

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-2-202-207

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ, КОРРЕЛИРУЮЩИЕ С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ТАКРОЛИМУСА, У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

С.Л. Зыблев¹, А.Е. Силин¹, С.В. Зыблева¹, В.Н. Мартинков¹, А.А. Силина¹,
Б.О. Кабешев¹, А.В. Величко¹, А.С. Князюк², З.А. Дундаров²

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

² УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

Цель: проанализировать клинико-лабораторные показатели для определения специфических маркеров, отражающих фармакокинетику такролимуса. **Материалы и методы.** Сформирована группа исследования из 35 пациентов, которым выполнена трансплантация почки, из которых 13 женщин (37,1%) и 22 мужчины (62,9%), медиана возраста этих пациентов составила 48 лет [37; 57]. Пациенты получали индукционную иммуносупрессивную терапию (моноклональные анти-CD25-антитела), ингибиторы кальциневрина (такролимус) в сочетании с антипролиферативными лекарственными средствами (микофенолат или азатиоприн) и кортикостероиды. Изучили концентрацию такролимуса на 3-и, 7, 14 и 30-е сутки после трансплантации почки. Оценивали показатели общего анализа крови, биохимических показателей крови (креатинин, мочевины, ферритин, трансферрин, СРБ, натрий, калий, хлор, кальций, общий белок, общий билирубин) перед операцией, на 1-е, 3-и, 7, 14 и 30-е сутки после трансплантации почки. **Результаты.** Выявлена значимая положительная корреляционная связь уровня C_0 такролимуса на 3-и и 7-е сутки с показателем общего билирубина у реципиентов на 1-е сутки ($R = 0,49$, $p = 0,007$ и $R = 0,48$, $p = 0,009$ соответственно). Также отмечена положительная корреляционная связь концентрации C_0 такролимуса на 3-и сутки с уровнем общего билирубина на эти же сутки ($R = 0,52$, $p = 0,006$). Выявлена отрицательная корреляционная связь уровня общего кальция на 3-и сутки после операции с концентрацией C_0 такролимуса на 7-е и 14-е сутки ($R = -0,6$, $p = 0,031$ и $R = -0,56$, $p = 0,046$ соответственно). **Заключение.** Выявлена прямая корреляционная связь концентрации общего билирубина на 1-е сутки после операции и уровня такролимуса на 3-и и 7-е сутки после трансплантации почки. А низкая концентрация общего кальция на 3-и сутки ассоциирована с высоким уровнем такролимуса на 7-е и 14-е сутки после операции.

Ключевые слова: трансплантация почки, концентрация такролимуса, лабораторные биомаркеры, ингибиторы кальциневрина, общий билирубин, кальций.

LABORATORY MARKERS ASSOCIATED WITH TACROLIMUS PHARMACOKINETICS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

S.L. Zyblev¹, A.E. Silin¹, S.V. Zybleva¹, V.N. Martinkov¹, A.A. Silina¹, B.O. Kabeshev¹,
A.V. Velichko¹, A.S. Knyazyuk², Z.A. Dundarov²

¹ Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Objective: to evaluate clinical and laboratory parameters in order to identify markers that reflect the pharmacokinetics of tacrolimus (Tac). **Materials and methods.** The study included 35 kidney transplant (KT) recipients, comprising 13 women (37.1%) and 22 men (62.9%), with a median age of 48 years [37–57]. All patients received induction immunosuppressive therapy with monoclonal anti-CD25 antibodies, followed by a maintenance regimen consisting of the calcineurin inhibitor Tac in combination with antiproliferative agents (mycophenolate or azathioprine) and corticosteroids. Tac levels were measured on postoperative days 3, 7, 14, and 30. Complete

Для корреспонденции: Зыблев Сергей Леонидович. Адрес: Республика Беларусь, 246040, Гомель, ул. Ильича, 290. Тел. +375 029 109-21-09. E-mail: S.zyblev@yandex.by

Corresponding author: Sergey Zyblev. Address: 290, Ilyicha str., Gomel, 246040, Republic of Belarus. Phone: +375 029 109-21-09. E-mail: S.zyblev@yandex.by

blood count and biochemical parameters, including creatinine, urea, ferritin, transferrin, C-reactive protein (CRP), sodium, potassium, chloride, calcium, total protein, and total bilirubin, were assessed preoperatively and on days 1, 3, 7, 14, and 30 following KT. **Results.** A statistically significant positive correlation was observed between Tac trough (C_0) levels on postoperative days 3 and 7 and total bilirubin levels on day 1 ($R = 0.49$, $p = 0.007$; $R = 0.48$, $p = 0.009$, respectively). In addition, Tac C_0 level on day 3 showed a positive correlation with total bilirubin levels measured on the same day ($R = 0.52$, $p = 0.006$). Conversely, total calcium levels on day 3 were negatively correlated with Tac C_0 levels on days 7 and 14 ($R = -0.60$, $p = 0.031$; $R = -0.56$, $p = 0.046$, respectively). **Conclusion.** Total bilirubin levels on postoperative day 1 are directly associated with Tac levels on days 3 and 7 following KT. Additionally, lower total calcium levels on day 3 are associated with higher Tac concentrations on days 7 and 14.

Keywords: kidney transplantation, tacrolimus level, laboratory biomarkers, calcineurin inhibitors, total bilirubin, calcium.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки является методом лечения для многих пациентов с хронической болезнью почек. Благодаря разработке новых иммуносупрессивных лекарственных средств, более эффективной противомикробной профилактике и усовершенствованию хирургических методов результаты трансплантации почки за последние несколько десятилетий значительно улучшились, однако отказ почечного трансплантата со временем все еще остается серьезной проблемой [1, 2].

Рутинный посттрансплантационный мониторинг состоит из измерения уровня креатинина и уровней иммунодепрессантов в сыворотке. В то же время даже строгое соблюдение рекомендуемых концентраций лекарственных средств не предотвращает ни чрезмерной иммуносупрессии, приводящей к инфекциям и злокачественным новообразованиям, ни недостаточной иммуносупрессии, связанной с повышенным риском острого отторжения или хронического иммунного повреждения трансплантата [3].

Ключевая проблема, лежащая в основе долгосрочной потери трансплантата, связана с иммунным отторжением трансплантированной почки, которое частично смягчается иммуносупрессивной терапией [4]. При этом следует учитывать, что иммунодепрессанты имеют серьезные побочные эффекты, включая нейротоксичность, повышенный риск развития оппортунистических инфекций, развития диабета, некоторых видов рака и даже прямую нефротоксичность [5].

Применение ингибиторов кальциневрина сопряжено с эффектами острой нефротоксичности, которая реализуется через острое нарушение функции почечных сосудов, прежде всего артериол, опосредованное повышением уровней ряда сосудосуживающих факторов и снижением активности сосудорасширяющих факторов, а также хронической нефротоксичности в виде интерстициального фиброза с атрофией канальцев, клубочкового капсулярного фиброза, гломерулосклероза и др. [6, 7].

Таким образом, ведение реципиента трансплантата включает в себя достижение оптимальной концентрации иммуносупрессантов, достаточной для адекватной иммуносупрессии, но не чрезмерно высокой для минимизации риска побочных эффектов [8].

Среди иммунодепрессантов, относящихся к ингибиторам кальциневрина, при трансплантации органов наиболее часто применяются такролимус и циклоспорин [9].

Такролимус – самый распространенный иммуносупрессивный препарат, применяемый в настоящее время. Такролимус имеет узкий терапевтический диапазон и требует регулярного терапевтического контроля. Персонализация дозирования такролимуса особенно важна для профилактики развития нефротоксичности у пациентов на диализе, которым предстоит трансплантация почки, и в первые дни после трансплантации [10]. Для достижения оптимального уровня такролимуса в крови при расчете дозы препарата учитывают ряд параметров, таких как возраст, масса тела, прием других лекарственных средств и др. При этом в ряде случаев у различных пациентов со сходными параметрами в процессе мониторинга наблюдаются существенные различия в уровнях препарата в крови. Это свидетельствует о наличии факторов, которые в настоящее время не учитываются при подборе дозы препарата [11–13].

Таким образом, целый ряд факторов, таких как возраст, концентрация альбумина в плазме, площадь поверхности тела, комедикация, этническая принадлежность, гематокрит, уровни сывороточных цитокинов и генетический фактор, совместно влияют на фармакокинетику такролимуса. В этой связи изучение взаимосвязи ряда показателей с фармакокинетикой иммуносупрессивных препаратов, установление наиболее значимых клинико-лабораторных маркеров и разработка на их основе метода определения оптимальной дозировки такролимуса являются важными для снижения вероятности потери трансплантата и уменьшения побочных эффектов и осложнений терапии у реципиентов почечного трансплантата.

Цель: проанализировать клинико-лабораторные показатели для определения специфических маркеров, отражающих фармакокинетику такролимуса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сформирована группа исследования из числа пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), которым была выполнена пересадка почки в хирургическом отделении (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». После подписания формы информированного согласия в исследование включено 35 пациентов, среди которых 13 женщин (37,1%) и 22 мужчины (62,9%), медиана возраста этих пациентов составила 48 лет [37; 57].

Критериями включения в группу исследования являлись: первичная почечная трансплантация, индукционная терапия моноклональными анти-CD25-антителами, трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия. Отрицательный результат прямой перекрестной пробы (cross-match) наблюдался в 100% случаев. Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию согласно клиническим протоколам трансплантации почки (Приложение 4 к клиническому протоколу «Трансплантация почки (взрослое население)» от 13.02.2023 № 13).

Пациенты из обследуемой группы получали индукционную иммуносупрессивную терапию (моноклональные анти-CD25-антитела), ингибиторы кальциневрина (такролимус) в сочетании с антипролиферативными лекарственными средствами (микофенолатом или азатиоприном), кортикостероиды. При этом такролимус назначался в дозе 0,1 мг/кг в сутки. Всем пациентом суточную дозу такролимуса назначали в два приема.

Всем пациентам из группы исследования проведено динамическое определение концентрации такролимуса натощак (C₀) на 3-и, 7, 14 и 30-е сутки после трансплантации почки. Оценивали показатели общего анализа крови, биохимических показателей крови (креатинин, мочевины, ферритин, трансферрин, СРБ, натрий, калий, хлор, кальций, общий белок, общий билирубин) перед операцией, на 1-е, 3-и, 7, 14 и 30-е сутки после трансплантации почки.

Показатели общего анализа крови определяли с помощью многопараметрового автоматического гематологического анализатора CELL-DYN Sapphire (Abbott Laboratories, США). Биохимические показатели определяли в сыворотке крови с помощью биохимического анализатора Architect с8000 (Abbott Laboratories, США). Концентрацию такролимуса определяли в цельной крови методом хемилюминесцентной детекции с помощью иммунохимического автоматического анализатора Architect i1000 (Abbott Laboratories, США).

В качестве референтных (нормальных) значений лабораторных показателей использовали данные из инструкции к набору реагентов для автоматического гематологического или биохимического анализатора.

Полученные данные обработаны с помощью программы Statistica 6.1 (Stat Soft, GS-35F-5899H). Нормальность полученных данных определяли, используя Shapiro–Wilk’s test. Количественные параметры представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й (LQ) – нижний квартиль и 75-й (UQ) – верхний квартиль). Был использован корреляционный анализ по Spearman (для определения меры связи двух количественных параметров). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным и менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные показатели обследуемой группы, полученные в ходе исследования, а также референтные значения лабораторных показателей представлены в табл. 1–3.

Таблица 1

Показатели уровня такролимуса у реципиентов почечного трансплантата, нг/мл (Me [Q25; Q75])

Tacrolimus trough (C₀) levels in kidney transplant recipients, ng/mL (median [Q 25–Q75])

Показатель	Сутки			
	3-и	7-е	14-е	30-е
Такролимус C ₀	5,00 [3,1; 7,1]	4,15 [2,8; 5,5]	5,70 [3,85; 7,5]	7,50 [6,45; 11,3]

Таблица 2

Гематологические показатели у реципиентов почечного трансплантата (Me [Q25; Q75])

Hematological parameters in kidney transplant recipients (Me [Q25; Q75])

Показатель	Сутки						Норма
	0-е	1-е	3-и	7-е	14-е	30-е	
Эр., 10 ¹² /л	3,6 [3,2; 4,1]	3,1 [2,8; 3,8]	2,9 [2,6; 3,3]	2,9 [2,6; 3,1]	3,1 [2,6; 3,3]	3,5 [3,2; 3,7]	3,7–5,3
Гб, г/л	110,0 [99,0; 123,0]	97,8 [84,5; 112,0]	86,2 [78,3; 97,7]	86,3 [78,8; 94,3]	93,6 [79,5; 100,8]	108,0 [100,0; 113,0]	120–170
Лейк., 10 ⁹ /л	7,5 [6,4; 10,6]	10,3 [8,4; 13,3]	9,6 [7,6; 11,2]	7,4 [6,0; 9,6]	8,8 [7,1; 13,4]	8,2 [5,6; 10,3]	3,7–9,0

Таблица 3

Биохимические показатели у реципиентов почечного трансплантата (Me [Q25; Q75])
Biochemical parameters in renal transplant recipients (Me [Q25; Q75])

Показатель	Сутки						Норма
	0-е	1-е	3-и	7-е	14-е	30-е	
Мочевина, ммоль/л	14,9 [11,8; 22,2]	17,7 [14,8; 24,0]	22,7 [17,7; 28,9]	17,6 [10,8; 24,6]	11,7 [9,8; 16,5]	11,9 [8,9; 15,9]	2,0–8,0
Креатинин, мкмоль/л	721,5 [609,5; 906,5]	696,0 [533,0; 853,0]	520,0 [363,0; 680,0]	259,0 [129,0; 453,0]	175,5 [140,0; 243,0]	135,0 [115,0; 221,0]	53–115
К, ммоль/л	5,2 [4,7; 5,6]	5,6 [4,6; 6,3]	4,4 [4,0; 4,9]	4,3 [3,9; 4,9]	5,0 [4,6; 5,5]	4,9 [4,5; 5,4]	3,5–5,1
Na, ммоль/л	139,0 [137,0; 141,0]	138,0 [136,0; 140,0]	139,0 [137,0; 141,0]	138,0 [136,5; 140,5]	138,0 [137,0; 141,0]	138,0 [135,0; 139,0]	136–145
Cl, ммоль/л	100,0 [97,0; 102,0]	103,0 [99,0; 106,0]	102,0 [100,0; 107,0]	104,0 [102,0; 107,0]	107,0 [104,0; 109,0]	104,0 [102,0; 107,0]	98–107
Общий белок, г/л	75,0 [71,0; 79,0]	61,0 [57,0; 64,0]	55,0 [52,0; 58,0]	56,0 [52,0; 61,0]	63,0 [54,5; 67,0]	64,0 [59,0; 66,0]	64–83
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,9; 6,2]	7,3 [6,6; 8,0]	6,3 [5,3; 7,3]	5,1 [4,6; 5,6]	5,3 [4,5; 5,6]	5,2 [4,7; 7,5]	3,9–5,9
Общий билирубин, мкмоль/л	11,7 [8,9; 14,6]	10,5 [9,1; 12,5]	6,6 [5,5; 8,3]	7,8 [5,9; 11,5]	8,4 [7,3; 12,0]	8,8 [7,2; 11,6]	3,4–20,5
Ферритин, мг/л	284,7 [32,4; 379,4]	291,0 [291,0; 291,0]	162,4 [57,0; 352,8]	176,0 [93,3; 370,3]	271,8 [73,5; 320,5]	192,7 [82,6; 290,3]	15,0–300,0
Трансферрин, г/л	1,9 [1,9; 1,9]	1,5 [1,2; 1,8]	1,6 [1,3; 1,7]	1,6 [1,4; 2,0]	1,8 [1,5; 2,6]	1,9 [1,7; 2,4]	1,74–3,82
СРБ, мг/л	2,5 [1,5; 5,7]	16,1 [10,0; 33,2]	18,4 [9,3; 27,2]	7,3 [3,6; 18,9]	3,0 [0,7; 11,8]	0,6 [0,4; 2,0]	0,0–5,0
Ca, ммоль/л	2,4 [2,2; 2,5]	2,1 [1,9; 2,2]	2,0 [2,0; 2,2]	2,1 [1,9; 2,3]	2,2 [2,1; 2,3]	2,3 [2,1; 2,4]	2,1–2,55

Таблица 4

Значимые корреляционные связи уровня такролимуса (C₀) с изучаемыми показателями у реципиентов почечного трансплантата (R, p)

Significant correlations between tacrolimus trough levels (C₀) and studied parameters in kidney transplant recipients (R, p-values)

Показатель _{сутки}	Так ₃	Так ₇	Так ₁₄
Cl ₀	0,44, p = 0,014		
Лейкоциты ₁	-0,35, p = 0,043		
Билирубин₁	0,49, p = 0,007	0,48, p = 0,009	
Билирубин₃	0,52, p = 0,006		
Ферритин ₀		0,90, p = 0,037	
Ca₃		-0,60, p = 0,031	-0,56, p = 0,046
Мочевина ₀			-0,45, p = 0,026
Креатинин ₃			-0,39, p = 0,045

Из данных, представленных в табл. 4, можно выделить наиболее показательные корреляционные зависимости. Так, в результате проведенного исследования выявлена значимая положительная корреляционная связь уровня C₀ такролимуса на 3-и и 7-е сутки с показателем общего билирубина у реципиентов на 1-е сутки. Также отмечена положительная корреляционная связь концентрации C₀ такролимуса на 3-и сутки с уровнем общего билирубина на эти же сутки. Выявлена отрицательная корреляционная связь уровня общего кальция на 3-и сутки после операции с концентрацией C₀ такролимуса на 7-е и 14-е сутки.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным P. Marquet et al., основанным на анализе результатов исследования восемнадцати медицинских центров, которые наблюдали за 440 реципиентами почечного трансплантата в течение 9,5 ± 4,1 мес., наряду с такими показателями, как возраст, фенотип СУРЗА, дислипидемия перед операцией, гематокрит и креатинин плазмы, была выявлена корреляционная связь уровня общего билирубина с концентрацией такролимуса, что явилось основанием для включения данного показателя в модель для оценки начальной дозы ингибитора кальциневрина [14].

В своих исследованиях V. Tharanon et al. показали связь между уровнями Hb и общего билирубина с пероральным клиренсом такролимуса. По их данным, наиболее влиятельным фактором на клиренс такролимуса является уровень Hb. Это можно объяснить обширным распределением такролимуса в эритроцитах, по мере снижения концентрации Hb концентрация свободного препарата в плазме увеличивается [15]. Другим значимым фактором являлся уровень общего билирубина, который был отрицательно связан с клиренсом такролимуса. Это указывало на то, что такролимус в основном выводится с желчью, а следовательно, повышение уровня общего билирубина может отражать снижение экскреции желчи, что влияет на выведение такролимуса [15].

Как известно, такролимус интенсивно метаболизируется в печени ферментами семейства цитохрома P450 (в частности, CYP3A4 и CYP3A5), при этом около 95% метаболитов такролимуса выводится с желчью и только 2% выводится с мочой. Исходя из этого, авторы предположили, что обструкция желчных протоков и/или дисфункция гепатоцитов ухудшают метаболизм печени и выведение такролимуса с желчью. Однако сообщения о повышении уровня такролимуса в сыворотке крови при обструкции желчных протоков в литературе немногочисленны. Так, в экспериментальной модели на собаках было показано, что перевязка желчных протоков значительно увеличивает площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени после перорального введения такролимуса, но не после его внутривенного введения. Кроме того, было обнаружено, что перевязка желчных протоков эффективно увеличивает биодоступность перорального такролимуса (в 3–4 раза), возможно, за счет нарушения его пресистемного метаболизма [16].

Кроме того, S. Kobuchi et al. в своем исследовании сообщили, что послеоперационная билиарная структура у 35 реципиентов трансплантата печени была связана с выраженной изменчивостью минимального уровня нормализованной дозы такролимуса, которая положительно коррелировала с уровнем билирубина в сыворотке [17].

Внутриклеточная концентрация Ca^{2+} строго регулируется, а динамические изменения его уровня контролируют основные клеточные процессы, такие как пролиферация, секреция, миграционный метаболизм, экспрессия генов и даже апоптоз [18]. Ключевым внутриклеточным рецептором Ca^{2+} является кальмодулин [19]. В свою очередь, связанный с Ca^{2+} кальмодулин регулирует фосфорилирование, активируя протеинфосфатазу, называемую кальциневрином [20]. Кроме того, последние исследования показали, что уровень активности Ca^{2+} -кальциневрина напрямую зависит от доступности свободного Ca^{2+} -кальмодулина [21]. В связи с тем что такролимус

является ингибитором кальциневрина, активность которого напрямую связана с уровнем ионизированного кальция, расширение знаний о функционировании кальциневрина необходимо для установления эффектов ингибиторов кальциневрина с целью разработки терапевтических стратегий по оптимизации их дозирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выявлены значимые корреляционные зависимости концентрации такролимуса от уровня общего кальция и общего билирубина, свидетельствующие об их влиянии на метаболизм лекарственного средства.
2. Выявлена прямая корреляционная связь концентрации общего билирубина на 1-е сутки после операции и уровня такролимуса на 3-и и 7-е сутки после трансплантации почки. А низкая концентрация общего кальция на 3-и сутки ассоциирована с высоким уровнем такролимуса на 7-е и 14-е сутки после операции.
3. Полученные результаты требуют дальнейшего исследования для определения наиболее значимых клинико-лабораторных маркеров и последующей разработки на их основе метода определения оптимальной дозировки такролимуса.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Калачик ОВ.* Донорзависимые факторы риска развития ранней дисфункции аллографта при трупной трансплантации почки. *Медицинские новости.* 2018; 4: 37–41. *Kalachyk AV.* Donor related early allograft dysfunction risk factors in cadaveric kidney transplantation. *Meditsinskiye novosti.* 2018; 4: 37–41. [In Russ, English abstract].
2. *Redfield RR, Scalea JR, Zens TJ, Muth B, Kaufman DB, Djamali A et al.* Predictors and outcomes of delayed graft function after living-donor kidney transplantation. *Transpl Int.* 2016; 29 (1): 81–87. doi: 10.1111/tri.12696.
3. *Gaafar A, Iqniebi A, Sheereen A, Eldali A, Turpeinen H, Adra C et al.* Study of the cytokine polymorphisms in correlation to rejection and graft survival in renal allograft donors and recipients from a homogenous Saudi population. *Transpl Immunol.* 2014; 30 (1): 34–39. doi: 10.1016/j.trim.2013.11.006.
4. *Столяревич ЕС, Томила НА.* Поздняя дисфункция трансплантированной почки: причины, морфологическая характеристика, подходы к профилактике и лечению. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2009; 11 (3): 114–122. *Stolyarevich ES, Tomilina NA.* Late dysfunction of the grafted kidney: causes, morphological structure, prophylaxis and treatment. *Russian Journal of Transplantology and Artificial*

- Organs*. 2009; 11 (3): 114–122. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2009-3-114-122>.
5. Cheung CY, Tang SCW. Personalized immunosuppression after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2022; 27 (6): 475–483. doi: 10.1111/nep.14035.
 6. Столяревич ЕС, Ким ИГ, Артюхина ЛЮ, Куренкова ЛГ, Федорова НД, Томилина НА. Подходы к коррекции иммуносупрессивной терапии при хронической нефротоксичности ингибиторов кальциневрина. *Трансплантология*. 2012; (3): 26–32. Stolyarevich ES, Kim JG, Artyukhina LYu, Kurenkova LG, Fedorova ND, Tomilina NA. Approaches to correction of immunosuppressive therapy in chronic nephrotoxicity of calcineurin inhibitors. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2012; (3): 26–32. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2012-0-3-26-32>.
 7. Никитин АВ. Механизмы нефротоксического действия иммунодепрессантов – ингибиторов кальциневрина. *Антибиотики и химиотерапия*. 2014; 59 (1–2): 44–47. Nikitin AV. Mechanisms of Nephrotoxic Action of Immunodepressants, Calcineurine Inhibitors. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2014; 59 (1–2): 44–47. [In Russ, English abstract].
 8. Andrade-Sierra J, Alejandro V-GP, Hernandez-Reyes H, Mercado-Jáuregui LA, Chávez-Iñiguez JS, González-Espinoza E et al. Immunosuppressive Minimization Strategies in Kidney Transplantation. *Organ Donation and Transplantation – Current Status and Future Challenges*. London, 2018: 353–372. doi: 10.5772/intechopen.77292.
 9. Catić-Dorđević A, Cvetković T, Stefanović N, Veličković-Radovanović R. Current Biochemical Monitoring and Risk Management of Immunosuppressive Therapy after Transplantation. *J Med Biochem*. 2017; 36 (1): 1–7. doi: 10.1515/jomb-2016-0029.
 10. Francke MI, de Winter BCM, Elens L, Lloberas N, Hesselink DA. The pharmacogenetics of tacrolimus and its implications for personalized therapy in kidney transplant recipients. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*. 2020; 5 (5): 313–316. <https://doi.org/10.1080/23808993.2020.1776107>.
 11. Шабунин АВ, Дроздов ПА, Макеев ДА, Нестеренко ИВ, Журавель ОС, Карапетын ЛР 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, Nesterenko IV, Zhuravel OS, Karapetyan LR et al. Personalized dosing protocol for extended-release tacrolimus in kidney transplant recipients in the early postoperative period. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (1): 52–61. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-1-52-61>.
 12. Andrews LM, Hesselink DA, van Gelder T, Koch BCP, Cornelissen EAM, Brüggemann RJM et al. A population pharmacokinetic model to predict the individual starting dose of tacrolimus following pediatric renal transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2018; 57 (4): 475–489. doi: 10.1007/s40262-017-0567-8.
 13. Wang P, Zhang Q, Tian X, Yang J, Zhang X. Tacrolimus starting dose prediction based on genetic polymorphisms and clinical factors in chinese renal transplant recipients. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2020; 24 (10): 665–673. doi: 10.1089/gtmb.2020.0077.
 14. Marquet P, Anglicheau D, Humeau A, Adrouche S, Saada L, Bisiaux J et al. Tacrolimus dose requirement in de novo adult kidney transplant patients treated with adopt® can be anticipated. *Transpl Int*. 2024; 37: 13495. doi: 10.3389/ti.2024.13495.
 15. Tharanon V, Iamrahong P, Tuamsem J, Choochaeam K, Auamnoy T, Sobhonslidsuk A. Hemoglobin and total bilirubin may affect tacrolimus clearance in liver transplant patient following the early postoperative period: a case report. *J Med Case Rep*. 2024; 18 (1): 408. doi: 10.1186/s13256-024-04753-3.
 16. Chan S, Burke MT, Johnson DW, Francis RS, Mudge DW. Tacrolimus toxicity due to biliary obstruction in a combined kidney and liver transplant recipient. *Case Rep Transplant*. 2017; 2017: 9096435. doi: 10.1155/2017/9096435.
 17. Kobuchi S, Fukushima K, Maeda Y, Kokuhu T, Ushigome H, Yoshimura N et al. Effects of Cholestasis on Whole Blood Concentration of Tacrolimus, an Immunosuppressant, in Living-Related Liver Transplant Recipients. *International Journal of Clinical Medicine*. 2013; 4 (10): 432–439. doi: 10.4236/ijcm.2013.410078.
 18. Bootman MD, Bultynck G. Fundamentals of Cellular Calcium Signaling: A Primer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2020; 12 (1): a038802. doi: 10.1101/cshperspect.a038802.
 19. Andrews C, Xu Y, Kirberger M, Yang JJ. Structural Aspects and Prediction of Calmodulin-Binding Proteins. *Int J Mol Sci*. 2020; 22 (1): 308. Published 2020 Dec 30. doi: 10.3390/ijms22010308.
 20. Takemoto-Kimura S, Suzuki K, Horigane SI, Kamijo S, Inoue M, Sakamoto M et al. Calmodulin kinases: essential regulators in health and disease. *J Neurochem*. 2017; 141 (6): 808–818. doi: 10.1111/jnc.14020.
 21. Ulengin-Talkish I, Cyert MS. A cellular atlas of calcineurin signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2023; 1870 (1): 119366. doi: 10.1016/j.bbamcr.2022.119366.

Статья поступила в редакцию 3.12.2025 г.
The article was submitted to the journal on 3.12.2025