

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

АНТОНЕНКО ПЕТРО БОРИСОВИЧ

УДК [615+577.21]: 616-002.5: 615.28

**ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ПРОЦЕСІВ
БІОТРАНСФОРМАЦІЇ ЛІКІВ
НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ
ХІМІОТЕРАПІЇ У ЛЮДИНИ**

14.01.28 – клінічна фармакологія

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Одеса – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України **КРЕСЮН Валентин Йосипович**, Одеський національний медичний університет МОЗ України, м. Одеса, завідувач кафедри загальної та клінічної фармакології

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор, академік НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України **ГОЛОВЕНКО Микола Якович**, Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, м. Одеса, завідувач відділу фізико-хімічної фармакології

доктор медичних наук, професор **КУЖКО Михайло Михайлович**, Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України, м. Київ, провідний науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу

доктор медичних наук, професор **ЗАЙЧЕНКО Ганна Володимирівна**, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету МОЗ України м. Харків, завідувач кафедри клінічної фармакології

Захист відбудеться «_____» _____ 2015 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01 Одеського національного медичного університету (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського національного медичного університету (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 3).

Автореферат розісланий «_____» _____ 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01,
д. мед. н., професор

В. В. Годован

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Незважаючи на досягнення медичної науки, проблеми ефективної і безпечної фармакотерапії зберігають актуальність на даний час. Відомо, що індивідуальна фармакологічна відповідь залежить від безлічі факторів, серед яких важливе місце займають генетичні особливості пацієнта. Одним із перспективних шляхів підвищення ефективності і безпеки лікування є впровадження в клінічну практику спеціальних технологій (персоніфікованої медицини), що базуються на індивідуальному підході до вибору препарату та його режиму дозування [Heller F., 2013]. Генетичний поліморфізм впливає на активність низки цитохромів (CYP), таких як *CYP 2D6*, *2C9*, *2C19*, що може змінити ефективність багатьох препаратів (варфарин, клопідогрел, тамоксифен, кодеїн тощо) [Mirghani R. A. et al., 2011]. Також поліморфізма гена *N-ацетилтрансферази 2 (NAT2)* визначає швидкість інактивації протитуберкульозного препарату ізоніазиду [Sim E. et al., 2014]. Відомо про значні між-етнічні відмінності щодо поширеності тих або інших генотипів CYP, що визначає розбіжності в активності препарату в різних країнах [Dandara C. et al., 2011]. Тому слід проводити національні скринінгові дослідження для з'ясування особливостей генотипу в окремих регіонах світу.

Серед важливих медико-соціальних проблем України помітне місце займає туберкульоз (ТБ) легень. За рівнем захворюваності на ТБ, який у 2012 р. становив 68,1 випадків на 100 тис населення, Україна належить до країн з високою захворюваністю [Білогорцева О. І., 2013; Фещенко Ю. І. та співавт., 2013]. Особливо проблемною є поширення штамів мікобактерій туберкульозу (МБТ) з мультирезистентністю (одночасна резистентність до ізоніазиду і рифампіцину) або розширеною резистентністю (додаткова резистентність до фторхінолонів і аміноглікозидів) [Петренко В. М. та співавт., 2011; Velásquez G. E. et al., 2014]. Згідно даних ВООЗ, в Україні мультирезистентну форму мають 16 % хворих із новими (первинна резистентність) та 44 % хворих з повторними (вторинна або набута) випадками ТБ легень [Ковальова Г. Г., 2013; Фещенко Ю. І. та співавт., 2013]. У хворих з розширеною резистентністю вилікування досягається важче, ніж у хворих з мультирезистентним ТБ легень – відповідно у 20–30 % випадків проти 60–70 % [Фещенко Ю. І. та співавт., 2013].

Рутинне визначення медикаментозної резистентності МБТ проводиться за допомогою мікробіологічного методу посіву та потребує багато часу і зусиль лабораторного персоналу [Lam E. et al., 2014]. У зв'язку з цим, необхідно розробляти методи, що забезпечують більш швидкі і точні результати виявлення резистентності МБТ. Найбільш перспективними є молекулярно-генетичні методи, які дозволяють виявляти в генотипі МБТ мутації, пов'язані з медикаментозною резистентністю. Так, на сьогодні встановлено, що найчастіше у ізоніазид-резистентних штамів МБТ відзначаються мутації в генах *katG* і *inhA* [Lam E. et al., 2014]. Тому визначення цих мутацій має покращити ефективність виявлення медикаментозної резистентності.

Однією з причин розвитку медикаментозної резистентності МБТ може бути недостатня сироваткова концентрація протитуберкульозних препаратів. Досить часто в крові у хворих на ТБ легень відзначається низька концентрація протитуберкульозних препаратів, хоча клінічне значення цього явища залишається контрверсійним [Um S. W. et al., 2007]. На теренах України практично не проводились дослідження концентрації протитуберкульозних препаратів в крові хворих під час лікування. Особливо це важливо після впровадження у 2006 р. нової стратегії лікування туберкульозу в Україні, що передбачає значне зменшення дози ізоніазиду [наказ МОЗ України від 24.05.2006 р. № 318].

У зв'язку з цим, першочерговою задачею клінічної фармакології ТБ постає з'ясування комплексного взаємозв'язку між патогеном, організмом людини і дією протитуберкульозних препаратів, що дозволить впровадити генотипування як корисний інструмент оптимізації фармакотерапії ТБ [McIlleron Helen et al., 2006; Singh N. et al., 2009; Matsumoto T. et al., 2014]. Даній проблемі і присвячена ця робота.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом держбюджетних комплексних науково-дослідних робіт МОЗ України, які виконувались кафедрою загальної та клінічної фармакології і кафедрою клінічної імунології, генетики та медичної біології Одеського національного медичного університету (ОНМедУ), за темами «Розробка критеріїв ефективності і безпечності фармакотерапії хворих на туберкульоз і гепатити різної етіології на підставі фармакогенетичних досліджень» (№ держреєстрації 0113U001634) і «Молекулярна епідеміологія штамів *M.tuberculosis* та генетичний поліморфізм метаболізму ксенобіотиків у хворих на туберкульоз у Південному регіоні України» (№ держреєстрації 0110U006662). Дисертант є співвиконавцем зазначених тем.

Мета і задачі дослідження. *Метою* роботи є вивчення впливу генетичних особливостей хворих, що пов'язані з біотрансформацією протитуберкульозних препаратів першого ряду, та збудника туберкульозу, які призводять до розвитку резистентності штамів, і впливають на ефективність і безпечність лікування.

Для досягнення зазначеної мети розв'язувалися такі *задачі*:

1. Визначити особливості поліморфізму генів біотрансформації ліків *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2E1* і *NAT2* в організмі здорових добровольців і хворих на туберкульоз легень в Одеському регіоні.
2. Дослідити вплив поліморфізму генів біотрансформації ліків, що досліджувались, на фармакокінетику найбільш ефективних протитуберкульозних лікарських препаратів – ізоніазиду і рифампіцину.
3. Вивчити значення поліморфізму генів *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2E1* і *NAT2* для ефективності лікування туберкульозу легень.
4. З'ясувати вплив поліморфізму генів біотрансформації ліків, що досліджувались, на токсичну дію протитуберкульозної терапії.
5. Визначити значення фармакокінетики ізоніазиду і рифампіцину для успішності хіміотерапії туберкульозу легень.

6. Вивчити вплив концентрації ізоніазиду і рифампіцину на розвиток токсичних ефектів протитуберкульозної терапії.

7. З'ясувати фактори, що сприяють розвитку і поширенню мультирезистентних штамів *M.tuberculosis*.

8. Проаналізувати особливості мультирезистентних штамів збудника туберкульозу.

9. Дослідити динаміку поширеності медикаментозної резистентності та розробити експрес-методи її визначення у збудника туберкульозу.

10. Визначити комплексний вплив генетичного поліморфізму хворих на туберкульоз легень і штамів *M.tuberculosis* на ефективність і безпечність хіміо-терапії туберкульозу.

Об'єкт дослідження – підвищення ефективності і безпечності фармакотерапії хворих на туберкульоз легень.

Предмет дослідження – встановлення генетичних особливостей хворих на туберкульоз легень, його збудника та фармакокінетичних параметрів протитуберкульозних препаратів, що впливають на ефективність і безпечність фармакотерапії.

Методи дослідження – фармакогенетичні, клініко-фармакологічні, молекулярно-біологічні, біохімічні, мікробіологічні, математичні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше за допомогою полімеразної ланцюгової реакції і ендонуклеазного аналізу встановлено поліморфізм генів детоксикації ксенобіотиків *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP2E1* і *NAT2* серед хворих на туберкульоз легень в Одеському регіоні. Виявлено, що наявність генотипу «повільних метаболізаторів» *CYP2E1* у хворих на туберкульоз легень асоціюється з високою концентрацією рифампіцину в крові, генотипу «повільних ацетиляторів» *NAT2* – з високою концентрацією ізоніазиду, генотипу «повільних метаболізаторів» *CYP2C9* – з високою концентрацією обох препаратів.

Встановлено, що у хворих з генотипом «повільних метаболізаторів» *CYP2C9* і генотипом «повільних ацетиляторів» *NAT2* спостерігались найкращі результати стаціонарного лікування туберкульозу легень. Вперше показано, що у «повільних метаболізаторів», згідно генотипу *CYP2E1* і *CYP2C9*, і «повільних ацетиляторів», згідно генотипу *NAT2*, відзначена висока активність маркерів цитолізу, що свідчить про підвищений ризик розвитку небажаних реакцій протитуберкульозного лікування у цієї категорії хворих. Доведено, що висока концентрація ізоніазиду в крові хворих супроводжувалась кращими результатами стаціонарного лікування, а також більш високою активністю маркерів цитолізу, ніж низька концентрація цього препарату. Вперше встановлено, що наявність генотипу «повільних ацетиляторів» *NAT2* або генотипу «повільних метаболізаторів» *CYP2C9* у хворих на туберкульоз легень асоціювалась з підвищеним ризиком розвитку мультирезистентності у *M.tuberculosis*.

За результатами дослідження отримано 2 патенти України, які присвячені молекулярно-генетичному методу виявлення мутації в гені *katG* (патент Украй-

ни № 56690 від 25.01.2011 р.) і методу екстракції рифампіцину із біологічних субстратів для вимірювання його концентрації (патент України № 88002 від 25.02.2014 р.).

Практичне значення одержаних результатів. Наведені дані обґрунтовують доцільність дослідження генетичних особливостей процесів біотрансформації ксенобіотиків у хворих на туберкульоз легень, а також рівня найбільш ефективних протитуберкульозних препаратів – ізоніазиду і рифампіцину в крові хворих як важливих прогностичних маркерів перебігу і наслідків лікування, а також розвитку небажаних реакцій. Це дозволить індивідуалізувати фармакотерапію туберкульозу легень у кожного окремого хворого, що має поліпшити результати його лікування. Доведено доцільність та інформативність експрес-діагностики ізоніазид-резистентності штамів *M.tuberculosis* шляхом визначення мутацій в генах *katG* і *inhA* збудника.

За результатами дослідження опубліковано 1 методичні рекомендації МОЗ України, 2 інформаційних листи МОЗ України, нововведення у Реєстрі галузевих нововведень.

Результати роботи впроваджено в навчальний процес кафедри фармакології і кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармакоекономіки і кафедри загальної та клінічної фармації ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія», кафедри фармакології і кафедри клінічної фармакології та фармакотерапії ДЗ «Луганський державний медичний університет», кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету, кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», кафедри фтизіопульмонології і кафедри клінічної імунології, генетики та медичної біології Одеського національного медичного університету, в лікувально-діагностичну роботу Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру (ООПТД).

Особистий внесок дисертанта. Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук, сформульовано мету і завдання дослідження, здійснено планування, виконано фармакогенетичні, клініко-фармакологічні*, молекулярно-біологічні, біохімічні, мікробіологічні дослідження; проведено статистичну обробку отриманих даних, які оформлено у вигляді таблиць та рисунків; проаналізовано та узагальнено результати досліджень; опубліковано та апробовано основні дані, а також написано та оформлено дисертацію й автореферат.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були апробовані на VII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє» (Харків, 2010); науково-практичній конференції «Безпечність ліків і фактори ризику небажаних ефектів фармакотерапії»

* Автор висловлює глибоку вдячність за консультативну допомогу д.б.н., професору О. В. Жук (Opole University, Poland).

(Тернопіль, 2010); XV ювілейній міжнародній науково-практичній конференції «Спортивна медицини, лікувальна фізкультура та валеологія» (Одеса, 2010); 41 Всесвітній конференції з захворювань легень (Берлін, Німеччина, 2010); II міжнародній науково-практичній конференції «Інтегративний підход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции» (Гомель, Білорусь, 2011); IV Національному з'їзді фармакологів України (Київ, 2011); XI і XII з'їздах всеукраїнського лікарського товариства (Харків, 2011; Київ, 2013); міжнародній конференції INSPiR (Кишинів, Молдова, 2011); науково-практичній конференції «Біохімічні основи патогенезу ураження внутрішніх органів різної етіології та способи їх фармакологічної корекції» (Тернопіль, 2011); ювілейній конференції «Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині» (Одеса, 2011); науково-практичній конференції «Актуальні питання професійної патології» (Одеса, 2011); Національному конгресі «Клінічна фармація: 20 років в Україні» (Харків, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Медико-соціальні проблеми туберкульозу в Україні» (Київ, 2013); XXX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2013); V з'їзді фізіатрів і пульмонологів України (Київ, 2013); міжнародній науково-практичній конференції «Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення» (Дніпропетровськ, 2013); VII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології (Вінниця, 2013); науково-практичній конференції «Сучасні аспекти медицини і фармації Півдня України» (Одеса, 2013); IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі» (Луганськ, 2014); IX Південноукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми внутрішньої медицини - класичні уявлення та сучасні тенденції» (Одеса, 2014); міжнародній конференції «Актуальные вопросы медицины» (Актобе, Казахстан, 2014); науковій конференції «XIII-е чтения В. В. Подвысоцкого» (Одеса, 2014); X міжнародній науково-практичній конференції «Наукові дослідження – теорія та експеримент '2014» (Полтава, 2014).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 60 наукових робіт, з яких 19 статей в наукових журналах, рекомендованих МОН України (з них 5 у наукометричних журналах), 8 статей - в іноземних виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз, методичні рекомендації МОЗ України, 2 інформаційних листи МОЗ України, 2 патенти України, 28 тез доповідей на конференціях, з'їздах та конгресах.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 345 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 82 таблицями і 83 рисунками. Бібліографічний показник включає 369 джерел, з них 73 – кирилицею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводили згідно існуючих біоетичних норм (протокол № 66Б комісії з питань біоетики ОНМедУ від 26.09.2014 р.). У дослідженні брали участь мешканці Одеської області - 122 здорових добровольців і 86 хворих на ТБ легень, які перебували на стаціонарному лікуванні в ООПТД (табл. 1). Здорових добровольців відбирали з числа донорів Одеської обласної станції переливання крові (ООСПК). Дослідну групу склали хворі, в яких вперше діагностовано ТБ легень, і які не виділяли мультирезистентних штамів МБТ. Відбір учасників дослідження в обох групах проводили методом «поперечного зрізу» без вікових чи статевих обмежень. Критеріями виключення учасників з дослідження в обох групах була наявність верифікованої ВІЛ-інфекції, вірусних гепатитів.

Таблиця 1

Обсяг і характеристика проведених досліджень

Предмет дослідження	Проведені дослідження
Венозна кров здорових добровольців (n=122)	Визначення генотипу <i>NAT2</i> , <i>CYP2C9</i> , <i>CYP2C19</i> , <i>CYP2E1</i>
Венозна кров хворих на ТБ легень (n=86)	Визначення генотипу <i>NAT2</i> , <i>CYP2C9</i> , <i>CYP2C19</i> , <i>CYP2E1</i> ; вимірювання вмісту ізоніазиду, рифампіцину, дієнових кон'югатів, активності каталази
Медичні картки ООПТД (n=86)	Збір особливостей перебігу захворювання, клініко-лабораторних та біохімічних (активність АсАТ, АлАТ, ГГТ тощо) даних
Журнали бактеріологічної лабораторії ООПТД і Одеської обласної клінічної протитуберкульозної лікарні (ООКПТЛ) в 2012 і 2006 рр. (n=158)	Дані про результати визначення медикаментозної резистентності штамів <i>M. tuberculosis</i>
Ізоляти ДНК <i>M. tuberculosis</i> (n=210)	Детекція мутацій за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для генів <i>katG</i> , <i>inhA</i> , <i>rpoB</i> ; приналежності до родини <i>Beijing</i> ; MIRU-VNTR типування

Задля дослідження поліморфізму генів біотрансформації – *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2E1*, *NAT2* – проведено забір венозної крові серед здорових добровольців на базі ООСПК. Для вивчення особливостей поліморфізму генів біотрансформації у хворих на туберкульоз легень, а також вмісту найбільш ефективних протитуберкульозних препаратів – ізоніазиду, рифампіцину, маркерів стану про-/антиоксидантної систем (дієнові кон'югати, каталаза) проводили

збір венозної крові на базі ООПТД на початку стаціонарного лікування в 2012 р. Рівень ізоніазиду, рифампіцину, дієнових кон'югатів (ДК), каталази вивчали через 2, 4, 6 і 24 год після застосування препаратів у кожного пацієнта. Всі хворі на туберкульоз отримували у складі комплексної терапії рифампіцин і ізоніазид внутрішньо з розрахунку 8-12 і 4-6 мг/кг маси тіла (загалом 450-600 і 300-400 мг) відповідно на добу згідно наказу МОЗ України від 9.06.2006 р. № 384.

Для збору анкетних, епідеміологічних даних і даних щодо особливостей захворювання на кожного хворого була заповнена анкета, до якої увійшли анкетні дані, дані клініко-лабораторних і інструментальних досліджень на початку і при завершенні стаціонарного лікування.

Генотип ацетилювання визначався шляхом алель-специфічної ампліфікації *NAT2* алелів з ПЛР. Були використані специфічні праймери для дикого (wt) і мутантного алелів M1, M2 і M3. Таким чином, було досліджено *NAT2* поліморфізм C>T 481 *NAT2**5A, G>A 590 *NAT2**6A, G>A 857 *NAT2**7A/B M3 [Blum M. et al., 1991]. Генотип *CYP450 2C9* і *CYP450 2C19* визначали за допомогою ПЛР та ендонуклеазного аналізу [Sullivan-Klose T. H. et al., 1996; Goldstein J., Blaisdell J., 1996]. Рестрикцію для визначення генотипу *CYP450 2C9* проводили за допомогою ферментів (рестриктаз) *AvaII* і *NsiI*; генотипу *CYP450 2C19* - ферментів *SmaI* і *BamHI*. Генотип *CYP450 2E1* (5 фланкуючий регіон) вивчали за допомогою ПЛР та ендонуклеазного аналізу за допомогою ферменту *RsaI* [Kato Shunji et al., 1992]. Генотип *CYP450 2E1* (6^й інтрон) досліджували за допомогою ПЛР та ендонуклеазного аналізу з використанням ферменту *DraI* [Dong-Xin Lin et al., 1998]. ПЛР проводили з використанням ампліфікатора «Терцик» (РФ), праймери і ендонуклеази були придбані у науково-виробничій фірмі «Сіместа-ВААЛ» (Україна).

Вміст ізоніазиду вимірювали в сироватці хворих згідно методики С. Wollenberg в модифікації Р. І. Шендерової (1975). Вміст рифампіцину визначали за В. Т. Чубаряном (1994). Рівень ДК в сироватці крові вимірювали за методом И. Д. Стальной (1977). Активність каталази вимірювали в сироватці за методом С. В. Гирина (1999). Обраховували інтегральний показник – антиоксидантний індекс – як відношення активності каталази до вмісту ДК. Біохімічні та молекулярно-генетичні дослідження проводили на лабораторних базах Науково-дослідного інституту клінічної біофізики і багатопрофільної університетської клініки ОНМедУ.

Ретроспективне та проспективне вивчення резистентності МБТ до протитуберкульозних засобів було виконано в бактеріологічній лабораторії ООПТД (2012 р.) і ООКПТЛ (2006 р.). Всього було проаналізовано дані про 158 культур МБТ (у 2012 р. – 104 культури; у 2006 – 54 культури), що були виділені від хворих, які вперше лікувались з приводу ТБ (тобто первинна медикаментозна резистентність). Вивчали медикаментозну резистентність до препаратів I ряду – ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину і етамбутолу.

Для вивчення резистентності штамів МБТ за допомогою ПЛР були обрані зразки 210 культур, що були виділені від пацієнтів ООКПТЛ і ООПТД, які пе-

ребували на стаціонарному лікуванні протягом 2006 і 2012 рр. відповідно. Виділення ДНК проводилось в бактеріологічних лабораторіях ООКПТЛ і ООПТД. Визначення медикаментозної резистентності до ізоніазиду проводили за допомогою ПЛР [Mokrousov I. et al., 2002]. Методика спрямована на визначення мутантних послідовностей в кодоні 315 гена *katG*, з використанням трьох праймерів. Для виявлення мутацій в гені *inhA* використовували спеціальні праймери, що визначають однонуклеотидний поліморфізм *inhA*^{C-15T} [Hegera-Leon L. et al., 2005]. Визначення медикаментозної резистентності до рифампіцину також проводили за допомогою ПЛР [Mokrousov I. et al., 2003]. Методика спрямована на визначення мутантних послідовностей в кодонах 516, 526, 531 гена *rpoB*. Для визначення питання про належність певного штаму МБТ до родини *Beijing* також використовували ПЛР згідно Vanu S. et al. (2004). Методика спрямована на виявлення інсерційного фрагмента IS6110 в міжгенному регіоні *dnaA-dnaN*. Ідентифікацію МБТ проводили за допомогою MIRU-VNTR-типування, що базується на ампліфікації специфічних ділянок, які обов'язково присутні в геномі мікобактерій. Для кожного локусу застосовували свою пару праймерів, при цьому розмір фрагмента залежить від наявності та кількості повторів однакових ДНК-послідовностей [Supply P. et al., 2000].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного пакета Microsoft Excel з використанням χ^2 критерію [Флетчер Р. и соавт., 1998].

Результати дослідження. Визначення поширеності носіїв різних генотипів *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2E1*, *NAT2* серед здорових добровольців і хворих на ТБ легень в Одеському регіоні. Відповідно до генотипу *CYP2C19* зі 122 здорових добровольців 79,5 % індивідів були носіями гомозиготного дикого типу гена *CYP2C19**1/*1 («швидкі метаболізатори») (табл. 2).

Таблиця 2
Поширеність генотипів *CYP2C19* і *CYP2C9* серед здорових донорів і хворих на ТБ легень (%)

Група	Генотип					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
<i>CYP2C19</i>						
Здорові донори (n=122)	79,5	18,9	0,8	0,8	0	0
Хворі на ТБ легень (n=86)	69,8	26,7	0	3,5	0	0
<i>CYP2C9</i>						
Здорові донори (n=122)	76,2	10,7	10,7	0,8	0,8	0,8
Хворі на ТБ легень (n=86)	67,4	22,1	3,5	0	3,5	3,5

Також 18,9 і 0,8 % добровольців були носіями гетерозиготних генів *CYP2C19**1/*2 і *CYP2C19**1/*3 відповідно («помірні метаболізатори»). Спостерігався лише один носій гомозиготного мутаного гена - *CYP2C19**2/*2 (0,8 %) («повільні метаболізатори»), водночас комбінації генів *CYP2C19**2/*3 або *CYP2C19**3/*3 не спостерігались. Вірогідність результатів була підтвер-

джена формулою Харді-Вайнберга [Masel J., 2012]. Поширеність поліморфних алелів в Одеському регіоні - *CYP2C19*2* і *CYP2C19*3* – становила 10,2 і 0,4 % відповідно, що також було близьким до поширеності вказаних алелів в європейських країнах та Ірані - 9,4-15,9 % і 0-1 % відповідно [Arvanitidis K. et al., 2007; Azarpira N. et al., 2010].

Відповідно до генотипу *CYP2C19* з 86 хворих на ТБ легень 69,8 % індивідів були носіями гомозиготного дикого типу гена *CYP2C19*1/*1*. Також 26,7 % хворих були носіями гетерозиготного гена *CYP2C19*1/*2*. Загалом, з досліджених 172 алелів *CYP2C19*, 83,1 % становив дикий або немутований алель *CYP2C9*1*, в 16,9 % зустрічався варіантний (мутантний) алель *CYP2C19*2*. Водночас, серед здорових донорів 89,3 % складав дикий алель *CYP2C19*1*, по 10,2 і 0,4 % становили мутовані алелі *CYP2C19*2* і *CYP2C19*3*.

Важливо, що серед здорових добровольців чоловічої статі в 1,2 разу частіше зустрічався дикий алель **1* і в 2,3 разу рідше мутований алель **2*, ніж серед хворих на ТБ легень тієї ж статі ($P < 0,05$). Також серед хворих на туберкульоз легень відзначали збільшення кількості носіїв мутантного алеля *CYP2C19*2* зі збільшенням віку, порівняно з контрольною групою. Отже, можна зробити висновок, що мутантний алель гена *CYP2C19* частіше зустрічався у осіб чоловічої статі і старшого віку, а також серед хворих на ТБ легень, ніж у групі здорових добровольців. Тому у цих категорій можна очікувати уповільнення метаболізму різних ксенобіотиків і збільшення їх токсичності. Зважаючи на малу кількість хворих на ТБ легень з генотипом **2/*2* – усього 3 хворих, що не забезпечує достатньої достовірності, було вирішено виключити хворих з цим генотипом з подальших досліджень.

Відповідно до генотипу *CYP2C9* зі 122 здорових добровольців 76,2 % індивідів були носіями гомозиготного дикого типу гена *CYP2C9*1/*1* («швидкі метаболізатори»). Також по 10,7 % добровольців були носіями гетерозиготних генів *CYP2C9*1/*2* і *CYP2C9*1/*3* («помірні метаболізатори»). Носіями гомозиготного мутантного генотипу - *CYP2C9*2/*2* або *CYP2C9*3/*3* було по 0,8 %, гетерозиготний мутантний генотип *CYP2C9*2/*3* спостерігали також у 0,8 % індивідів («повільні метаболізатори»). Вірогідність результатів була підтверджена формулою Харді-Вайнберга. Поширеність немутованого алеля *CYP2C9*1* в Одеському регіоні (86,9 %) були близькою до європейських країн та Бразилії (79,0-82,7 %) і значно більшою від аналогічного показника досліджень, проведених в Ірані (64,8 %) [Azarpira N. et al., 2010; Twardowschy S. A., et al., 2011]. Також наведені результати є близькими до результатів, отриманих Інститутом генетичної та регенеративної медицини НАМН України (Київ), згідно яких *CYP2C9*1* зустрічалась у 84,0 % [Левкович Н. М., Горovenko Н. Г., 2012].

Відповідно до генотипу *CYP2C9* зі 86 хворих на ТБ легень 67,4 % індивідів були носіями гомозиготного дикого типу гена *CYP2C9*1/*1*. Також 22,1 і 3,5 % хворих були носіями відповідно гетерозиготних генів *CYP2C9*1/*2* і *CYP2C9*1/*3*. Носіями гомозиготного мутантного гена *CYP2C9*3/*3* було 3,5 %, гетерозиготний мутантний ген *CYP2C9*2/*3* спостерігали також у 3,5 %

індивідів. Хворих з гомозиготним мутантним геном *CYP2C9*2/*2* не було зафіксовано. Серед хворих на ТБ легень чоловічої статі в 2,5 рази частіше зустрічався алель *CYP2C9*2* і спостерігався генотип *CYP2C9*1/*2*, ніж серед чоловіків контрольної групи ($P < 0,05$). Загалом мутантні алелі *CYP2C9*2* і *CYP2C9*3* зустрічались у хворих на ТБ легень чоловічої статі в 1,8 рази частіше, ніж серед здорових добровольців тієї ж статі ($P < 0,05$). Також вище зазначені мутантні алелі спостерігались дещо частіше серед жінок, які хворіли на ТБ легень, ніж у здорових жінок (14,8 проти 7,7 %, $P > 0,05$). Отже, можна дійти висновку, що у осіб чоловічої статі, старшої вікової групи, а також хворих на ТБ частіше виявлялись мутантні алелі гена *CYP2C9*, ніж серед здорових добровольців. Тому у цих категорій можна очікувати уповільнення метаболізму різних ксенобіотиків і збільшення їх токсичності.

Відповідно до генотипу *CYP2E1* серед здорових добровольців 97,5 % не виявляли мутацій в '5-фланкуючому регіоні (генотип *c1/c1*), решта – 2 (2,5 %) були носіями одного мутованого алеля (генотип *c1/c2*). Стосовно інтрону 6 більшість здорових добровольців, а саме 82,0 %, не виявляли мутацій у цій ділянці (генотип **DD*), 17,2 % були носіями одного мутованого алеля (генотип **CD*) і 0,8 % - обох мутованих алелів (генотип **CC*). Всі особи, які були носіями мутацій в '5-фланкуючому регіоні, також мали мутацію в 6^{му} інтроні. У подальшому для зручності виділяли окремо індивідів, які не виявляли мутацій в 6^{му} інтроні (генотип **DD* - «швидкі метаболізатори»), і групу осіб, які були носіями мутацій у вказаному локусі (генотипи **CD*, **CC* - «повільні метаболізатори»). Поширеність алеля *CYP2E1*D* в Одеському регіоні (90,6 %) була близькою до європейських країн [Marusin A.V. et al., 2007] і значно більшою від аналогічного показника досліджень, проведених в Південно-Східній Азії і США (78,0-81,1 %) [Chong J. et al., 2014; Jin F. et al., 2014].

Відповідно до генотипу *CYP2E1* з 86 пацієнтів 84 (97,7 %) були позбавлені мутацій в '5-фланкуючому регіоні (генотип *c1/c1*), решта – 2 (2,3 %) були носіями одного мутантного алеля (генотип *c1/c2*). Стосовно інтрону 6 більшість хворих, а саме 77 (89,5 %), не виявляли мутацій у цій ділянці (генотип **DD*), 8 хворих (9,3 %) були носіями одного мутованого алеля (генотип **CD*), 1 хворий (1,2 %) містив обидва мутовані алелі (генотип **CC*). Обидва хворих, які були носіями мутацій в '5-фланкуючому регіоні, також виявляли мутацію в 6^{му} інтроні. Серед хворих на ТБ легень дещо рідше зустрічались носії мутантних алелів і генотипу гетерозигот, частіше – носії дикого алеля і генотипу **DD*, ніж серед здорових добровольців. Також відзначалось певне зростання кількості носіїв генотипу *CYP2E1*DD* серед хворих на ТБ легень зі збільшенням віку. Зокрема, у хворих на ТБ генотипи *CYP2E1*, що містили мутантний алель - **CD* і **CC*, спостерігались в 9,4 рази частіше у осіб молодших від 30 років, ніж серед старших 30 років ($P < 0,05$), що може асоціюватись з більшою гепатотоксичністю протитуберкульозних препаратів у хворих віком понад 30 років.

Згідно генотипу *NAT2* серед 122 здорових добровольців 56 (45,9 %) індивідів були носіями генотипу «швидких ацетиляторів» (не відзначалось жодного мутантного алеля або був присутній один мутантний алель) і 66 (54,1%) осіб

були носіями генотипу «повільних ацетиляторів» (виявлялося 2 і більше мутованих алелів в досліджуваних генах). В контрольній групі чоловіки вдвічі частіше, ніж жінки, виявляли генотип «повільних ацетиляторів» (57,1 проти 28,6 %; $P < 0,05$). Отримані дані, щодо *NAT2* поліморфізму в Одеському регіоні співпадають з європейськими показниками (40-70 %), а також даними фенотипування у Львівській і Вінницькій областях, де відсоток носіїв фенотипу повільних ацетиляторів складав 50,5 і 56,0 %, відповідно [Мажак К. Д. та співавт., 2008; Дорошкевич І. О., Яковлева О. О., 2007].

Серед 86 хворих на ТБ легень 33 (38,4 %) індивіди були «швидкими ацетиляторами» (ША) і 53 (61,6 %) осіб були носіями генотипу «повільних ацетиляторів» (ПА). Серед жінок хворих на ТБ легень в 2,3 рази частіше спостерігався генотип ПА, ніж серед здорових добровольців тієї ж статі (66,7 проти 28,9 %; $P < 0,05$). У хворих на ТБ легень старшого віку дещо частіше виявлявся генотип ША, ніж у осіб молодшого віку. Наведені особливості поліморфізму генів *CYP2C19*, *2C19*, *2E1* і *NAT2* слід враховувати як для лікування ТБ, так і багатьох інших захворювань.

Дослідження значення поліморфізму генів процесів, що відповідають за біотрансформацію лікарських препаратів, для концентрації ізоніазиду та рифампіцину. Протягом доби після прийому рифампіцину спостерігали дещо більшу концентрацію препарату у «швидких метаболізаторів», згідно генотипу *CYP2C19*, ніж у осіб з генотипом «помірних метаболізаторів», хоча різниця між групами не було вірогідною. Також хворі на ТБ з генотипом «помірних метаболізаторів» в 1,5 рази частіше мали субефективну концентрацію рифампіцину через 24 год після прийому препарату, ніж «швидкі метаболізатори» ($P < 0,05$). Це є досить неочікуваним, оскільки носії генотипу «швидкі метаболізатори», зазвичай, мають більш активні процеси метаболізму ліків, ніж «помірні метаболізатори». Можливо, що певні генотипи *CYP2C19* у хворих на ТБ асоціюються з іншими факторами, що впливають на біотрансформацію рифампіцину, і не були виявлені в даній роботі (наприклад, інші генетичні особливості хворих, фармакологічна взаємодія між лікарськими препаратами в організмі хворого тощо).

Згідно генотипу *CYP2C9* у «повільних метаболізаторів» через 4 год після введення препаратів концентрація рифампіцину була на 25,1 і 22,2 % більше, ніж у «помірних» і «швидких метаболізаторів» відповідно; через 6 год концентрація ізоніазиду була на 68,8 % вище, ніж у «помірних метаболізаторів» ($P < 0,05$).

Протягом 2-6 год після прийому рифампіцину менш ніж у 14 % хворих з генотипом «швидких» і «помірних метаболізаторів» виявлялась концентрація нижча від мінімальної рекомендованої (>8 мкг/мл). Наприкінці доби у 71,4 % «помірних» і 65,3 % «швидких метаболізаторів» визначалась субефективна концентрація рифампіцину. І лише третина хворих, які належали до «повільних метаболізаторів», відзначались субефективною концентрацією рифампіцину. Це свідчить про уповільнення біотрансформації рифампіцину і ізоніазиду у носіїв генотипів «повільних метаболізаторів», що підтверджує участь цієї зо-

форми СYP у метаболізмі вказаних препаратів. Причому якщо різниця у концентрації рифампіцину спостерігалась через 4 год (пікова концентрація), то у концентрації ізоніазиду – через 6 год. Тобто, скоріш за все, фермент СYP2C9 бере участь у більш пізніх стадіях метаболізму ізоніазиду.

Під час дослідження зв'язку між швидкістю біотрансформації і генотипом СYP2C9 було встановлено, що серед «помірних метаболізаторів» швидкий тип біотрансформації ізоніазиду зустрічався в 2,8 разу частіше, ніж серед носіїв генотипу «швидких метаболізаторів» (68,2 проти 24,1 %; $P < 0,001$; $\chi^2 = 11,648$) (табл. 3).

Таблиця 3

Концентрація рифампіцину у хворих на ТБ легень залежно від комбінації генотипу СYP2C9 і фенотипу NAT2 (мкг/мл)

Генотип СYP2C9	Фенотип NAT2	N	Концентрація рифампіцину в крові через		
			2 год	4 год	6 год
*1/*1	ША	14	11,89±1,27	17,07±1,20	9,94±1,22
	ПА	44	12,93±2,08	15,20±1,01	11,73±1,24
*1/*2; *1/*3	ША	15	11,51±1,41	14,06±1,40	9,75±1,15
	ПА	7	13,22±1,36	16,02±1,41	12,68±1,16
*2/*3; *3/*3	ПА	6	12,17±1,52	20,60±1,21*#α	12,50±1,45

Примітка: 1. * - $P < 0,05$ (відносно генотипу *1/*2; *1/*3+ ША);
2. # - $P < 0,05$ (відносно генотипу *1/*1+ПА);
3. α - $P < 0,05$ (відносно генотипу *1/*2; *1/*3+ПА)

Серед «повільних метаболізаторів» 100 % складали хворі з повільним фенотипом біотрансформації ізоніазиду. Висока концентрація ізоніазиду може уповільнювати метаболізм рифампіцину у зв'язку з пригніченням ферментів родини цитохромів, що, можливо, є причиною дещо більшої концентрації рифампіцину у «швидких» і «повільних метаболізаторів», ніж у «помірних метаболізаторів». Також гальмуючою дією ізоніазиду на ферменти родини цитохромів можна пояснити досягнення максимальної концентрації рифампіцину в крові лише через 4 год після прийому препарату, хоча повинна відзначатись через 2-2,5 год [Інструкція по медичному застосуванню препарату рифампіцину].

У носіїв генотипів СYP2E1*CD; *CC («повільні метаболізатори») відзначалась дещо вища концентрація і менша частота випадків субтерапевтичної концентрації ізоніазиду протягом доби, ніж у осіб з генотипом *DD («швидкі метаболізатори») ($P > 0,05$). Це співпадає з даними літератури, згідно яких СYP2E1 бере участь у метаболізмі ізоніазиду [Ramachandran G., Swaminathan S., 2012]. Також у «повільних метаболізаторів» концентрація рифампіцину через 6 год після введення і, в середньому, протягом 24 год була на 17,6 і 14,9 % більше, ніж у «швидких метаболізаторів» ($P < 0,05$). Серед носіїв генотипу «швидких метаболізаторів» через 24 год після введення рифампіцину у 71 %

хворих визначалась субтерапевтична концентрація; у хворих з генотипами «повільних метаболізаторів» - лише у третини ($P < 0,05$). Встановлено, що у «повільних метаболізаторів» рівень AUC рифампіцину був на 11,5 % вищим, ніж у групі «швидких метаболізаторів» ($P < 0,05$). Наведені дані свідчать, що у носіїв варіантних алелів – «повільних метаболізаторів», які пов'язані з уповільненням метаболізму ксенобіотиків, відзначався більш високий вміст рифампіцину і тенденція до більшого вмісту ізоніазиду, ніж у носіїв генотипу «швидких метаболізаторів». Спираючись на наведені дані, можна говорити про участь ферменту CYP2E1 у метаболізмі рифампіцину і, в меншому ступені, – метаболізмі ізоніазиду.

У хворих на ТБ легень, які згідно генотипу *NAT2* належали до ПА, спостерігалась вірогідно більша концентрація ізоніазиду в крові через 4 і 6 год після прийому препарату на 20,6 і 38,0 % ($P < 0,05$) відповідно, ніж у ША (рис. 1).

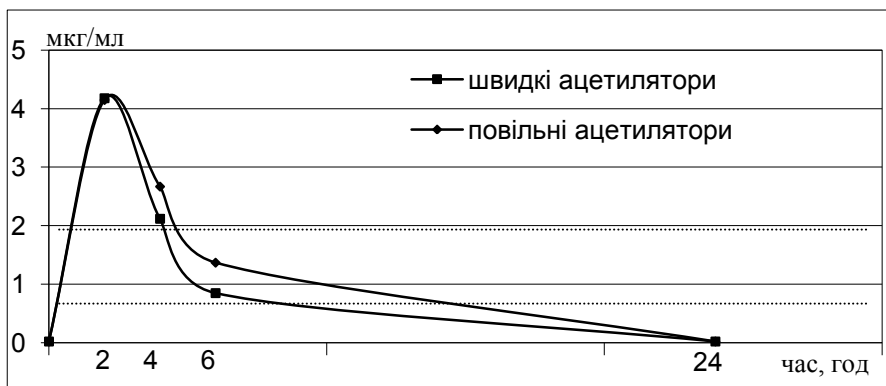


Рис. 1. Концентрація ізоніазиду в крові хворих на ТБ легень через різні проміжки часу після прийому препарату (пунктиром позначено рівень терапевтичної концентрації ізоніазиду (0,5-2 мкг/мл))

Близько 20 % хворих на ТБ легень, незалежно від генотипу ацетилювання, через 2 і 4 год мали концентрацію ізоніазиду нижчу від рекомендованої ефективної концентрації. Серед ША вдвічі більшою була кількість хворих, що мали субтерапевтичну концентрацію ізоніазиду через 6 год, ніж серед ПА (42,4 проти 19,6 %; $\chi^2=4,054$; $P < 0,05$).

Період напіввиведення ізоніазиду у ША у всіх часових відрізках був нижче, ніж у ПА. Концентрація ізоніазиду у ША була вище рекомендованої мінімальної терапевтичної концентрації до 13 год після введення препарату, у ПА – до 18 год. Наведені дані свідчать про безперечну участь ферменту *NAT2* у біотрансформації ізоніазиду, що співпадає з літературними даними [Ramachandran G., Swaminathan S., 2012].

Зважаючи на низьку концентрацію рифампіцину у хворих з швидким метаболізмом ізоніазиду, очікували підтвердження залежності між генотипом

NAT2 і концентрацією рифампіцину. Цей зв'язок можна пояснити здатністю ізоніазиду пригнічувати активність низки ферментів системи CYP-450, що має гальмувати біотрансформацію рифампіцину в печінці і збільшувати його концентрацію в крові. Однак з'ясувалось, що між носіями різних генотипів *NAT2* відсутня вірогідна різниця концентрації і частоти випадків субтерапевтичної концентрації рифампіцину. Розбіжності між фенотипом і генотипом ацетилювання щодо концентрації рифампіцину, можливо, пов'язані з тим, що для біотрансформації рифампіцину більше значення має саме концентрація ізоніазиду або його метаболітів, а не генотип *NAT2*.

Наведені дані свідчать про важливість поліморфізму *NAT2* для збереження терапевтичної концентрації ізоніазиду в крові під час лікування ТБ, особливо після впровадження DOTS-стратегії на теренах України в 2006 р. зі скороченням дози ізоніазиду до 4-6 мг/кг на добу (300-400 мг в середньому). Отримані дані щодо поширеності субтерапевтичної концентрації ізоніазиду співпадають із джерелами літератури [van Tongeren L. et al., 2013; Pasipanodya J. G. et al., 2013]. Пероральний прийом рифампіцину з розрахунку 8-12 мг/кг (загалом 450-600 мг/добу) забезпечував терапевтичну концентрацію препарату у понад 90 % хворих протягом перших 6 год, наприкінці доби в середньому 67 % хворих мали субтерапевтичну концентрацію рифампіцину. Цікаво відзначити, що згідно джерел літератури пік концентрації рифампіцину при прийомі внутрішньо має бути через 2 год, в даній роботі пік спостерігався через 4 год [Інструкція по медичному застосуванню препарату рифампіцину]. Можливо, це пов'язано з взаємодією протитуберкульозних препаратів на етапі всмоктування, розподілу, біотрансформації або екскреції.

Ефективність лікування ТБ легень залежно від генетичних особливостей процесів біотрансформації хворих. Відповідно до генотипу *CYP2C19* наприкінці стаціонарного лікування деструкція легеневої тканини в 7 разів частіше спостерігалась у «швидких метаболізаторів», ніж у осіб з генотипом «помірних метаболізаторів» (30,0 проти 4,3 %; $P < 0,05$); припинення деструкції відбувалось у «помірних метаболізаторів» в 4,4 разу частіше, ніж у осіб з генотипом «швидких метаболізаторів» (91,7 проти 20,8 %; $P < 0,05$). Саме генотип «помірних метаболізаторів» асоціювався із значною кількістю хворих з дещо меншою концентрацією рифампіцину під час лікування.

Згідно генотипу *CYP2C9* на момент завершення стаціонарного лікування найчастіше процеси розсмоктування туберкульозного інфільтрату і відсутність деструкції легеневої тканини спостерігались у «повільних метаболізаторів». Наприклад, явища розсмоктування й ущільнення в легеневій тканині спостерігались у 82,8 % «швидких», 91,0 % «помірних» і 100 % «повільних метаболізаторів»; явища деструкції виявлялись у 31,0, 18,2 і 0 % відповідно ($P > 0,05$). Водночас серед «швидких метаболізаторів» найчастіше спостерігали більш тривале лікування і низьку частоту процесів розсмоктування туберкульозного інфільтрату, що, можливо, пов'язано з відмінностями у тяжкості початкового стану хворих на ТБ легень. Так, на початку лікування у «швидких метаболізаторів» в 1,9 разу частіше спостерігались явища деструкції, ніж у «помірних

метаболізаторів»; дисемінація туберкульозного процесу спостерігалась майже в 3 рази частіше у хворих з генотипом «повільних метаболізаторів», ніж у швидких метаболізаторів (75,0 проти 23,2 %, $P<0,05$). Як на початку, так і при завершенні стаціонарного лікування активність ферменту гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) сироватки крові, рівень якого збільшується при захворюваннях печінки, була найбільшою у «повільних метаболізаторів» – вона перевищувала аналогічний показник «помірних метаболізаторів» – на 38,8 і 53,8 % відповідно ($P<0,05$), що можна пояснити найбільш високим рівнем ізоніазиду і рифампіцину в цій групі. Найнижчий рівень ізоніазиду і рифампіцину фіксувався в групі генотипів «помірних метаболізаторів», де також відзначалася найнижча активність аланінамінотрансферази (АлАТ) і ГГТ у сироватці крові, які широко застосовуються для лабораторної діагностики ураження печінки.

Наприкінці стаціонарного лікування відповідно до генотипу *CYP2E1* процеси деструкції зберігались у 20,8 % «швидких метаболізаторів» і 44,4 % «повільних метаболізаторів»; явища інфільтрації спостерігались в групі «повільних метаболізаторів» в 6,4 рази частіше, ніж в групі «швидких метаболізаторів» ($P<0,05$). Також у «повільних метаболізаторів» в 3,4 рази частіше були присутні хворі з абсолютним лейкоцитозом, ніж серед «швидких метаболізаторів» ($P<0,05$). Це можна пояснити більш важким станом хворих з генотипами «помірних метаболізаторів» на початку лікування, ніж у хворих з генотипом «швидких метаболізаторів».

На початку лікування у «швидких метаболізаторів» рівень загального білірубину сироватки крові був вище, ніж у «повільних метаболізаторів», на 33,2 %, активність АлАТ і ГГТ – на 65,6 і 41,0 % відповідно ($P<0,05$) (табл. 4).

Таблиця 4

Біохімічні показники сироватки крові в залежності від генотипу *CYP2E1*
(Mean±SEM)

Генотип	N	АлАТ, Од/л	АсАТ, Од/л	ГГТ, Од/л
На початку лікування				
Швидкі метаболізатори	77	23,67±1,20	26,65±1,12	31,27±1,39
Повільні метаболізатори	9	14,29±1,30*	20,29±1,07	22,17±1,44*
Після стаціонарного лікування				
Швидкі метаболізатори	77	28,02±1,11#	29,37±1,15	33,43±1,26
Повільні метаболізатори	9	18,71±1,09#*	23,71±1,07#*	29,14±2,18#

Примітка: 1. * - $P<0,05$ відносно відповідної групи з генотипом «швидких метаболізаторів»;
2. # - відносно відповідної групи на початку лікування

У хворих з генотипом «швидких метаболізаторів» був вищим рівень продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – ДК – на 8,6 % ($P<0,05$) і були нижчими активність каталази й антиоксидантний індекс – в 2,0 і в 2,2 рази

($P<0,05$) відповідно, ніж у «повільних метаболізаторів». При завершенні стаціонарного лікування у «швидких метаболізаторів» активність аспаратаміно-трансферази (АсАТ) і АлАТ була вище, ніж у «повільних метаболізаторів на 49,5 і 23,9 % відповідно ($P<0,05$). Також серед пацієнтів з генотипами «повільних метаболізаторів» взагалі були відсутні хворі з підвищеною активністю АлАТ і АсАТ, водночас у індивідів з генотипом «швидких метаболізаторів» цей показник складав 32,8 і 31,1 % відповідно ($P<0,05$). Високий рівень маркерів гепатотоксичності у «швидких метаболізаторів» можна пояснити більш виразною здатністю таких осіб утворювати токсичні метаболіти в печінці, ніж «повільні метаболізатори» [Donald P. R. et al., 2007].

На початку лікування хворі на ТБ легень, що належали згідно генотипу *NAT2* до ША, в 3 рази частіше мали ознаки дисемінації туберкульозного процесу, ніж ПА (39,4 проти 11,3 %, $P<0,05$; $\chi^2=3,94$), водночас у останніх туберкульозний процес частіше мав вогнищевий характер – у 22,0 % ПА і у жодного ША ($P<0,05$). Наприкінці стаціонарного лікування процеси деструкції легеневої тканини зберігались у чверті хворих незалежно від генотипу ацетилювання. Серед ША процеси деструкції спостерігались достовірно в 1,9 разу рідше, ніж на початку лікування ($P<0,05$; $\chi^2=4,06$); серед ПА – в 1,6 разу. Зникнення процесу деструкції мало місце у 47,1 % ША і 38,1 % ПА, при цьому, припинення процесу деструкції у ША зайняло в 1,3 разу довший час, ніж у ПА ($71,75\pm 6,28$ проти $54,71\pm 2,83$ дня, $P<0,05$).

Наприкінці стаціонарного лікування, за даними культурального методу, бактеріовиділення зберігалось у 40 % хворих незалежно від генотипу ацетилювання. При цьому у ПА припинення бактеріовиділення відбувалось в 1,2 разу швидше, ніж у ША ($67,14\pm 3,31$ дня проти $82,67\pm 5,94$ дня, $P<0,05$; $CI=2,25-28,81$), що свідчить про більш швидке досягнення терапевтичного ефекту у хворих на ТБ легень з генотипом ПА, ніж у осіб з генотипом ША.

На початку лікування вірогідна різниця між ША і ПА щодо біохімічних показників крові була відсутня. При порівнянні показників про- й антиоксидантної систем у хворих на ТБ легень з різним генотипом *NAT2* було встановлено відсутність вірогідних відмінностей між ША і ПА. На момент виписки зі стаціонару рівень досліджених біохімічних показників у ПА був більше, ніж у ША. Наприклад, рівень загального білірубину крові був на 17,5 % більшим ($P<0,01$), тимолова проба – на 39,8 % ($P<0,01$), активність АлАТ і АсАТ – на 23,2 і 26,4% ($P<0,01$) відповідно, ГГТ – на 13,7 % ($P<0,05$).

Отже, наявність генотипу ПА згідно *NAT2* асоціювалась з кращим ефектом протитуберкульозної терапії і більшим ризиком розвитку гепатотоксичності. Отримані дані співзвучні з даними літератури, згідно яких підбір дози ізоніазиду відповідно генотипу ацетилювання зменшує токсичність і покращує ефективність лікування ТБ [Azuma J. et al., 2013; Mahmoud B. L. et al., 2011]. Менша ефективність лікування ТБ легень у ША пов'язана з меншою концентрацією ізоніазиду, ніж у ПА, що спостерігається під час лікування.

Ефективність лікування хворих на ТБ легень залежно від фармакокінетики ізоніазиду і рифампіцину. Попередньо було встановлено, що найбільш наочною різниця вмісту ізоніазиду у хворих на ТБ була через 4 год після прийому препарату. Відповідно до концентрації ізоніазиду через 4 год після його введення хворих розділили майже порівну - на групу з низькою концентрацією ізоніазиду (НКІ) (48,8 %), яка була менше від 2 мкг/мл (0,48-1,99 мкг/мл), і групу хворих з високою концентрацією ізоніазиду (ВКІ) (51,2 %), що перевищувала 2 мкг/мл (2,02-6,54 мкг/мл). На початку лікування хворі на ТБ легень, які у подальшому мали різну концентрацію ізоніазиду, практично не відрізнялись щодо особливостей туберкульозного процесу (рис. 2). Наприкінці стаціонарного лікування процеси деструкції зберігались у 33,3 % хворих з НКІ і 18,2 % хворих з ВКІ. Отже, явища деструкції зустрічались дещо частіше у хворих з низькою концентрацією ізоніазиду, ніж у індивідів з високою концентрацією. В останній групі в результаті стаціонарного лікування в 2,4 разу відбулось скорочення кількості хворих з явищами деструкції ($P<0,05$; $\chi^2=6,47$). Припинення деструкції спостерігалось у 57,9 % хворих з ВКІ і у 26,3 % хворих з НКІ (див. рис. 2). Отже, припинення процесів деструкції у хворих з ВКІ відбувалось в 1,6 разу частіше ($P<0,05$; $\chi^2=3,89$), ніж у хворих з НКІ, при цьому тривалість припинення бактеріовиділення практично не відрізнялась.

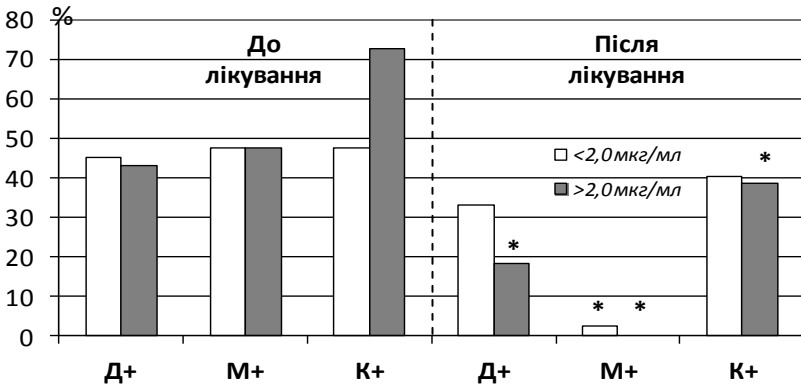


Рис. 2. Кількість хворих з ознаками деструкції легень (Д+), з бактеріовиділенням за даними мікроскопії (М+) або посіву (К+) залежно від концентрації ізоніазиду в крові через 4 год після введення (< або > 2,00 мкг/мл на початку або наприкінці стаціонарного лікування
* - $P<0,05$ відносно відповідної групи на початку лікування

Наприкінці стаціонарного лікування у хворих з НКІ в 1,4 разу частіше спостерігалось ураження обох легень, ніж у хворих з ВКІ (47,6 проти 25,0 %; $P<0,05$; $\chi^2=4,77$); явища розсмоктування і ущільнення в легеневій тканині спостерігались у 73,8 % пацієнтів з НКІ і 97,7 % пацієнтів з ВКІ ($P<0,05$; $\chi^2=49,13$ і

$\chi^2=84,09$ відповідно). Таким чином, процеси розсмоктування при ВКІ спостерігались в 1,3 разу частіше, ніж при НКІ ($P<0,05$; $\chi^2=10,24$). Згідно культурального методу на момент завершення лікування припинення бактеріовиділення спостерігалось в 3,1 разу частіше у хворих з ВКІ, ніж в групі з НКІ (46,9 проти 15,0 %; $P<0,05$; $\chi^2=5,53$).

На початку і при завершенні стаціонарного лікування у хворих з ВКІ кількість еритроцитів була на 6,8 і 9,2 % відповідно вище, ніж у пацієнтів з НКІ ($P<0,05$). У хворих з НКІ як на початку, так і наприкінці лікування відзначався більший рівень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), більша кількість лейкоцитів водночас і нижча кількість лімфоцитів в лейкоцитарній формулі, ніж у хворих з ВКІ, що свідчить про більш виражені патологічні зсуви і меншу ефективність лікування. Це було підтверджено позитивною кореляцією концентрації ізоніазиду в крові з кількістю еритроцитів, відносною кількістю лімфоцитів і негативною кореляцією з відсотком моноцитів. Практично за всіма біохімічними показниками сироватки крові – загальний білірубін, тимолова проба, АлАТ, АсАТ, ГГТ - найвищі показники спостерігались у хворих з ВКІ ($P>0,05$), причому як на початку, так і при завершенні лікування. Так, на момент завершення стаціонарного лікування рівень загального білірубину у крові пацієнтів з НКІ був на 13,4 % меншим, ніж в групі ВКІ ($P<0,01$), а на початку лікування рівень тимолової проби у хворих з НКІ був на 37,8 % нижчий ($P<0,05$), ніж у пацієнтів з ВКІ. Спостерігалась вірогідна позитивна кореляція між вмістом ізоніазиду і показником тимолової проби, відсотком лімфоцитів, а також обернена кореляція з відсотком моноцитів на початку лікування. Водночас спостерігалась вірогідна позитивна кореляція між рівнем ізоніазиду на початку лікування і рівнем загального білірубину, тимолової проби, активністю АсАТ, кількістю еритроцитів при завершенні лікування. Отже, визначення концентрації ізоніазиду через 4 год після прийому препарату є ефективним інструментом для прогнозування наслідків лікування і корекції терапії захворювання.

Зменшення концентрації ізоніазиду протягом доби після введення асоціювалось з певним зменшенням вмісту продуктів ПОЛ - ДК і зростанням активності ферменту антиоксидантної системи (АОС) – каталази, а також антиоксидантного індексу ($P>0,05$). Це узгоджується з попередніми даними про більший рівень маркерів ураження печінки у хворих з високим рівнем ізоніазиду, а також даними літератури, згідно яких ізоніазид характеризується системною токсичністю [Інструкція по медичному застосуванню препарату ізоніазиду].

Водночас досить неочікуваною була пряма кореляція між концентрацією ізоніазиду, «площею під кривою» (AUC) ізоніазиду і активністю каталази, антиоксидантним індексом, з одного боку, і обернена кореляція з вмістом ДК, з іншого боку. Тобто вища концентрація ізоніазиду асоціювалась з більшою активністю АОС (каталази) і низьким вмістом продуктів ПОЛ (ДК). Далі, чим повільніше знижувались концентрації ізоніазиду в крові в інтервалі 2-4 і 4-6 год після введення, тим вище була активність АОС (каталаза, антиоксидантний індекс) і нижчим був вміст продуктів ПОЛ (ДК). Неочікувана кореляція концентрації ізоніазиду з показниками про- й антиоксидантної систем, можливо,

пов'язана з особливостями впливу метаболітів ізоніазиду, що утворюються в організмі людини (ацетилізоніазиду, гідразину і гідразонів), які є більш токсичними, ніж сам ізоніазид [Cunningham K. et al., 2012]. Тому зрозуміло, що у США згідно генотипу *NAT2* біотрансформація ізоніазиду переважно йде з утворенням ацетилізоніазиду, що є менш токсичним, і супроводжується меншим ризиком небажаних реакцій ізоніазиду.

Згідно даних літератури участь цитохрому CYP2E1 в метаболізмі і гепатотоксичності ізоніазиду є контраверсійною. За даних одних джерел, наявність диких алелів гена *CYP2E1* збільшує ризик гепатотоксичності протитуберкульозних препаратів [Lee S. W. et al., 2010], згідно інших наявність саме варіантних алелів збільшує ризик ураження печінки [Leiro-Fernandez V. et al., 2011]. Відомо, що цитохром CYP2E1 бере участь в утворенні перекису водню і вільнорадикальних пероксидів і гідроксилів, що викликає пошкодження органів і, перш за все, печінки [Рудик Ю. С. та співавт., 2012]. За даними G. Ramachandran, S. Swaminathan, 2012], фермент CYP2E1 бере участь в утворенні токсичного метаболіту ізоніазиду. Тому цілком логічно, що виявлена в роботі наявність генотипу «швидкого метаболізатора» *CYP2E1* асоціювалась у хворих на ТБ легень з більш високим ризиком розвитком гепатотоксичності, ніж при наявності генотипів «повільних метаболізаторів».

Також проведеними дослідженнями встановлено, що генотипи повільного метаболізму *CYP2C9* пов'язані з більшим ризиком розвитку гепатотоксичності протитуберкульозних препаратів під час лікування, ніж інші генотипи. Важливо, що всі три генотипи – *NAT2* «повільний ацетилятор», *CYP2E1* «повільний метаболізатор» і *CYP2C9* «повільний метаболізатор» асоціювались з більш високим рівнем протитуберкульозних препаратів, ніж при інших варіантах цих генів. Зокрема, генотип *NAT2* впливав на рівень ізоніазиду в крові у хворих, генотип *CYP2E1* – на рівень рифампіцину, генотип *CYP2C9* – на рівень обох препаратів.

За концентрацією рифампіцину, яку вимірювали через 6 год після введення препарату, хворих поділили порівну на групи: з високою концентрацією рифампіцину ($>10,20$ мкг/мл; ВКР) і низькою концентрацією рифампіцину ($<10,20$ мкг/мл; НКР). В обох групах було по 43 хворих. Вибір часового відрізка пов'язаний з тим, що саме через 6 год концентрація рифампіцину знижувалась, тобто процеси елімінації препарату переважають над його надходженням в кров. На початку лікування у хворих з різним вмістом рифампіцину не було розбіжностей щодо характеру і тяжкості туберкульозного процесу. Наприкінці стаціонарного лікування частота процесів розсмоктування, припинення деструкції тощо була однаковою в обох групах. Водночас у хворих з ВКР в 2,8 разу частіше припинялось бактеріовиділення згідно культурального методу, ніж у хворих з НКР (48,3 проти 17,4 %; $P<0,05$; $\chi^2=5,41$). Тривалість припинення бактеріовиділення вірогідно не відрізнялась між групами і була близько 63 і 66 днів відповідно.

У хворих з ВКР після завершення стаціонарного лікування рівень ШОЕ і кількість лейкоцитів були на 24,8 і 19,0 % ($P<0,05$) нижче, ніж у пацієнтів з

НКР. З одного боку, це може свідчити про кращий результат лікування у хворих з ВКР, а з іншого боку, може підтверджувати мієлотоксичну дію рифампіцину [Інструкція по медичному застосуванню препарату рифампіцину].

Хворі на ТБ з ВКР при завершенні стаціонарного лікування мали вищу концентрацію загального білірубіну крові, показник тимолової проби, активність ГГТ – на 30,9, 75,0 і на 13,8 % відповідно ($P < 0,05$), ніж хворі з НКР. Зменшення концентрації рифампіцину протягом доби після введення асоціювалось з певним зменшенням вмісту ДК у сироватці крові і зростанням активності каталази, а також антиоксидантного індексу. Була відзначена пряма кореляція між концентрацією і АUC рифампіцину в крові у хворих, з одного боку, і рівнем ДК, з другого боку, а також обернена кореляція з активністю каталази й антиоксидантним індексом через 6 год після застосування рифампіцину. Швидкість елімінації рифампіцину, яка виражалась через період напіввиведення в інтервалі 4-6 год після введення, була у прямій кореляційній залежності з вмістом ДК і оберненій кореляційній залежності з активністю каталази і рівнем антиоксидантного індексу. Це свідчить про більший ризик розвитку гепатотоксичності у хворих з більшим рівнем рифампіцину.

В літературі обговорюється здатність рифампіцину індукувати ферменти CYP [Williamson V. et al., 2013], а також значення поліморфізму генів транспортних білків – Р-глікопротеїну, аніон транспортного поліпептиду (*SLCO1B1*) для концентрації рифампіцину в організмі людини під час лікування [Weiner M. et al., 2010; Chigutsa E. et al., 2011]. Згідно отриманих даних, рифампіцин виявляв прямий дозозалежний терапевтичний і, в більшому ступені, гепатотоксичний ефекти. Метаболізм рифампіцину уповільнювався у хворих з генотипами «повільний метаболізатор» *CYP2E1* і «повільний метаболізатор» *CYP2C9*, що супроводжувалось збільшенням ризику ураження печінки у хворих на ТБ. Водночас пояснити механізм впливу поліморфізму *CYP2E1* і *CYP2C9* на концентрацію рифампіцину в крові у хворих в межах даної роботи неможливо.

Медикаментозна резистентність і молекулярно-генетичний аналіз штамів M. tuberculosis, отриманих від хворих ТБ легень. В період 2000-2006 рр. в Одеському регіоні спостерігалось збільшення частки хіміорезистентних штамів МБТ з наступним зниженням у 2012 р. [Кресюн В. Й. та співав., 2008]. Причому показники медикаментозної резистентності МБТ до найбільш ефективних протитуберкульозних препаратів у 2012 р. наблизилися до рівня 2000-2002 рр. Водночас рівень первинної мультирезистентності (одночасної резистентності до ізоніазиду і рифампіцину) штамів МБТ практично не змінився – в 2006 р. – 22,2 %, в 2012 р. – 21,2 %. Загалом у різних регіонах України кількість хворих з первинною мультирезистентністю МБТ у в 2010 р. сягала 7-25 % [Фещенко Ю. І. та співав., 2011]. Отже, наведені результати свідчать про досить високий рівень медикаментозної резистентності в Одеському регіоні порівняно з загальноукраїнськими даними. За даними ВООЗ, загрозливим є рівень первинної мультирезистентності МБТ понад 5 % [Фещенко Ю. І. та співав., 2013]. Тому в Україні і, зокрема, в Одеському регіоні зберігається дуже небезпечна ситуація з поширеністю мультирезистентних штамів МБТ.

Одним з шляхів зменшення поширеності мультирезистентних штамів МБТ є своєчасне їх виявлення, що можливо із застосуванням сучасних технологій, зокрема ПЛР. Цей метод спрямований на виявлення мутацій в гені МБТ, що асоціюються з фенотипічною (за даними посіву на поживному середовищі) медикаментозною резистентністю. Резистентність МБТ до ізоніазиду викликається мутаціями в генах *katG* і *inhA* [Tseng S. T. et al., 2013]. Ізольоване визначенні мутації в кодоні 315 гена *katG* виявило, що серед культур з фенотипічною резистентністю до ізоніазиду 85,3 % мали мутацію в кодоні 315 гена *katG*; серед культур МБТ, що були ізоніазид-чутливі, 90,0 % не виявляли мутації, що досліджувалась. Серед ДНК-ізолятів МБТ, що містили мутацію в гені *katG*, 80,1 % були фенотипічно резистентними до ізоніазиду, а серед ДНК-ізолятів, що не мали мутації, 92,6 % були чутливими до дії ізоніазиду. Отже, специфічність ізольованого методу визначення резистентності до ізоніазиду шляхом виявлення мутації в кодоні 315 гена *katG* становила 80,1 %, чутливість – 85,3%. Згідно даних літератури, додавання секвенування гена *katG* збільшує інформативність визначення ізоніазид-резистентності з 84 до 96 % [Munang M. L. et al., 2014], але це потребує додаткового дорогого обладнання. Специфічність визначення резистентності до ізоніазиду за допомогою детекції мутації в гені *inhA* МБТ становила 71,4 %, чутливість – 58,8 %. Зниження інформативності визначення мутації в гені *inhA* пов'язано з наявністю «мовчазних» мутацій, які фенотипічно себе не виявляють, а також домінування саме мутацій в гені *katG* серед причин ізоніазид-резистентності. В роботі було запропоновано поєднане визначення мутацій в обох генах - *katG* і *inhA*. У визначенні медикаментозної резистентності збудника туберкульозу до ізоніазиду найбільшу чутливість відзначали при дослідженні мутацій в гені *katG* і/або гені *inhA* (сягала 100 %), при цьому специфічність методу становила 70,8 %. Отже, всі ДНК-ізоляти культур МБТ, що були фенотипічно ізоніазид-чутливими, не містили жодної з двох мутацій, що досліджувались. Водночас лише 70,8 % ізолятів культур, що виявляли одну або обидві мутації, були фенотипічно ізоніазид-резистентними, що, можливо, пов'язано з «мовчазними» мутаціями, або з тим, що фенотипічна ізоніазид-резистентність з'являється пізніше від появи мутації.

Специфічність методу визначення резистентності до рифампіцину шляхом виявлення мутацій в гені *rpoB* складала 87,0 %, чутливість – 90,2 %. Неповне виявлення рифампіцин-резистентності пов'язане з тим, що в даній методиці вивчаються лише три локуси – 516, 526, 531. Як в 2006 р., так і в 2012 р. більшість мутацій в гені *rpoB* становили заміни в кодоні 531 (81,3 і 73,9 % відповідно). Виявлення 11 поодиноких нуклеотидних поліморфізмів в гені *rpoB* має чутливість близько 98 % для визначення рифампіцин-резистентності [Rodwell T. C. et al., 2014]. Для проведення такого аналізу потрібен якісно інший метод – секвенування, який потребує більших фінансових витрат. За даними, отриманими в 2006 р., серед ДНК-ізолятів культур МБТ мутація в гені *rpoB* була виявлена в 44,9 %, згідно даних 2012 р. – майже вдвічі менше. Як і в випадку з геном *katG*, треба враховувати, що в 2006 р. більша частина культур МБТ була отримана від пацієнтів з хронічним ТБ легень або ТБ, що рецидивує. Водночас

в 2012 р. культури були отримані від хворих, у яких вперше діагностовано ТБ легень, і які знаходяться на лікуванні до 2-х міс.

Мультирезистентний ТБ, головним чином, розвивався у хворих з більш виразними ознаками інтоксикації і запалення - двобічним ураженням легень, більшим поширенням процесів деструкції (62,5 проти 40,0 %), розпаду (50,0 проти 8,6 %; $P<0,05$; $\chi^2=16,40$) і наявності бактеріовиділення (100,0 проти 51,4 %; $P<0,05$; $\chi^2=12,85$), вищим лейкоцитозом і рівнем ДК порівняно з хворими, у яких зберігалась чутливість до ізоніазиду і/або рифампіцину ($P<0,05$).

Наявність мультирезистентних штамів МБТ збільшувала тривалість стаціонарного лікування ($169,6\pm 7,0$ проти $90,4\pm 2,9$ дня, $P<0,05$), сприяла збереженню процесів розпаду (25,0 проти 2,9 %; $P<0,05$; $\chi^2=9,84$), деструкції (62,5 проти 17,1 %; $P<0,05$; $\chi^2=14,07$) і бактеріовиділення за даними посіву (81,3 проти 30,0 %; $P<0,05$; $\chi^2=14,31$); уповільнювало ($152,8\pm 8,3$ проти $83,7\pm 2,0$ дня; $P<0,05$) і зменшувало ймовірність припинення бактеріовиділення, збільшувало рівень лейкоцитів, ШОЕ, тимолової проби відносно хворих, які виділяли штами МБТ з чутливістю до ізоніазиду і/або рифампіцину ($P<0,05$). У хворих, у яких зберігалась чутливість до ізоніазиду і/або рифампіцину, активність маркерних ферментів – АлАТ, АсАТ і ГГТ була більше на 79,1, 30,0 і 45,3 % відповідно ($P<0,05$), ніж при наявності мультирезистентних штамів МБТ. Це свідчить про підвищений ризик ураження печінки у хворих, які не виділяли мультирезистентних штамів, що пов'язано з високою концентрацією ізоніазиду. Серед можливих факторів розвитку медикаментозної резистентності (набутої або вторинної) і переходу хворих до 4-ї категорії (мультирезистентний ТБ) були особливості штаму МБТ, субтерапевтична концентрація протитуберкульозних препаратів, генетичні особливості самих хворих на ТБ легень тощо.

Досить поширеною мультирезистентність є серед штамів МБТ, що представляють родину *Beijing*. У 2012 р. в Одеському регіоні 54,8 % виділених культур належали до родини *Beijing*. У 2003 і 2006 рр. поширеність штамів даної родини складала відповідно 39,6 і 43,0 %. Тобто спостерігається подальше поширення штамів родини *Beijing*, що характеризується несприятливим перебігом захворювання і високою медикаментозною резистентністю. У ізолятів родини *Beijing* мутації в гені *katG* і/або в гені *inhA* спостерігались в 2,2 і 3,0 рази відповідно частіше ($P<0,05$), ніж у штамів групи non-*Beijing*. У ізолятів родини *Beijing* мутації в гені *rpoB* виявлялись в 5,9 разу частіше, ніж у штамів групи non-*Beijing* ($P<0,05$). Штами родини *Beijing* в 3,7 разу частіше мали фенотипічну мультирезистентність, ніж ізоляти групи non-*Beijing* ($P<0,05$).

Крім представників родини *Beijing* в Одеському регіоні (2012 р.) спостерігались штами різних Євро-Американських груп - *Cameroon*, *LAM*, *Haarlem*, *URAL*. В 2006 р. дослідження в Одеському регіоні виявили поширеність майже тих самих груп кластерів. Генотипування штамів МБТ відбулось за 6-ма локусами, що виявило свою ефективність та інформативність. Частота поліморфізму деяких локусів МБТ, що досліджувались, в 2012 р. знизилась порівняно з 2006 р., що свідчить про посилення домінування певних кластерів МБТ.

Встановлено, що поліморфізм генів *CYP2C19* і *CYP2E1* у хворих на ТБ легень не мав кореляції з розвитком мультирезистентності у штамів МБТ (рис. 3).

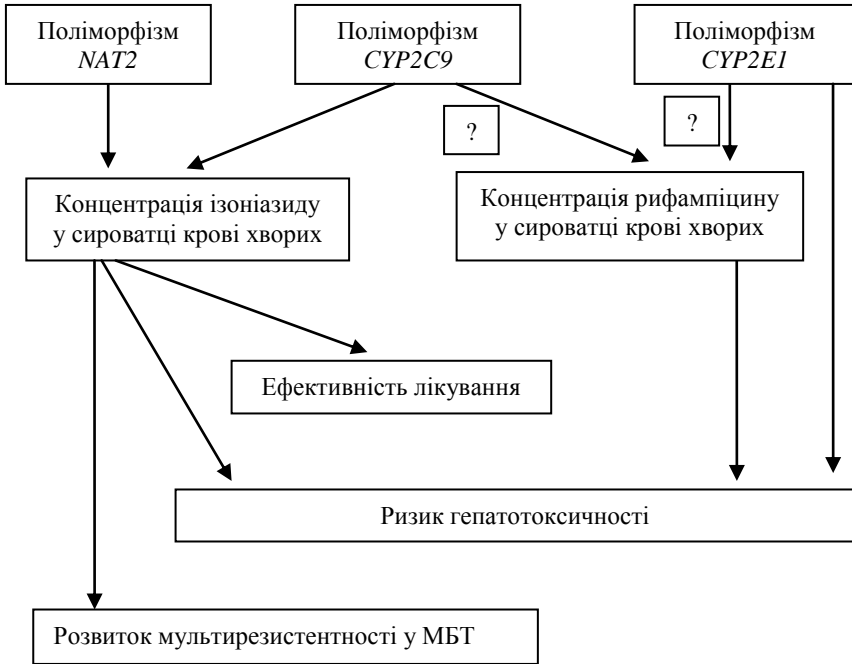


Рис. 3. Зв'язок між фармакогенетикою хворих на ТБ легень, фармакокінетикою протитуберкульозних препаратів, ефективністю і токсичністю лікування
? – механізм впливу поліморфізму *CYP2C9* і *CYP2E1* на концентрацію рифампіцину, на теперішній момент, пояснити не можливо

Щодо поліморфізму гена *CYP2C9* слід відзначити, що мультирезистентна форма ТБ виникала у 22,4 % хворих з генотипом «швидких метаболізаторів»; у 13,6 % - з генотипами «помірних метаболізаторів» і зовсім не виникала у хворих з генотипами «повільних метаболізаторів». Важливо, що саме у хворих останньої групи спостерігалась найвища концентрація ізоніазиду і рифампіцину ($P < 0,05$) відносно інших генотипів *CYP2C9*. Відповідно до генотипу *NAT2* при завершенні лікування ША в 3,5 рази частіше відносились до 4 категорії (тобто виділяли мультирезистентні штамів МБТ), ніж ПА (33,3 проти 9,4 %; $P < 0,05$). Причому поліморфізм *NAT2* впливав на фармакокінетику ізоніазиду - у ША відзначалась нижча концентрація ізоніазиду, ніж у ПА ($P < 0,05$).

Наприкінці стаціонарного лікування хворі з НКІ в 3,1 разу частіше належали до 4-ої категорії, ніж хворі з ВКІ (28,6 проти 9,1 %, $P < 0,05$). На момент завершення стаціонарного лікування розвиток мультирезистентної форми ТБ

легень спостерігався однаково часто серед хворих з ВКР і НКР. Отже, саме концентрація ізоніазиду у сироватці крові і поліморфізм генотипу *NAT2* визначають розвиток мультирезистентності у штамів МБТ.

Таким чином, в результаті проведеної роботи встановлено нові закономірності ефективності і токсичності протитуберкульозної терапії, вплив на лікування фармакогенетичних особливостей процесів біотрансформації ліків у людини і фармакокінетики протитуберкульозних препаратів, що може бути застосовано для поліпшення ефективності і безпечності протитуберкульозного лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення актуальної проблеми клінічної фармакології – встановлення зв'язку між особливостями поліморфізму генів детоксикації ксенобіотиків у хворих і фармакокінетикою найбільш поширених (I ряд) протитуберкульозних препаратів з ефективністю і безпечністю лікування, а також розвитком медикаментозної резистентності у штамів збудника туберкульозу, що дозволяє індивідуалізувати та оптимізувати фармакотерапію хворих на туберкульоз легень, покращити результати лікування. Обґрунтовано та впроваджено експрес-метод визначення мутацій в генотипі збудника туберкульозу, отриманого з мокротиння хворих, що призводять до медикаментозної резистентності, і метод визначення рівня рифампіцину в крові хворих під час лікування туберкульозу.

1. Серед здорових добровольців в Одеському регіоні згідно генотипу *CYP2C19*, *CYP2C9* і *CYP2E1* кількість осіб, що відзначаються швидким метаболізмом ксенобіотиків («швидкі метаболізатори»), становила 79,5, 76,2 і 82,0 % відповідно, згідно генотипу *NAT-2* кількість осіб, які характеризуються швидкою реакцією ацетилювання препаратів («швидкі ацетилятори»), – 45,9 %. Отримані результати засвідчили генетичну спорідненість дослідженого регіону України за поліморфізмом генів, що вивчались, з європейськими країнами. Поширеність «швидких метаболізаторів і ацетиляторів» серед хворих на туберкульоз легень становила 69,8, 67,4, 89,0 і 38,4 % відповідно.

2. Доведено, що поліморфізм генів *CYP2C9*, *CYP2E1* і *NAT2* у хворих на туберкульоз легень асоціювався з відмінностями у концентрації протитуберкульозних препаратів в крові. Згідно генотипу *CYP2C9* у «повільних метаболізаторів» через 4 год після введення концентрація рифампіцину була на 25,1 і 22,2 % відповідно більшою ($P<0,05$), ніж у «помірних» і «швидких метаболізаторів» відповідно; через 6 год концентрація ізоніазиду була на 68,8 % вище, ніж у «помірних метаболізаторів» ($P<0,05$). Відповідно до генотипу *CYP2E1* у «швидких метаболізаторів» концентрація рифампіцину через 6 год після введення була на 17,6 % нижче, ніж у «повільних метаболізаторів» ($P<0,05$). Згідно генотипу *NAT2* у «повільних ацетиляторів» спостерігалась більша концентрація ізоніазиду в крові через 4 і 6 год після прийому препарату на 20,6 і 38,0 % ($P<0,05$) відповідно, ніж у «швидких ацетиляторів».

3. Показано, що поліморфізм генів *CYP2C9* і *NAT2* у хворих на туберкульоз легень був пов'язаний з відмінностями в ефективності стаціонарного лікування туберкульозу. Наприкінці стаціонарного лікування процеси розсмоктування інфільтрату і відсутність туберкульозної деструкції спостерігались у 100 % «повільних метаболізаторів», згідно генотипу *CYP2C9*, у «помірних і швидких метаболізаторів» - в 91,0 і 82,8 % відповідно. Під час стаціонарного лікування у «повільних ацетиляторів», згідно генотипу *NAT2*, в 1,3 разу швидше припинялась деструкція легень ($P<0,05$) і в 1,2 разу – бактеріовиділення ($P<0,05$), за даними посіву, відносно «швидких ацетиляторів».

4. Як на початку, так і при завершенні стаціонарного лікування активність гамма-глутамілтрансферази у «повільних метаболізаторів», згідно генотипу *CYP2C9*, була на 38,8 і 53,8 % відповідно більша ($P<0,05$), ніж у «помірних метаболізаторів». При завершенні стаціонарного лікування, згідно генотипу *CYP2E1*, у «швидких метаболізаторів» активність АсАТ і АлАТ була вищою, ніж у хворих з генотипами «повільних метаболізаторів», на 49,5 і 23,9 % відповідно ($P<0,05$). На момент виписки у «повільних ацетиляторів», згідно генотипу *NAT2*, активність АлАТ і АсАТ була на 23,2 і 26,4 % вище ($P<0,05$), ніж у «швидких ацетиляторів».

5. Застосування ізоніазиду пероральною дозою 4-6 мг/кг на добу забезпечувало терапевтичну концентрацію препарату приблизно у 80 % хворих у перші 4 год після прийому; через добу вже понад 90% хворих мали субтерапевтичну концентрацію ізоніазиду в крові. Пероральний прийом рифампіцину з розрахунку 8-12 мг/кг забезпечував терапевтичну концентрацію у понад 90 % хворих протягом перших 6 год, наприкінці доби після введення субтерапевтична концентрація рифампіцину реєструвалась приблизно у 67 % хворих.

6. У хворих з високою концентрацією ізоніазиду ($>2,00$ мг/мл через 4 год після прийому) регресія процесів деструкції відбувалась у 1,6 разу частіше ($P<0,05$; $\chi^2=3,89$), процеси розсмоктування інфільтративних змін - в 1,3 разу ($P<0,05$; $\chi^2=10,24$), припинення бактеріовиділення - в 3,1 разу частіше ($P<0,05$; $\chi^2=5,53$), ніж у хворих з низькою концентрацією ізоніазиду. Серед хворих з концентрацією рифампіцину вище від 10,20 мг/мл кількість осіб, які припиняли бактеріовиділення, згідно посіву, була в 2,8 разу більша, ніж серед хворих з низькою концентрацією рифампіцину (48,3 проти 17,4 %; $P<0,05$; $\chi^2=5,41$).

7. Доведено значення концентрації ізоніазиду і рифампіцину в крові у хворих на туберкульоз легень для розвитку токсичних ефектів протитуберкульозних препаратів. На момент завершення стаціонарного лікування рівень загального білірубину у пацієнтів з низькою концентрацією ізоніазиду був на 13,4 % меншим ($P<0,05$), ніж в групі з високою концентрацією ізоніазиду. Спостерігалась вірогідна позитивна кореляція між концентрацією ізоніазиду на початку лікування і рівнем білірубину, тимолової проби і активністю АсАТ при завершенні лікування. У хворих з високою концентрацією рифампіцину, при завершенні стаціонарного лікування, рівень білірубину, тимолової проби, активність гамма-глутамілтрансферази були вище на 30,9, 75,0 і 13,8 % ($P\leq 0,05$), ніж у хворих з низькою концентрацією рифампіцину.

8. У хворих з генотипом «швидких ацетиляторів», згідно генотипу *NAT2*, при завершенні стаціонарного лікування, в 3,5 рази частіше визначалась мультирезистентна форма туберкульозу, ніж у хворих з генотипом «повільних ацетиляторів» (33,3 проти 9,4 %; $P < 0,05$; $\chi^2 = 7,67$); у всіх штамів збудника туберкульозу, виділених від «повільних метаболізаторів», згідно генотипу *CYP2C9*, зберігалась чутливість до ізоніазиду і/або рифампіцину, водночас у 22,4 % штамів, виділених від хворих з генотипом «швидких метаболізаторів», виникла мультирезистентність. У хворих з низькою концентрацією ізоніазиду ($< 2,00$ мкг/мл через 4 год після прийому препарату) в 3,1 разу частіше виникала мультирезистентна форма туберкульозу, ніж хворих з високою концентрацією ізоніазиду ($> 2,00$ мкг/мл) (28,6 проти 9,1 %; $P < 0,05$; $\chi^2 = 5,38$). Штами збудника туберкульозу, що належали до родини *Beijing*, в 3,7 разу частіше мали фенотипічну мультирезистентність, ніж штамми non-*Beijing* ($P < 0,05$; $\chi^2 = 8,22$).

9. Мультирезистентний туберкульоз частіше виникав у хворих з двобічним ураженням легень, наявністю процесів деструкції легеневої тканини і бактеріовиділенням. Наявність мультирезистентних штамів збудника туберкульозу збільшувала тривалість стаціонарного лікування хворих на 87,6 % ($P < 0,05$), підвищувала ймовірність збереження процесів деструкції в 3,7 разу ($P < 0,05$; $\chi^2 = 14,07$), відносно хворих, що не виділяли мультирезистентні штамми. Водночас, у хворих, у яких зберігалась чутливість до ізоніазиду і/або рифампіцину, активність маркерів цитолізу – АлАТ, АсАТ і гамма-глутамілтрансферази була більше на 79,1, 30,0 і 45,3 % відповідно ($P < 0,05$), ніж при наявності мультирезистентних штамів *M.tuberculosis*, що свідчить про значний ризик ураження печінки у цієї групи у зв'язку з високою концентрацією протитуберкульозних препаратів.

10. За період 2006-2012 рр. в Одеському регіоні поширеність первинної мультирезистентності серед штамів *M.tuberculosis* практично не змінилась і становила 22,2 % в 2006 р. і 21,2 % в 2012 р. Запропоноване визначення мутацій в генах - *katG* і *inhA* у збудника туберкульозу забезпечувало 100 % чутливість виявлення ізоніазид-резистентності і 70,8 % його специфічності. Чутливість методу визначення резистентності до рифампіцину шляхом вивчення гена *rpoB* склала 87,0 %, а специфічність – 90,2 %. Розроблені та впроваджені молекулярно-генетичні методи визначення резистентності штамів *M.tuberculosis* до протитуберкульозних препаратів (ізоніазиду, рифампіцину) запропоновано як експрес-методи, що скорочують час дослідження від кількох тижнів до кількох годин.

11. Встановлено, що визначення поліморфізму генів *NAT2*, *CYP2C9* і вмісту ізоніазиду в крові у хворих на туберкульоз має прогностичне значення для визначення ефективності і безпечності фармакотерапії, а також виникнення мультирезистентних штамів *M.tuberculosis*. Визначення генотипу *CYP2E1* у хворих на туберкульоз дозволяє виявити групу ризику щодо токсичного ураження печінки і, таким чином, підвищити безпечність лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На основі встановлених у дослідженні фактів пропонується для впровадження в практику протитуберкульозних закладів, науково-дослідних інститутів наступне:

1. Скринінгове дослідження генотипу *NAT2* хворих на туберкульоз легень дозволяє визначити групи пацієнтів з генотипом «швидких ацетиляторів», яка характеризується меншою ефективністю лікування і більшим ризиком появи мультирезистентних штамів МБТ, що обумовлює необхідність індивідуального підбору дози ізоніазиду згідно генотипу *NAT2*.

2. На початку протитуберкульозної хіміотерапії доцільно визначити серед хворих на туберкульоз легень осіб з генотипом «повільних ацетиляторів» гена *NAT2*, «повільних метаболізаторів» гена *CYP2C9*, «швидких метаболізаторів» гена *CYP2E1*, що дозволить виділити групу пацієнтів з високим ризиком розвитку небажаних реакцій, зокрема гепатотоксичості, які вимагають ретельного моніторингу функції печінки та її фармакологічної корекції.

3. Вимірювання концентрації ізоніазиду в крові хворих на туберкульоз легень під час хіміотерапії дозволяє виділити групу осіб з низькою концентрацією препарату (<2,00 мкг/мл через 4 год після прийому), яка характеризується несприятливим перебігом захворювання, високим ризиком мультирезистентності збудника туберкульозу і потребує підвищення дози ізоніазиду.

4. Підтвердження відсутності мутацій в генах *katG* і *inhA* у штамів *M.tuberculosis*, виділених від хворих на туберкульоз легень, за допомогою полімеразної ланцюгової реакції у 100 % супроводжується фенотипічною чутливістю *M.tuberculosis* до ізоніазиду, що дозволяє обґрунтовано призначати ізоніазид в складі стандартної хіміотерапії ще до отримання результатів культурального методу визначення медикаментозної чутливості.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Antonenko P. B. Mutations leading to drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infection in Ukraine / К. О. Antonenko, V. I. Kresyun, P. B. Antonenko // *Central European Journal of Medicine*. – Poland, 2010. – Vol. 5, N 1. – P. 30–35. *Внесок дисертанта – проведення аналізу джерел літератури, досліджень, статистичної обробки, аналізу і узагальнення результатів, написання роботи.*

2. Антоненко П. Б. Генотипування *Mycobacterium tuberculosis* за шістьма локусами / П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн, Ю. І. Бажора, В. В. Годован, К. О. Антоненко // *Український пульмонологічний журнал*. – 2010. – № 4 (70). – С. 15–18. *Внесок дисертанта – розробка методології дослідження, огляд літератури, проведення досліджень, аналізу результатів, написання статті.*

3. Антоненко П. Б. Поліморфізм генотипу цитохрому-450 2C9 в Одеському регіоні / П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн // *Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії*. – 2011. – Т. 11, вип. 4 (36). – Ч. II. – С. 51–55. (Медична наука-2011 : Всеукраїнська наук.-практ. конф., 29–30 листопада 2011 р., Полтава : матеріали). *Внесок дисертанта – проведення збору й аналізу дослідного матеріалу, оформлення статті до друку.*

4. Антоненко П. Б. Поліморфізм гена цитохрому-450 2C19 на Південному Заході України / В. Й. Кресюн, П. Б. Антоненко // Запорозький медичинський журнал. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 36–38. *Внесок дисертанта – проведення аналізу джерел літератури, досліджень, статистична обробка результатів, їх аналіз, написання й оформлення статті.*

5. Антоненко П. Б. Поліморфізм генотипу N-ацетилтрансферази 2 в Одеському регіоні / П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн // Журн. НАМН України. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 398–401. *Внесок дисертанта – проведення огляду літератури, дослідження, аналіз та узагальнення результатів, написання статті.*

6. Антоненко П. Б. Спосіб генотипування возбудителя туберкулеза / П. Б. Антоненко, В. И. Кресюн, Е. А. Антоненко // Туберкулез и болезни легких (РФ). – 2011. – № 12. – С. 47–50. *Внесок дисертанта – збір та аналіз дослідного матеріалу, оформлення статті до друку.*

7. Антоненко П. Б. Поліморфізм генотипу N-ацетилтрансферази 2 серед хворих на туберкульоз / П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 51–55. *Внесок дисертанта – проведення огляду літератури, дослідження, аналіз та узагальнення результатів, написання статті.*

8. Антоненко П. Б. Особливості поліморфізму гена цитохрому-450 2C19 серед хворих на туберкульоз / В. Й. Кресюн, П. Б. Антоненко // Вісник наукових досліджень. – 2013. – № 2. – С. 32–35. *Внесок дисертанта – аналіз джерел літератури, проведення дослідження, статистична обробка результатів, їх аналіз, написання й оформлення статті.*

9. Антоненко П. Б. Генотип цитохрому-450 2C9 у хворих на туберкульоз / В. Й. Кресюн, В. В. Філюк, П. Б. Антоненко, К. К. Рогач, Ю. М. Даниленко, Г. В. Мозолевиц // Медичні перспективи. – 2013. – № 2. – С. 61–66. *Внесок дисертанта – збір та аналіз дослідного матеріалу, оформлення статті до друку.*

10. Антоненко П. Б. Фармакокінетика ізоніазиду у хворих на туберкульоз з різним генотипом ацетилювання / В. Й. Кресюн, В. В. Філюк, П. Б. Антоненко, К. К. Рогач, Ю. М. Даниленко, Г. В. Мозолевиц // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3. – С. 24–27. *Внесок дисертанта – проведення огляду літератури і дослідження, аналіз та узагальнення результатів, написання статті.*

11. Антоненко П. Б. Концентрація рифампіцину у хворих на туберкульоз з різним генотипом ізоензиму цитохрому 2C9 / П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 3 (34). – С. 73–79. *Внесок дисертанта – проведення дослідів, оформлення статті до друку.*

12. Антоненко П. Б. Рівень рифампіцину в крові у хворих на туберкульоз з різним генотипом цитохрому 2C19 / П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн // Одеський медичний журнал. – 2013. – № 5. – С. 16–20. *Внесок дисертанта – проведення дослідів, огляд літератури, аналіз та узагальнення результатів, написання статті.*

13. Антоненко П. Б. Зв'язок між фармакокінетикою рифампіцину і станом перекисного окиснення ліпідів у хворих на туберкульоз / П. Б. Антоненко // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13, № 3 (43). – С. 87–91.

14. Антоненко П. Б. Вплив ізоніазиду на стан перекисного окиснення ліпідів у хворих на туберкульоз / П. Б. Антоненко // *Досягнення біології та медицини*. – 2013. – № 2. – С. 53–56.

15. Антоненко П. Б. Динамика лабораторных показателей у пациентов с туберкулезом в зависимости от генотипа NAT2 / П. Б. Антоненко // *Журнал Гродненского государственного медицинского журнала (Беларусь)*. – 2013. – № 4. – С. 61–64.

16. Антоненко П. Б. Особливості перебігу туберкульозу легень залежно від генотипу NAT2 / П. Б. Антоненко // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. – 2014. – № 1 (16). – С. 40–44.

17. Антоненко П. Б. Динаміка лабораторних показників у хворих на туберкульоз в залежності від вмісту ізоніазиду в крові / П. Б. Антоненко // *Український медичний альманах*. – 2014. – Т. 17, № 1. – С. 10–13. (Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі : IV Всеукраїнська наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27–28 березня 2014 р., Луганськ : матеріали).

18. Антоненко П. Б. Ефективність лікування туберкульозу легень в залежності від рівня ізоніазиду в крові / П. Б. Антоненко // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2014. – Вип. 2, Т. 3 (109). – С. 122–126.

19. Антоненко П. Б. Биохимические показатели и клеточный состав периферической крови у больных туберкулезом в зависимости от генотипа *CYP2C9* / П. Б. Антоненко // *Кубанский научный медицинский вестник (РФ)*. – 2014. – № 2 (144). – С. 12–16.

20. Antonenko P. V. Alternative genotyping of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains / P. V. Antonenko, V. I. Kresyun, K. O. Antonenko // *Polish Journal of Microbiology*. – Poland, 2014. – Vol. 63 (2). – P. 249–253. *Внесок дисертанта – розробка та проведення дослідження, аналіз джерел літератури, статистична обробка результатів, їх аналіз, написання й оформлення статті, переклад на англійську мову.*

21. Антоненко П. Б. Лабораторні показники крові у хворих на туберкульоз залежно від генотипу *CYP2E1* / П. Б. Антоненко // *Одеський медичний журнал*. – 2014. – № 3. – С. 62–67.

22. Antonenko P. V. Results of intensive phase treatment of tuberculosis treatment according to *CYP2E1* genotype / P. V. Antonenko, V. I. Kresyun, K. O. Antonenko // *Journal of Health Sciences*. – Radom, Poland, 2014. – Vol. 4, N 3. – P. 27–37. *Внесок дисертанта – аналіз джерел літератури, дослідження, статистична обробка, аналіз і узагальнення результатів, написання та переклад на англійську мову.*

23. Antonenko P. V. Polymorphism of the biotransformation gene cytochrome P-450 2C9 in patients with tuberculosis / P. V. Antonenko, V. I. Kresyun // *Molecular genetics, microbiology and virology (Russia)*. – 2014. – Vol. 29, N 3. – P. 110–114. *Внесок дисертанта – аналіз джерел літератури, експерименти, статистична обробка, аналіз і узагальнення результатів, написання та переклад статті на англійську мову.*

24. Антоненко П. Б. Эффективность лечения туберкулеза легких в зависимости от генотипа *CYP2C9* / П. Б. Антоненко, В. И. Кресюн // *Дальневосточный медицинский журнал (РФ)*. – 2014. – № 2. – С. 31–34. *Внесок дисертанта – збір та аналіз дослідного матеріалу, оформлення статті до друку.*

25. Antonenko P. V. Outcome of tuberculosis treatment depending on *CYP2C19* genotype / P. V. Antonenko, V. I. Kresyun // *Клінічна фармація*. – 2014. – Т. 18, № 3. –

С. 17–21. *Внесок дисертанта – розробка і проведення досліджень, аналіз джерел літератури, статистична обробка результатів, їх аналіз, написання й оформлення статті, переклад на англійську мову.*

26. Антоненко П. Б. Сучасний стан медикаментозної резистентності збудника туберкульозу та можливості її генотипічного визначення / П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн, В. В. Філюк, К. О. Антоненко, В. Г. Стокич, Н. Я. Коротич // *Світ медицини та біології*. – 2014. – № 3 (45). – С. 8–13. *Внесок дисертанта – збір та аналіз дослідного матеріалу, оформлення статті до друку.*

27. Антоненко П. Б. Поліморфізм генотипу цитохрому-450 2E1 у хворих на туберкульоз / В. Й. Кресюн, В. В. Філюк, П. Б. Антоненко, Ю. М. Даниленко, Г. В. Мозолевиц // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2014. – № 3. – С. 77–81. *Внесок дисертанта – розробка методології і проведення дослідження, огляд літератури, аналіз та узагальнення результатів, написання статті.*

28. Антоненко П. Б. Спосіб експрес-діагностики резистентності *M. tuberculosis* до ізоніазиду у хворих на туберкульоз : метод. рекомендації МОЗ України / уклад. : В. Й. Кресюн, Ю. І. Фещенко, Ю. І. Бажора, В. В. Годован, П. Б. Антоненко, К. О. Антоненко, М. М. Чеснокова. – К., 2010. – 19 с. *Внесок дисертанта – проведення дослідження, написання й оформлення методичних рекомендацій.*

29. Антоненко П. Б. Склад реактивної суміші для діагностики резистентності до ізоніазиду збудника туберкульозу / В. Й. Кресюн, Ю. І. Бажора, В. В. Годован, К. О. Антоненко, П. Б. Антоненко : інформ. лист МОЗ України / Одеський нац. мед. університет. – К., 2009. – 3 л. – Вип. із пробл. – (Фармакологія). *Внесок дисертанта – проведення й аналіз результатів досліджень, написання й оформлення інформаційного листа.*

30. Антоненко П. Б. Спосіб визначення вмісту лікарської сполуки рифампіцину у сироватці крові під час хіміотерапії туберкульозу / В. Й. Кресюн, В. В. Годован, П. Б. Антоненко, К. О. Антоненко : інформ. лист МОЗ України / Одеський нац. мед. університет. – К., 2014. – 3 л. – Вип. із пробл. – (Клінічна фармакологія та клінічна фармація). *Внесок дисертанта – збір та аналіз дослідного матеріалу, оформлення інформаційного листа до друку.*

31. Пат. 56690 Україна, МПК (2011.01) А61К 31/15, А61К 31/455, А61К 39/04 Спосіб експрес-діагностики резистентності мікобактерій до ізоніазиду / Антоненко П. Б., Кресюн В. Й., Бажора Ю. І., Антоненко К. О. ; заявник і патенто-власник Одес. держ. мед. ун-т. – № u201007857 ; заявл. 23.06.2010 ; опубл. 25.01.2011, Бюл. № 2/2011. – 4 с. *Внесок дисертанта – аналіз результатів досліджень, написання та оформлення патенту.*

32. Пат. 88002 Україна, МПК (2014.01) А61К31/00, С12Q, 1/68 (2006.01), С12R 1/32 (2006/01) Спосіб визначення вмісту препарату рифампіцину у сироватці крові під час хіміотерапії туберкульозу / Антоненко П. Б., Кресюн В. Й., Годован В. В., Антоненко К. О., Анісімов В. Ю., Щербаков С. В. ; заявник і патенто-власник Одес. нац. мед. ун-т. – № u201311707 ; заявл. 04.10.2013 ; опубл. 25.02.2014, Бюл. № 4/2014. – 4 с. *Внесок дисертанта – розробка нового способу, оформлення патенту до друку.*

33. Антоненко П. Б. Генотипічне визначення медикаментозної резистентності збудника туберкульозу та його інформативність / П. Б. Антоненко // *Фармація Украї-*

ни. Погляд у майбутнє : VII Національний з'їзд фармацевтів України, 15–17 вересня 2010 р., Харків : матеріали. – Харків, 2010. – Т. 2. – С. 167.

34. Антоненко П. Б. Сучасні методи визначення медикаментозної резистентності збудника туберкульозу / П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн, В. В. Годован, К. О. Антоненко // Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія : 15-та ювілейна міжнар. наук.-практ. конф., 11–12 жовтня 2010 р., Одеса : матеріали. – С. 12–13. *Внесок дисертанта – проведення дослідження, аналіз та узагальнення результатів, написання тез.*

35. Антоненко П. Б. Генотипічне визначення резистентності збудника туберкульозу до рифампіцину / П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн, К. О. Антоненко // Безпечність ліків і фактори ризику небажаних ефектів фармакотерапії : наук.-практ. конф., 21–22 жовтня 2010 р., Тернопіль : матеріали. – Тернопіль, 2010. – С. 28–29. *Внесок дисертанта – розробка і проведення дослідження, аналіз джерел літератури, статистична обробка результатів, їх аналіз, написання й оформлення тез.*

36. Antonenko P. Detection of Mycobacterium tuberculosis rifampicin resistance by polymerase chain reaction / P. Antonenko, V. Kresyun, K. Antonenko // The International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases. – 2010. – Vol. 14, N 11 (suppl. 2). – S. 150 (41th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union). Berlin, 11–15 November 2010 : abstracts). *Внесок дисертанта – збір та аналіз дослідного матеріалу, переклад на англійську мову, оформлення тез до друку.*

37. Антоненко П. Б. Поліморфізм генотипу N-ацетилтрансферази 2 в Юго-западному районі України / П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн // Інтегративний похід к проблемам туберкульоза и ВИЧ-инфекции : II Междунар. науч.-практ. конф., 12–13 мая 2011 г., Гомель, Беларусь : матеріали. – Гомель, 2011. – С. 12–13. *Внесок дисертанта – проведення дослідження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання й оформлення тез.*

38. Антоненко П. Б. Поліморфізм генотипу N-ацетилтрансферази 2 в Одеському регіоні / П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн // Фундаментальні проблеми внутрішньої медицини – від молекули до практичного одужання : VI Південноукраїнська наук.-практ. конф., 6 квітня 2011 р., Одеса : тези доп. – Одеса, 2011. – С. 23–24. *Внесок дисертанта – розробка методології і проведення дослідження, аналіз та узагальнення результатів, написання тез.*

39. Антоненко П. Б. Поліморфізм генотипу N-ацетилтрансферази 2 у Південно-західному регіоні України / П. Б. Антоненко // Українські медичні вісті. – 2011. – Т. 9. – С. 317 (XI З'їзд Всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ), 28–30 вересня 2011 р., Харків : матеріали.). *Внесок дисертанта – планування і проведення дослідження, аналіз та узагальнення результатів, написання тез.*

40. Антоненко П. Б. Поліморфізм N-ацетилтрансферази 2 в Одеському регіоні / П. Б. Антоненко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5 (24). – С. 15–16 (IV Національний з'їзд фармакологів України, 10–12 жовтня 2011 р., Київ : тези доп.). *Внесок дисертанта – збір та аналіз дослідного матеріалу, оформлення тез до друку.*

41. Поліморфізм гена цитохрома-450 2С19 в Юго-западном регионе Украины / П. Б. Антоненко, В. И. Кресюн, В. В. Годован, К. О. Антоненко // *Buletinul academiei de stiinte a moldovei stiinte medicale*. – 2011. – N 4 (32). – P. 130–131 (Conferința internațională de pneumologie INSPiR, Iasi-Chisinau, Moldova, 14–16 Octombrie 2011 : materiale). *Внесок дисертанта – проведення дослідження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання q оформлення тез.*

42. Антоненко П. Б. Поліморфізм генотипу цитохрому-450 2С9 в Одеському регіоні / П. Б. Антоненко // *Медична хімія*. – 2011. – Т. 13, № 4 (49). – С. 198 (Біохімічні основи патогенезу ураження внутрішніх органів різної етіології та способи їх фармакорекції : наук.-практ. конф., 3–4 листопада 2011 р., Тернопіль : матеріали).

43. Антоненко П. Б. Поліморфізм гена цитохрому-450 2С19 в Одеському регіоні / П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн // *Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині : ювілейна конф., присвячена 10-річчю співпраці Одеського національного медичного університету та міжнародного Казахсько-турецького університету ім. Х. А. Ясауї, грудень 2011 р. : матеріали*. – Одеса, 2011. – С. 6–7. *Внесок дисертанта – розробка методології і проведення дослідження, аналіз та узагальнення результатів, написання тез.*

44. Антоненко П. Б. Поширення поліморфізму генотипів цитохрому-450 2С9 і 2С19 в Одеському регіоні / П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн, К. О. Антоненко // *Вісник морської медицини*. – 2011. – № 4 (54). – С. 111 (Актуальні питання професійної патології : наук.-практ. конф., 1–2 грудня 2011 р., Одеса : тези). *Внесок дисертанта – проведення дослідження, аналіз та узагальнення результатів, написання тез.*

45. Антоненко П. Б. Поліморфізм гена цитохрому-450 2С19 у хворих на туберкульоз / П. Б. Антоненко // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. – 2013. – Додаток № 1. – С. 10–11 (Медико-соціальні проблеми туберкульозу в Україні : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 18–19 березня 2013 р., Київ : тези).

46. Антоненко П. Б. Поліморфізм генотипу цитохрому-450 2С9 у хворих на туберкульоз / В. Й. Кресюн, В. В. Філюк, П. Б. Антоненко, К. К. Рогач, Ю. М. Даниленко, Г. В. Мозолевич // *Клінічна фармація: 20 років в Україні : Національний конгрес, 21–22 березня 2013 р., Харків : матеріали*. – Х., 2013. – С. 137–138. *Внесок дисертанта – проведення дослідження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання й оформлення тез.*

47. Антоненко П. Б. Концентрація ізоніазиду у хворих на туберкульоз з різним генотипом ацетилювання / В. Й. Кресюн, В. В. Філюк, П. Б. Антоненко, К. К. Рогач, Ю. М. Даниленко, Г. В. Мозолевич // *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : XXX Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 23 травня 2013 р., Харків : матеріали*. – Х. : НФаУ, 2013. – С. 63–64. *Внесок дисертанта – збір та аналіз дослідного матеріалу, оформлення тез до друку.*

48. Antonenko P. B. Pharmacokinetics of isoniazide in patients with tuberculosis with different acetylation genotype / P. B. Antonenko, V. I. Kresyum, V. V. Godovan, K. O. Antonenko // *Tuberculosis and Other Lung Disease: successes and challenges : 19th Conference of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), Africa region. 20–22 June 2013, Kigali City, Rwanda : abstracts*. – Kigali City,

2013. – Р. 30–31. *Внесок дисертанта – проведення дослідження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання й оформлення тез.*

49. Антоненко П. Б. Рівень ізоніазиду у хворих на туберкульоз / В. Й. Кресюн, П. Б. Антоненко, В. В. Годован, К. О. Антоненко // Українські медичні вісті. – 2013. – Т. 10, № 1–4. – С. 133 (XII З'їзд Всеукраїнського лікарського товариства, 5–7 вересня 2013 р., Київ : матеріали). *Внесок дисертанта – розробка методології і проведення дослідження, аналіз та узагальнення результатів, написання тез.*

50. Антоненко П. Б. Вміст ацетилізоніазиду у хворих на туберкульоз в залежності від генотипу ацетилювання / В. Й. Кресюн, П. Б. Антоненко, В. Ю. Анісімов, С. В. Щербаков // Актуальні питання біології, екології, медицини та фармакології : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 26–27 вересня 2013 р., Дніпропетровськ : матеріали. – Харків, 2013. – С. 60–61. *Внесок дисертанта – проведення дослідження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання й оформлення тез.*

51. Антоненко П. Б. Вплив ізоніазиду на стан перекисного окиснення ліпідів у хворих на туберкульоз / П. Б. Антоненко // Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення : міжнар. наук.-практ. конф., 4–5 жовтня 2013 р., Дніпропетровськ : матеріали. – Дніпропетровськ, 2013. – С. 27–29.

52. Antonenko P. V. Level of isoniazid metabolites in tuberculosis patients depending on acetylation genotype / V. I. Kresyun, V. V. Filuk, P. B. Antonenko, K. K. Rogach, Yu. M. Danilenko, G. V. Mozolevich // The International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases. – 2013. – Vol. 17, N 12 (suppl. 2). – S. 158–159. (44th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union). Paris, France, 30 October–3 November 2013: abstracts). *Внесок дисертанта – збір та аналіз дослідного матеріалу, оформлення і переклад на англійську мову тез.*

53. Антоненко П. Б. Особливості перебігу туберкульозу серед хворих з різним генотипом N-ацетилтрансферази 2 / В. Й. Кресюн, В. В. Філюк, П. Б. Антоненко, К. К. Рогач, Ю. М. Даниленко, Г. В. Мозолевич // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3 (додаток). – С. 152–153 (V З'їзд фізятрів і пульмонологів України, 6–8 листопада 2013 р., Київ : тези доп.). *Внесок дисертанта – розробка методології і проведення дослідження, аналіз та узагальнення результатів, написання тез.*

54. Антоненко П. Б. Вміст рифампіцину у хворих на туберкульоз / П. Б. Антоненко // Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань : VII Всеукраїнська наук.-практ. конф. з міжнар. участю з клінічної фармакології, 25–26 листопада 2013 р., Вінниця : матеріали. – Вінниця, 2013. – С. 157–158.

55. Антоненко П. Б. Динаміка маркерів функції печінки у хворих на туберкульоз в залежності від генотипу NAT2 / П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн, К. О. Антоненко // Сучасні аспекти медицини і фармації Півдня України : наук.-практ. конф., присвячена 110-річчю з дня становлення фармацевтичної освіти на Півдні України, 6–7 грудня 2013 р., Одеса : матеріали. – Одеса, 2013. – С. 18–20. *Внесок дисертанта – розробка методології і проведення дослідження, аналіз та узагальнення результатів, написання тез.*

56. Антоненко П. Б. Ефективність лікування туберкульозу легень в залежності від генотипу *CYP2C19* / П. Б. Антоненко, К. О. Антоненко, А. В. Ничипорчук, С. О. Тимчишин // Актуальні проблеми внутрішньої медицини – класичні уявлення та сучасні тенденції : IX Південноукраїнська наук.-практ. конф., 2 квітня 2014 р., Одеса : тези доп. – Одеса, 2014. – С. 93–94. *Внесок дисертанта – проведення дослідження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання й оформлення тез.*

57. Антоненко П. Б. Лабораторные показатели крови у больных туберкулезом в зависимости от генотипа *CYP2C9* / П. Б. Антоненко, В. И. Кресюн, Е. А. Антоненко // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2014. – № 1 (41). Приложение. – С. 45–46 (Актуальные вопросы медицины : междунар. науч.-практ. конф. Актобе, Казахстан, 17 апреля 2014 : материалы). *Внесок дисертанта – проведення дослідження, статистичної обробки, аналізу й узагальнення результатів, написання й оформлення тез.*

58. Антоненко П. Б. Динаміка лабораторних показників у хворих на туберкульоз легень в залежності від генотипу *CYP2C19* / В. Й. Кресюн, П. Б. Антоненко, В. В. Філюк, К. О. Антоненко, Ю. М. Даниленко, Г. В. Мозолевич // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : XXXI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 22 травня 2014 р., Харків : матеріали. – Харків, 2014. – С. 75–76. *Внесок дисертанта – розробка методології і проведення дослідження, аналіз та узагальнення результатів, написання тез.*

59. Антоненко П. Б. Перебіг туберкульозу легень в залежності від генотипу *NAT2* / П. Б. Антоненко // Наукові дослідження – теорія та експеримент '2014 : X міжнар. наук.-практ. конф., 26–28 травня 2014 р., Полтава : тези доп. – Полтава, 2014. – Т. 4. – С. 7–10.

60. Антоненко П. Б. Изменения лабораторных показателей у больных туберкулезом с учетом генотипа ацетилирования / П. Б. Антоненко // XIII чтения В. В. Подвысоцкого : науч. конф., 19–20 июня 2014 г., Одесса. – Одесса, 2014. – С. 21–22.

АНОТАЦІЯ

Антоненко П. Б. Вплив поліморфізму процесів біотрансформації ліків на ефективність протитуберкульозної хіміотерапії у людини. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.28 – клінічна фармакологія. – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2015.

Дисертаційна робота присвячена вивченню впливу генетичних особливостей у хворих на туберкульоз легень, що пов'язані з біотрансформацією протитуберкульозних препаратів першого ряду, та збудника туберкульозу, які призводять до розвитку резистентності штамів на ефективність і безпечність лікування. Встановлено, що у «повільних ацетиляторів» і «повільних метаболізаторів», відповідно до генотипу *NAT2* і *CYP2C9*, спостерігалась більш висока концентрація ізоніазиду в крові хворих на туберкульоз, краща ефективність і вища токсичність лікування туберкульозу, а також менший ризик появи мультирезистентних штамів, ніж у «швидких ацетиляторів» і «швидких метаболізаторів». Відповідно до генотипу *CYP2C9* і *CYP2E1* у «повільних метаболізаторів» виявлялась висока концентрація рифампіцину і

більша токсичність лікування туберкульозу, ніж у «швидких метаболізаторів». Визначення поліморфізму генів *CYP2C9*, *CYP2E1* і *NAT2* у хворих на туберкульоз дозволяє виявити групу ризику щодо появи мультирезистентних штамів *M.tuberculosis* і розвитку токсичного ураження печінки і, таким чином, підвищити ефективність і безпечність лікування туберкульозу.

Ключові слова: хворі на туберкульоз легень, ізоніазид, рифампіцин, мультирезистентність, фармакокінетика.

АННОТАЦІЯ

Антоненко П. Б. Влияние полиморфизма процессов биотрансформации лекарств на эффективность противотуберкулезной химиотерапии у человека. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.28 – клиническая фармакология. – Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2015.

Работа посвящена изучению влияния генетических особенностей больных туберкулезом легких, связанных с биотрансформацией противотуберкулезных препаратов первого ряда, и возбудителя туберкулеза, которые ведут к развитию резистентности штаммов, на эффективность и безопасность химиотерапии.

Согласно полученным данным, среди здоровых добровольцев в Одесском регионе согласно генотипа *CYP2C19*, *CYP2C9* и *CYP2E1* количество «быстрых метаболитаторов» составляло 79,5, 76,2 и 82,0 % соответственно, согласно генотипа *NAT2* количество «быстрых ацетиляторов» – 45,9 %. Распространенность «быстрых метаболитаторов и ацетиляторов» среди больных туберкулезом составляла 69,8, 67,4, 89,0 и 38,4 % соответственно. Концентрация рифампицина через 4 ч после его введения была на 25,1 и 22,2 % соответственно больше ($P<0,05$) у носителей генотипа *CYP2C9* «медленных метаболитаторов», чем у «быстрых» и «умеренных метаболитаторов» соответственно; через 6 ч концентрация изониазида была на 68,8 % выше у «медленных метаболитаторов», чем у «умеренных метаболитаторов» ($P<0,05$). Согласно генотипа *NAT2* у «медленных ацетиляторов» отмечалась более высокая концентрация изониазида в крови через 4 и 6 ч после приема препарата на 20,6 и 38,0 % соответственно ($P<0,05$), чем у «быстрых ацетиляторов». Концентрация рифампицина через 6 ч. после его введения была на 17,6% ниже у «медленных метаболитаторов», согласно генотипа *CYP2E1*, чем у «медленных метаболитаторов» ($P<0,05$). У носителей генотипа «медленных ацетиляторов» согласно генотипа *NAT2* концентрация изониазида в крови через 4 и 6 ч после приема препарата была на 20,6 и 38,0 % соответственно выше ($P<0,05$), чем у «быстрых ацетиляторов».

После завершения стационарного лечения процессы рассасывания инфильтрата и отсутствие туберкулезной деструкции в легочной ткани отмечались у 100 % «медленных метаболитаторов» согласно генотипа *CYP2C9*, у «умеренных» и «медленных метаболитаторов» – у 91,0 и 82,8 % соответственно. Во время стационарного лечения у «медленных ацетиляторов» согласно генотипа *NAT2* в 1,3 раза быстрее прекращалась деструкция легких ($P<0,05$) и в 1,2 раза – бактериовыделение ($P<0,05$) по данным посева относительно «быстрых ацетиляторов». Как в начале,

так и при завершении стационарного лечения активность гамма-глутамилтрансферазы у «медленных метаболизаторов» согласно генотипа *CYP2C9* была больше на 38,8 и 53,8 % соответственно ($P < 0,05$), чем у «умеренных метаболизаторов». При завершении стационарного лечения согласно генотипа *CYP2E1* у «быстрых метаболизаторов» активность АсАТ и АлАТ была выше, чем у больных с генотипами «медленных метаболизаторов», на 49,5 и 23,9 % соответственно ($P < 0,05$). На момент выписки из стационара у «медленных ацетиляторов» согласно генотипа *NAT2* активность АлАТ и АсАТ была на 23,2 и 26,4 % соответственно выше ($P < 0,05$), чем у «быстрых ацетиляторов». На момент завершения стационарного лечения у «быстрых ацетиляторов» согласно генотипа *NAT2* в 3,5 раза чаще развивалась мультирезистентная форма туберкулеза, чем у «медленных ацетиляторов» (33,3 против 9,4 %; $P < 0,05$; $\chi^2 = 7,67$); у всех «медленных метаболизаторов» согласно генотипа *CYP2C9* сохранялась чувствительность штаммов *M.tuberculosis* к изониазиду и/или рифампицину, в тоже время у 22,4 % «быстрых метаболизаторов» возникла мультирезистентность. Определение полиморфизма генов *CYP2C9*, *CYP2E1* и *NAT2* у больных туберкулезом позволяет выявлять группу риска относительно появления мультирезистентных штаммов *M.tuberculosis* и развития токсического поражения печени и, таким образом, повысить эффективность и безопасность лечения туберкулеза.

Ключевые слова: больные туберкулезом легких, изониазид, рифампицин, мультирезистентность, фармакокинетика.

SUMMARY

Antonenko P. B. An influence of polymorphism of drugs' biotransformation on effectiveness of antituberculosis chemotherapy in human. — As a manuscript.

Thesis for a scientific degree of doctor of medical sciences in speciality 14.01.28 – clinical pharmacology. - Odessa National Medical University Ministry of Health Care of Ukraine, Odessa, 2015.

Present work is dedicated to the research of an influence of genetic differences of the patients with pulmonary tuberculosis, which linked with biotransformation of the first-line antituberculosis drugs, and genetics of *M.tuberculosis*, which determine drug-resistance, on the effectiveness and safety of treatment. It was established that according to *NAT2* and *CYP2C9* genotypes in “slow acetylators” and “slow metabolizers” it was found higher isoniazid concentration in blood of TB-patients, better effectiveness and higher toxicity of tuberculosis treatment as well as lower risk of multidrug resistance development in *M.tuberculosis* strains than in “rapid acetylators” and “rapid metabolizers”. Considering *CYP2C9* and *CYP2E1* genotypes in “slow metabolizers” it has been detected higher rifampicin concentration and toxicity of tuberculosis treatment than in “rapid metabolizers”. The detection of *CYP2C9*, *CYP2E1*, and *NAT2* in tuberculosis patients allows to reveal a group of patients with high risk of multiresistant strains appearing and development of hepatotoxicity that helps to increase an effectiveness and safety of tuberculosis treatment.

Key words: patients with pulmonary tuberculosis, isoniazid, rifampicin, multidrug resistance, pharmacokinetics.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AlAT	– аланінамінотрансфераза
AOC	– антиоксидантна система
AcAT	– аспаратамінотрансфераза
BKI	– висока концентрація ізоніазиду
BKP	– висока концентрація рифампіцину
ГГТ	– гамма-глутамілтрансфераза
ДК	– дієнові кон'югати
МБТ	– мікобактерія туберкульозу
НКІ	– низька концентрація ізоніазиду
НКР	– низька концентрація рифампіцину
ПА	– повільні ацетилятори
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
п. н.	– пара нуклеотидів
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
ТБ	– туберкульоз
ША	– швидкі ацетилятори
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
AUC	– «площа під кривою»
CYP-450	– цитохром P-450
DOTS	– Directly Observed Treatment Short course (безпосереднє контрольоване лікування коротким курсом)
Mean±SEM	– середнє значення ± стандартна похибка середньої
MIRU	– Mycobacterium Interspersed Repetitive Units (вставлені одиниці, що повторюються, мікобактерій)
NAT2	– N-ацетилтрансфераза 2
VNTR	– Variable Number Tandem Repeats (варіативна кількість тандемних повторів)
wt	– wild type (дикий, або немутований, алель)

Підписано до друку 16.03.2015.
Обсяг 1,9 авт. арк. Формат 60×84/16.
Тираж 100. Папір офсетний. Зам. № 136.

Надруковано у друкарні видавництва «Астропринт»
(Свідоцтво ДК № 1373 від 28.05.2003 р.)
м. Одеса, вул. Разумовська, 21.
Тел./факс: (0482) 37-14-25, 37-24-26, 33-07-17.
www.astroprint.odessa.ua; www.fotoalbom-odessa.com

