

Результаты следующей серии демонстрируют, что в условиях воздействия на H<sub>2</sub>S-генерирующую систему выявлено, что ингибитор синтеза сероводорода пропаргилглицина уменьшает эффект озона на КТФ крови и снижает pO<sub>2</sub> и SO<sub>2</sub>. Показатель SGK p50<sub>реал</sub> при этом уменьшается на 13,6% (p<0,05). При добавлении гидросульфида натрия не усиливается воздействие этого газа на данные параметры, но в его комбинации с нитроглицерином увеличивается влияние озона на КТФ крови. Форменные элементы крови и прежде всего эритроциты, а также компоненты плазмы принимают активное участие в метаболизме сероводорода, контролируя его концентрацию. Эта сигнальная молекула метаболизируется в красных кровяных клетках при участии гемоглобина с образованием тиосульфатов и гидрополисульфидов, участвующих в биосигнализации.

В нашем исследовании пропаргилглицин уменьшает уровень NO<sub>3</sub><sup>-</sup>/NO<sub>2</sub><sup>-</sup> в условиях действия озона, а гидросульфид натрия приводит к их росту. NaHS и нитроглицерин в комбинации способствуют росту H<sub>2</sub>S в плазме крови. NaHS увеличивает уровень H<sub>2</sub>S на 64,5%, (p<0,05). Механизм данного явления основан на усилении фосфорилирования конститутивной изоформы NO-синтазы с последующим увеличением продукции NO. Также стоит подчеркнуть, что H<sub>2</sub>S опосредует восстановление нитритов до NO через ксантинооксидазу.

**Выводы.** Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о новом механизме действия озонотерапии, а именно о антигипоксическом действии озона, который реализуется через уменьшение SGK при участии системы газотрансмиттеров, что имеет значение для кислородного обеспечения тканей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Клинико-иммунологическая эффективность применения топической озонотерапии после хирургического лечения экссудативных поражений пространства Рейнке / М. А. Ковалев [и др.] // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. – № 1. – С. 18–26.
2. Билецкая, Е. С. Роль озона в адаптивных изменениях эритроцитарного звена / Е. С. Билецкая, В. В. Зинчук // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 21. – № 5. – С. 443–452.

### ОЦЕНКА УРОВНЯ ТАКРОЛИМУСА У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

*Зыблев С.Л., Зыблева С.В., Свистунова Е.А., Величко А.В., Кабешев Б.О.*

*Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека*

**Актуальность.** Трансплантация почки считается более эффективной заместительной почечной терапией по сравнению с диализом [1]. Такролимус – самый распространенный иммунодепрессивный препарат, применяемый в

настоящее время. Такролимус эффективен в профилактике отторжения донорского органа и широко применяется в качестве иммунодепрессантов первой линии после трансплантации почки. Однако диапазон эффективной концентрации этого лекарственного средства в крови узок [2]. Терапевтический лекарственный мониторинг особенно важен для медикаментов, которые имеют узкое терапевтическое окно. Для такролимуса существует небольшой терапевтический диапазон, а также повышенный риск потенциала лекарственного взаимодействия из-за неизбежной полипрагмазии, например, от сопутствующего применения различных противомикробных препаратов, в частности, в раннем, наиболее уязвимом посттрансплантационном периоде [3]. Персонализация дозирования такролимуса особенно важна для профилактики развития нефротоксичности у пациентов на диализе, которым предстоит трансплантация почки, и в первые дни после трансплантации.

Следовательно, мониторинг концентрации такролимуса необходим для своевременной коррекции применяемой дозы и профилактики чрезмерной иммуносупрессии.

**Цель.** Изучить показатели уровня такролимуса у реципиентов почечного трансплантата в первый месяц после пересадки почки.

**Методы исследования.** Проанализировано 35 историй болезни реципиентов почечного трансплантата, которым была выполнена пересадка почки в хирургическом отделении (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) г. Гомеля. Оценена концентрация такролимуса на 3-и, 10-е и 30-е сутки после трансплантации почки. Уровень такролимуса  $C_0$  (нулевая концентрация) определяли натощак, до утреннего приема лекарственных средств.

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

Все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую ингибитор кальциневрина (такролимус), антипролиферативные лекарственные средства (азатиоприн или мофетил микофенолата) и преднизолон. Доза такролимуса составляла 0,01 мг/кг в сутки.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 10.0. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных признаков представлена средним значением (доверительный интервал) –  $M$  [Confidence -95%; +95%] и медианой (интерквартильный размах) –  $Me$  [Q25; Q75]. Результаты считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости менее 0,05. Для сравнения значений использовался метод числовых характеристик (Wilcoxon Matched Pairs Test) с оценкой распределения переменных.

**Результаты и их обсуждение.** По результатам нашего исследования выявлено следующая динамика концентрации такролимуса в крови

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

Целевые уровни такролимуса были определены эмпирически и зависят от предполагаемого риска острого отторжения, времени после трансплантации и используемого сопутствующего лекарственного средства. Так, в исследовании SYMPHONY, указано, что у 75% пациентов, получающих такролимус, с лучшими клиническими результатами его базовая концентрация  $C_0$  составляла от 4 до 11 нг/мл в первый месяц после трансплантации [4]. Однако, в более позднем исследовании рекомендовано достижение целевой концентрации такролимуса превышающей 7 нг/мл [5]. Так, за последнее десятилетие терапевтическая концентрация такролимуса  $C_0$  значительно изменилась. На Европейской консенсусной конференции 2009 года она принята в диапазоне всего лишь 3-7 нг/мл [6], а уже по результатам второго консенсусного отчета в 2019 году целевой уровень такролимуса составил 4–12 нг/мл, а концентрация превышающая 7 нг/мл более предпочтительна [7]. По нашим данным достижение уровня такролимуса, превышающего 7 нг/мл через месяц после пересадки наблюдалось у 25 реципиентов (71% пациентов). А концентрация такролимуса ниже 4 нг/мл на 30-е сутки после трансплантации почки отмечена у 3 пациентов (8,6%).

#### **Выводы**

1. При назначении такролимуса в рекомендованных дозировках у 8,6% реципиентов почечного трансплантата не позволило через месяц после операции достигнуть концентрации, превышающей 4 нг/мл.

2. При этом у 71% реципиентов почечного трансплантата на 30-е сутки послеоперационного периода концентрация такролимуса превышала 7 нг/мл.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial / O. Thomusch [et al.] // *Lancet*. – 2017. – № 388. – P. 3006–16.

2. Su, L. Correlation between gene polymorphism and blood concentration of calcineurin inhibitors in renal transplant recipients: An overview of systematic reviews / L. Su [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – № 26. – P. 16113.

3. Wolf, U. A Drug Safety Concept (I) to Avoid Polypharmacy Risks in Transplantation by Individual Pharmacotherapy Management in Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressants / U. Wolf // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15, № 9. – P. 2300.

4. The challenge of achieving target drug concentrations in clinical trials: experience from the Symphony study / H. Ekberg [et al.] // *Transplantation*. – 2009. – № 87. – P. 1360–1366.

5. Reduction of extended-release tacrolimus dose in low-immunological-risk kidney transplant recipients increases risk of rejection and appearance of donor-

specific antibodies: a randomized study / P. Gatault, [et al.] // Am J Transplant. – 2017. – № 17. – P. 1370–1379.

6. Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the european consensus conference / P. Wallemacq [et al.] // Ther Drug Monit. – 2009. – Vol. 31, № 2. – P. 139–52.

7. Therapeutic drug monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: second Consensus Report / M. Brunet [et al.] // Ther Drug Monit. – 2019. – Vol. 41, № 3. – P. 261–307.

## **ВАКЦИНАЦИЯ ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**

*Зыблева С.В., Зыблев С.Л.*

*Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека*

**Актуальность.** Иммуносупрессивное лечение нарушает регуляцию иммунитета и увеличивает риск инфекций и связанной с ними заболеваемости и смертности [1]. Хотя иммунизация значительно снижает эти риски, показатели вакцинации пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями, получающих иммунодепрессанты, остаются субоптимальными, в первую очередь из-за отсутствия четких рекомендаций [2]. Это связано с сопоставлением качества защиты, достигнутой во время иммуносупрессивного лечения, с предполагаемыми рисками обострения заболевания и побочных эффектов, вызванных вакциной. Это подчеркивает важность повышения осведомленности врачей и необходимость разработки комплексных руководств по ведению этой группы пациентов. Целью данной публикации является критическая оценка доказательств безопасности и эффективности вакцинации лиц, подвергающихся иммуносупрессивной терапии, и предоставление научно обоснованных рекомендаций по клинической практике.

**Цель.** Оценить безопасность и эффективность вакцин у лиц, подвергающихся иммуносупрессивной терапии, и предоставить научно обоснованные рекомендации по клинической практике.

**Методы исследования.** Проведен поиск литературы по безопасности и эффективности вакцинации у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию.

**Результаты и их обсуждение.**

**Факторы, влияющие на поствакцинальный иммунитет**

Дефекты иммунной системы (иммунокомпрометация) вызваны с первичными (врождёнными) и вторичными иммунодефицитами, вызванные заболеваниями (и/или средствами их лечения) (инфекция ВИЧ, онкологические заболевания, пациенты с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и