ДА и др. Персонализированный протокол назначения пролонгированной формы такролимуса реципиентам почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023;25(1):52–61. Shabunin AV, Drozdov PA, Makeev DA, et al. Personalized dosing protocol for extended-release tacrolimus in kidney transplant recipients in the early postoperative period. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2023;25(1):52–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-1-52-61>
 32. Hořková L, Málek I, Kopkan L, Kautzner J. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiol Res*. 2017;66(2):167–80. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933332>
 33. Парабина ЕВ, Фатенков ОВ, Мякотных МН и др. Оценка результатов лечения реципиентов почки на амбулаторном этапе на фоне минимизации иммуносупрессивной терапии. *Лечащий Врач*. 2023;(9):15–21. Parabina EV, Fatenkov OV, Myakotnykh MN. Evaluation of the results of treatment of kidney recipients at the outpatient stage against the background of minimizing immunosuppressive therapy. *Lechaschi Vrach*. 2023;(9):15–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.002>
 34. Schagen MR, Volarevic H, Francke MI. Individualized dosing algorithms for tacrolimus in kidney transplant recipients: Current status and unmet needs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2023;19(7):429–45. <https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2250251>
 35. Han A, Jo AJ, Kwon H, et al. Optimum tacrolimus trough levels for enhanced graft survival and safety in kidney transplantation: A retrospective multicenter real-world evidence study. *Int J Surg*. 2024;110(10):6711–22. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000001800>
 36. Francke MI, Hesselink DA, Li Y, et al. Monitoring the tacrolimus concentration in peripheral blood mononuclear cells of kidney transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(4):1918–29. <https://doi.org/10.1111/bcp.14585>
 37. Sikma MA, van Maarseveen EM, Hunault CC, et al. Unbound plasma, total plasma, and whole-blood tacrolimus pharmacokinetics early after thoracic organ transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(6):771–80. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00854-1>
 38. Tron C, Woillard JB, Housset-Debry P, et al. Pharmacogenetic-whole blood and intracellular pharmacokinetic-pharmacodynamic (PG-PK2-PD) relationship of tacrolimus in liver transplant recipients. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230195>
 39. Kwiatkowska E, Ciecchanowski K, Domanski L, et al. Intra-patient variability (IPV) and the blood concentration normalized by the dose (C/D Ratio) of tacrolimus – Their correlations and effects on long-term renal allograft function. *Biomedicines*. 2022;10(11):2860. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112860>
 40. Khong J, Lee M, Warren C, et al. Tacrolimus dosing in liver transplant recipients using phenotypic personalized medicine: A phase 2 randomized clinical trial. *Nat Commun*. 2025;16(1):4558. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-59739-6>
 41. Hryniewiecka E, Zegarska J, Zochowska D, et al. Dose-adjusted concentrations of mycophenolic acid reflect metabolic ratios in contrast with tacrolimus and cyclosporine. *Biosci Rep*. 2019;39(9):BSR20182031. <https://doi.org/10.1042/bsr20182031>
 42. Woillard JB, Monchaud C, Saint-Marcoux F, et al. Can the area under the curve/trough level ratio be used to optimize tacrolimus individual dose adjustment? *Transplantation*. 2023;107(1):e27–e35. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000004405>
 43. Wang XH, Shao K, An HM, et al. The pharmacokinetics of tacrolimus in peripheral blood mononuclear cells and limited sampling strategy for estimation of exposure in renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(8):1261–72. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03215-9>
 44. Udomkarnjananun S, Schagen MR, Volarević H, et al. Prediction of the intra-T lymphocyte tacrolimus concentration after kidney transplantation with population pharmacokinetic modeling. *Clin Pharmacol Ther*. 2025;117(1):162–73. <https://doi.org/10.1002/cpt.3419>
 45. Cheng F, Li Q, Cui Z, et al. Tacrolimus concentration prediction using combined clinical and genetic factors in the perioperative period of kidney transplantation. *J Immunol Res*. 2022;2022:3129389. <https://doi.org/10.1155/2022/3129389>
 46. Jiao W, Zhang Z, Xu Y, et al. Butyric acid normalizes hyperglycemia caused by tacrolimus-induced gut microbiota. *Am J Transplant*. 2020;20(9):2413–24. <https://doi.org/10.1111/ajt.15880>
 47. Клим Ф. Такролимус при трансплантации почки. Сообщение II. *Нефрология*. 2007;11(4):18–27. Klim F. Tacrolimus in the kidney transplantation. Communication II. *Nephrology*. 2007;11(4):18–27 (In Russ.). EDN: [JTYGIX](https://doi.org/10.1007/s10239-007-0008-0)
 48. Bekersky I, Dressler D, Mekki QA. Effect of low- and high-fat meals on tacrolimus absorption following 5 mg single oral doses to healthy human subjects. *Clin Pharmacol* 2001; 41(2):176–82. <https://doi.org/10.1177/00912700122009999>
 49. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(1):19–24. <https://doi.org/10.1002/cpt.113>
 50. Moreau C, Debray D, Lorio MA, et al. Interaction between tacrolimus and omeprazole in a pediatric liver transplant recipient. *Transplantation*. 2006;81(3):487–8. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000194861.59543.b9>
 51. Concha J, Sangüesa E, Saez-Benito AM, et al. Importance of pharmacogenetics and drug–drug interactions in a kidney transplanted patient. *Life (Basel)*. 2023;13(8):1627. <https://doi.org/10.3390/life13081627>
 52. Aouad H, Faucher Q, Sauvage FL, et al. A multi-omics investigation of tacrolimus off-target effects on a proximal tubule cell-line. *Pharmacol Res*. 2023;192:106794. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106794>
 53. van Gelder T, Gelinck A, Meziyerh S, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus after kidney transplantation: Trough concentration or area under curve-based monitoring? *Br J Clin Pharmacol*. 2025;91(6):1600–6. <https://doi.org/10.1111/bcp.16098>
 54. Hirai T, Morikawa Y, Onishi R, et al. Impact of glycaemic control and CYP3A5 polymorphisms on tacrolimus trough concentrations after adult kidney transplantation. *Br J Clin*

- Pharmacol.* 2023;89(6):1852–61. <https://doi.org/10.1111/bcp.15662>
55. Yu M, Liu M, Zhang W, Ming Y. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation. *Curr Drug Metab.* 2018;19(6):513–22. <https://doi.org/10.2174/1389200219666180129151948>
56. Burgehelea D, Moisoiu T, Ivan C, et al. The use of machine learning algorithms and the mass spectrometry lipidomic profile of serum for the evaluation of tacrolimus exposure and toxicity in kidney transplant recipients. *Biomedicines.* 2022;10(5):1157. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051157>
57. Süsal C, Döhler B. Late intra-patient tacrolimus trough level variability as a major problem in kidney transplantation: A collaborative transplant study report. *Am J Transplant.* 2019;19(10):2805–13. <https://doi.org/10.1111/ajt.15346>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: З.Р. Хайбуллина – концепция работы, написание текста рукописи, формулировка выводов и заключения, утверждение окончательной версии статьи для публикации; С.И. Исмаилов – концепция работы, участие в написании текста рукописи, консультативная помощь; Н.У. Махсумова – работа с источниками литературы; Н.М. Джураева – участие в написании основной части; Х.В. Абдухалимова – техническая коррекция текста рукописи.

Благодарности. Коллектив авторов благодарит профессора Ф.Ш. Бахритдинова за ценные консультации при обсуждении материалов статьи.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Zarina R. Khaibullina* conceptualized and designed the study, drafted the manuscript, formulated the conclusions and approved the final version of the manuscript for publication. *Saidmurad I. Ismailov* conceptualized the study, participated in drafting the manuscript and provided consultative assistance. *Nargiza U. Makhsumova* searched and analyzed the literature data. *Nigora M. Dzhuraeva* participated in drafting the main body of the manuscript. *Khanum V. Abdukhalimova* performed technical editing and proofreading of the manuscript.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to professor Fazliddin Sh. Bakhritdinov for valuable consultations and expert advice during the discussion of the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Хайбуллина Зарина Руслановна, д-р мед. наук, профессор / **Zarina R. Khaibullina**, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-0745>

Исмаилов Саидмурад Ибрагимович, д-р мед. наук, профессор / **Saidmurad I. Ismailov**, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4646-3938>

Махсумова Наргиза Усманджановна / **Nargiza U. Makhsumova**
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6675-5284>

Джураева Нигора Мухсумовна, д-р мед. наук, профессор / **Nigora M. Dzhuraeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2232-8264>

Абдухалимова Ханум Валентиновна, канд. мед. наук / **Khanum V. Abdukhalimova**, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3294-4183>

Поступила 24.11.2025

После доработки 20.03.2026

Принята к публикации 21.04.2026

Online first 29.04.2026

Received November 24, 2026

Revised March 20, 2026

Accepted April 21, 2026

Online first April 29, 2026