

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
Кафедра фтизіатрії та пульмонології**

**ВПЛИВ АЛЕЛЬНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ  
БІОТРАНСФОРМАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ КЛАСУ  
M1 ТА T1 НА ПЕРЕБІГ ТА ЛІКУВАННЯ  
ТУБЕРКУЛЬОЗУ**

**За ред. Л.Д. Тодоріко**

**Чернівці, 2021**

**Рекомендовано Вченою радою Буковинського державного медичного університету (протокол № від червня 2021 р.)**

**Рецензенти:**

Л.А. Гришук - професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та туберкульозу, Тернопільського національного медичного університету.

О.С. Шевченко - завідувачка кафедри фтизіатрії та пульмонології, професор, Харківський національний медичний університет.

**Вплив алельного поліморфізму генів біотрансформації ксенобіотиків класу M1 та T1 на перебіг та лікування туберкульозу / за ред. проф. Л. Д. Тодоріко. – Чернівці, Буковинський державний медичний університет, 2021. – 110 с.**

**Автори: Л. Д. Тодоріко, І.О. Сем'янів, І. В. Єременчук, Підвербецька О.В., Сливка В.І.**

У монографії розкрито питання щодо асоціації делеційного поліморфізму генів детоксикації та антиоксидантного захисту GSTM1 та GSTT1 із перебігом та лікуванням туберкульозу. Встановлено популяційний розподіл поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази класів M1 та T1 у хворих на туберкульоз залежно від варіанту резистентності мікобактерій, супутньої патології та вплив делеційного поліморфізму на ефективність лікування хворих на туберкульоз.

Монографія розрахована на широке коло читачів і спрямована на вирішення актуального та важливого завдання фтизіатрії – підвищення ефективності лікування та контролю туберкульозом у рамках досягнення основного завдання тисячоліття – взяття епідемії туберкульозу під контроль.

УДК: 616.24-002.5-036-08:615.9:504.5:575.113.2

В 80

© Під редакцією професора Л.Д. Тодоріко

(Л. Тодоріко, І. Сем'янів, І. Єременчук, О. Підвербецька, В. Сливка)

© Буковинський державний  
медичний університет, 2021

## ЗМІСТ

	Сторінки
Перелік умовних скорочень .....	4
ВСТУП .....	7
 Розділ 1. Роль поліморфізму генів метаболізму ксенобіотиків у патогенезі формування туберкульозу легень .....	 9
Розділ 2. Алельний стан генів ферменту біотрансформації ксенобіотиків глутатіон-S-трансферази класів M1 (GSTM1) і T1 (GSTT1) у хворих на туберкульоз легень залежно від спектру чутливості МБТ та ефективності лікування.....	20
Розділ 3. Аналіз поліморфізму гена GSTM1 у хворих на туберкульоз залежно від варіанту резистентності МБТ, супутньої патології гепато-панкреато-білярної системи та ефективності протитуберкульозної терапії .....	23
Розділ 4. Нульовий поліморфізм гена GSTT1 у хворих на туберкульоз легень.....	39
Розділ 5. Комбінації ізоформ алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 у хворих на туберкульоз легень та оцінка ефективності лікування за таких умов .....	54
Розділ 6. Шляхи фармакологічної корекції та оптимізація програми комплексного лікування хворих на вперше діагностований чутливий туберкульоз легень з урахуванням супутньої патології гепато-панкреато-білярної системи та поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази.....	68
Література .....	90

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ	–	аланін амінотрансфераза
АсАТ	–	аспартатамінотрансфераза
АМБП	–	антимікобактеріальні препарати
АМБТ	–	антимікобактеріальна терапія
БС	–	бронхолегеневий синдром
ВДТБ	–	вперше діагностований туберкульоз
ВІЛ	–	вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	–	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
Г-П-Б	–	гепато-панкреато-біліарна система
ДОТС	–	стратегія боротьби з туберкульозом, що рекомендується ВООЗ
ІС	–	інтонсикаційний синдром
ІФ	–	інтенсивна фаза
КВП	–	коефіцієнт відновлення паренхіми
ЛПП	–	лікування після перерви
МБТ	–	мікобактерія туберкульозу
МПТД	–	міський протитуберкульозний диспансер
МРТБ	–	мультирезистентний туберкульоз
НЛТБ	–	невдача лікування випадку туберкульозу
ОКАМБ	–	основний курс хіміотерапії
ПРТБ	–	полірезистентний туберкульоз
ПФ	–	підтримуюча фаза
РРТБ	–	туберкульоз із розширеною резистентністю
РТБ	–	рецидив туберкульозу
СПС	–	стромально-паренхіматозне співвідношення
ТБ	–	Туберкульоз
ТМЧ	–	тест медикаментозної чутливості
ФБК	–	ферменти біотрансформації ксенобіотиків
ХГ	–	хронічний гепатит
ХНХ	–	хронічний некалькульозний холецистит
ХРТБ	–	хіміорезистентний туберкульоз
Е	–	Етамбутол
Н	–	Ізоніазид
GSH	–	Глутатіон
GST	–	глутатіон-S-трансфераза
GSTT1	–	глутатіон-S-трансфераза класу T1
GSTM1	–	глутатіон-S-трансфераза класу M1

P	–	критерій Стьюдента
R	–	Рифампіцин
r	–	коефіцієнт кореляції Пірсона
Z	–	Піразинамід
АлАТ	–	аланін амінотрансфераза
АсАТ	–	Аспартатамінотрансфераза
АМБП	–	антимікобактеріальні препарати
АМБТ	–	антимікобактеріальна терапія
БС	–	бронхолегеневий синдром
ВДТБ	–	вперше діагностований туберкульоз
ВІЛ	–	вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	–	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
Г-П-Б	–	гепато-панкреато-біліарна система
ДОТС	–	стратегія боротьби з туберкульозом, що рекомендується ВООЗ
ІС	–	інтонсикаційний синдром
ІФ	–	інтенсивна фаза
КВП	–	коефіцієнт відновлення паренхіми
ЛПП	–	лікування після перерви
МБТ	–	мікобактерія туберкульозу
МПТД	–	міський протитуберкульозний диспансер
МРТБ	–	мультирезистентний туберкульоз
НЛТБ	–	невдача лікування випадку туберкульозу
ОКАМБ	–	основний курс хіміотерапії
ПРТБ	–	полірезистентний туберкульоз
ПФ	–	підтримуюча фаза
РРТБ	–	туберкульоз із розширеною резистентністю
РТБ	–	рецидив туберкульозу
СПС	–	стромально-паренхіматозне співвідношення
ТБ	–	Туберкульоз
ТМЧ	–	тест медикаментозної чутливості
ФБК	–	ферменти біотрансформації ксенобіотиків
ХГ	–	хронічний гепатит
ХНХ	–	хронічний некалькульозний холецистит
ХРТБ	–	хіміорезистентний туберкульоз
Е	–	Етамбутол
Н	–	Ізоніазид
GSH	–	Глутатіон
GST	–	глутатіон-S-трансфераза

GSTT1	–	глутатіон-S-трансфераза класу T1
GSTM1	–	глутатіон-S-трансфераза класу M1
P	–	критерій Стьюдента
R	–	Рифампіцин
r	–	коефіцієнт кореляції Пірсона
Z	–	Піразинамід
АлАТ	–	аланін аміотрансфераза
АсАТ	–	Аспартатаміотрансфераза
АМБП	–	антимікобактеріальні препарати
АМБТ	–	антимікобактеріальна терапія
БС	–	бронхолегеневий синдром
ВДТБ	–	вперше діагностований туберкульоз
ВІЛ	–	вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	–	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
Г-П-Б	–	гепато-панкреато-біліарна система
ДОТС	–	стратегія боротьби з туберкульозом, що рекомендується ВООЗ

## ВСТУП

Туберкульоз (ТБ) продовжує залишатися глобальною проблемою людства. За даними ВООЗ щорічно в світі хворіє на ТБ 7-10 млн і помирає від нього близько 3 млн осіб, з них 97 % – у країнах, що розвиваються, а загальна кількість хворих сягає 50-60 млн. На сьогодні, особливістю сучасного ТБ є зростання поширеності хіміорезистентних його форм, що призводить до зниження якості лікування і, як наслідок, збільшення показника смертності.

Одним з основних принципів антибактеріальної терапії туберкульозу є тривалий і безперервний прийом протитуберкульозних препаратів (АМБП), що зумовлює підвищення токсичного впливу їх метаболітів. Ступінь вираженості та гепатотоксичності значною мірою зумовлений індивідуальним поліморфізмом хворого за генами біотрансформації ксенобіотиків.

Мають місце окремі дослідження, що у хворих на ТБ ланка біотрансформації ксенобіотиків працює зі значним навантаженням, оскільки в організмі внаслідок вираженого катаболізму нагромаджується значна кількість агресивних радикалів ендogenousного походження. Суттєвий внесок додають компоненти оксидативного вибуху при включенні імунної системи хазяїна у відповідь на агресію *M. tuberculosis*. Комплексна специфічна та тривала АМБП зумовлює значний тиск на процеси біотрансформації, у тому числі і на глутатіон. У такій ситуації наявність нульового генотипу глутатіон-S-трансферази M1 (GSTM-null) і глутатіон-S-трансферази T1 (GSTT-null) генотипів у хворих на ТБ негативно впливає на процеси детоксикації та нагромадження в організмі активних метаболітів, які зумовлюють інтоксикацію та алергізацію організму. Подальші дослідження у цьому напрямку дозволять встановити нові ланки патогенезу прогресування туберкульозної інфекції, знання яких може мати значення для розробки методів профілактики та більш ефективного лікування хворих на ТБ.

З огляду на зазначене вище, актуальним на сьогодні залишається питання встановлення ролі поліморфних варіантів генів системи метаболізму ксенобіотиків у розвитку ТБ і передбачає дослідження їх зв'язку з клінічними особливостями перебігу захворювання для розуміння механізмів взаємодії у процесі реалізації спадкової інформації на рівні цілісного організму.

В останні роки все частіше з'являються повідомлення про поєднання ТБ і захворювань гепато-панкреато-біліарної системи (Г-П-Б). Взаємно обтяжуючий вплив захворювань, необхідність тривалого використання АМБП, кожен з яких і їх метаболіти можуть призвести до змін в системі детоксикації і метаболізму, створюють умови для розвитку лікарських ускладнень. Дані більшості клінічних досліджень свідчать про високу частоту лікарських ускладнень у хворих на туберкульоз з клінічно вираженою супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи. На сьогодні робіт, присвячених дослідженню ролі супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи та поліморфізму генів системи детоксикації ксенобіотиків при ТБ легень у доступній нам науковій літературі небагато.

Поліпшення існуючих програм лікування може реалізуватися через оптимізацію патогенетичної терапії шляхом застосування препаратів з гепатопротекторною дією і покращання транспортування ліків за рахунок модифікації шляхів їх уведення. Удосконалення патогенетичної терапії у комплексному лікуванні хворих на ТБ дозволяє знизити частоту побічних реакцій АМБП та покращити ефективність лікування.



## Розділ 1.

### РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ МЕТАБОЛІЗМУ КСЕНОБІОТИКІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ФОРМУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

Генетика широко поширених захворювань людини є галуззю досліджень, що активно розвивається. Проте темп накопичення відомостей про конкретні гени, що беруть участь в їх виникненні і розвитку істотно поступається відомим на сьогодні знанням по генетиці моногенних захворювань. Ще скромніші успіхи відмічені у вивченні генетичних основ схильності до інфекційних захворювань. У останньому випадку переважають дослідження, що стосуються вивчення генетичних характеристик збудників хвороб, їх геномів у формуванні сприйнятливості (стійкості) людини до конкретної інфекції і клінічного поліморфізму хвороби. Разом з цим напрямом – вивчення геному самої людини, що контактує з інфекцією, стає важливою галуззю досліджень.

З позиції вивчення вкладу «загальних» генів в розвиток різних захворювань, особливої актуальності набуває дослідження системи генів метаболізму ксенобіотиків, оскільки ферментами цієї системи здійснюється метаболізм не тільки більшості різноманітних за хімічною структурою екзогенних молекул, а й численних ендогенних речовин.

У процесі еволюції організм виробив певні механізми адаптації до впливу токсичних екзогенних та ендогенних речовин, суть яких зводиться до процесів біотрансформації та елімінації. Більшість ксенобіотиків ліпофільні, вони легко адсорбуються і проникають через мембрани, досягаючи активних клітинних центрів, де і піддаються біотрансформації.

Незалежно від їх походження, речовини які потрапляють в організм та не беруть участь в нормальному перебігу обмінних процесів, називаються ксенобіотиками. Метаболізм ксенобіотиків протікає переважно в печінці за допомогою неселективних ферментів.

Низька селективність ферментів, призначених для метаболізму ксенобіотиків зумовлена тим, що повний набір виборчих ферментів для усіх можливих речовин (а їх вже синтезовано більше 10 мільйонів) не реалізовується. Призначені для метаболічного перетворення ксенобіотиків ферменти мають бути досить універсальними для каталізу перетворень субстратів з широким набором функціональних груп в широкому діапазоні молекулярних мас і просторових особливостей. Низька вибірковість цих ферментів не дозволяє їм розрізняти ксенобіотики та ендогенні речовини і тому вони викликають перетворення багатьох необхідних для перебігу нормальних метаболічних процесів субстратів і регуляторів метаболізму. Тому за відсутності в організмі ксенобіотиків вміст цих ферментів має бути мінімальним, а поява ксенобіотиків індукує посилений біосинтез цих ферментів.

Один з варіантів класифікації шляхів метаболізму ксенобіотиків був запропонований Р. Вільямсом. Він виділив дві категорії перетворень. У першій фазі в молекулу речовини вводяться нові функціональні групи або модифікуються існуючі. У другій фазі відбувається приєднання по тих що з'явилися в результаті первинного перетворення функціональних груп високополярних, часто іонних, структурних елементів, наприклад, залишків глюкуронової кислоти, сірчаної кислоти, амінокислотних залишків. В результаті такого поєднання підвищується розчинність трансформованої речовини у воді і стає можливим її виведення через нирки. Переважна більшість ксенобіотиків, що потрапляють в організм, проходять обидві фази метаболічного перетворення.

Найпоширеніший тип реакцій першої фази представлений реакціями окислення. Вони протікають у присутності монооксигеназ або, інакше, оксидаз змішаних функцій, що називаються також цитохромами

P450 (450 нм – це довжина хвилі цитохрому, що поглинається комплексом).

Ксенобіотики з функціональними групами і продукти їх перетворень в першій фазі метаболізму не завжди мають достатню розчинність для виведення їх через нирки. Для їх гідрофілізації використовується друга фаза метаболізму, що є реакцією кон'югації (поєднання) з цукрами, або з їх похідними, амінокислотами і простими пептидами. У окремих випадках для цього використовуються реакції поєднання з неорганічними кислотами, оскільки концентрація їх солей в рідких середовищах організму підтримується в дуже вузьких рамках, а втрати не так легко відновити.

Кон'югація метаболізованого на першій стадії ксенобіотика із залишком глюкуронової кислоти протікає в результаті взаємодії відповідної функціональної групи ксенобіотика з уридиндифосфат-глюкуроною кислотою, яка утворюється з глюкозо-1-фосфату у ферментативній реакції з аденозинтрифосфатом (АТФ) і уридинмонофосфатом з подальшим окисненням кінцевої гідроксиметильної групи до карбоксилатної.

В цілому, вплив ксенобіотиків порушує тканинний метаболізм і фізіологічні властивості біомембран клітин, впливає на функцію імунної системи, що супроводжується зміною реактивності організму, зниженням захисних властивостей і зменшенням порогу чутливості до алергенів.

Біотрансформація ксенобіотиків може відбуватися в клітинах печінки, нирок, легенів, шкіри, стінці кишечника та в інших органах.

Механізми клітинної детоксикації дуже важливі для захисту організму від впливу екзогенних токсинів. Крім цього, вони також необхідні для захисту клітин від метаболітів, що утворюються в результаті як нормально-протікаючих, так і патологічних процесів:

продуктів перекисного окислення ліпідів, активних форм кисню, біологічно активних речовин.

Усі ферменти біотрансформації ксенобіотиків (ФБК) мають ряд подібних властивостей:

1. Множинність форм і субстратна специфічність. ФБК, як правило, кодуються кількома генами в межах одного хромосомного локусу, з різною амінокислотною послідовністю, формуючи, таким чином, групу ізоензимів з високим ступенем гомологічності кінцевого продукту. Кожен фермент біотрансформації ксенобіотиків володіє субстратною специфічністю, характерною тільки для цього ферменту. У ізоензимів, як правило, широко перекриваюча субстратна специфічність, і перевагу має той ізоензим, який в даних умовах веде метаболізм з більш високою швидкістю.

2. Здатність до збільшення активності ФБК при зовнішньому впливі в результаті додаткового синтезу білка.

3. Генетичним поліморфізмом, що припускає наявність декількох алельних варіантів цього гена усередині одного виду, з різною метаболічною активністю кінцевого продукту. Поліморфна експресія ФБК зумовлює різну чутливість індивідів до дії хімічних забрудників. Цим пояснюється той факт, що не у всіх членів досить великої популяції, що мешкає в однакових умовах, виражений негативний ефект ксенобіотиків.

Суперсімейство глутатіон-S-трансфераз (GST) грає ключову роль в другій фазі біотрансформації ксенобіотиків. GST каталізують кон'югацію відновленого глутатіона (GSH) із широким спектром електрофільних субстратів, здатних зв'язуватися з функціональними і структурними білками, нуклеїновими кислотами. Як правило, подібна взаємодія визначає токсичні, канцерогенні або сенсibiliзуючі властивості хімічних речовин. Крім цього, GST мають також і некаталітичні функції: можуть пов'язувати ряд екзогенних і ендогенних лігандів і, таким чином,

активувати або пригнічувати активність деяких ферментів, рецепторів, білків переносників.

Згідно з чинною класифікацією, суперсімейство GST ділиться на шість сімейств. Найбільш широко в організмі представлені цитозольні GST, що включають п'ять родин, що функціонують як димери, і кодуються 16-ма генами. Шосте сімейство – мікосомальне GST (mGST-I), що позначається також як «мембраноасоційований білок метаболізму ейкозаноїдів та глутатіону», яке функціонує як тример і складається з 6 генів на дванадцятій хромосомі.

Цитозольні GST людини підрозділяється на п'ять окремих функціональних сімейств, які локалізовані на різних хромосомах: Альфа (GSTA– 6p12), Мю (GSTM- 1p13.3), Пі (GSTP – 1p13), Тета (GSTT - 22q1), Зета (GSTZ-14q24.3).

Сімейство GSTM локалізовано на довгому плечі першої хромосоми –1p13.3 і складається з 5 генів: M1, M2, M3, M4, M5 з високим ступенем гомологічності кінцевих продуктів (до 90%). Ген GSTM1 складається з двох алельних варіантів GSTM1\* A і GSTM1\* B пипз послідовністю, різною на одну амінокислоту, і ідентичною субстратною специфічністю («дикий генотип», GSTM1 +). Третій алельний варіант GSTM1 (мутантний) - GSTM1\* 0 - делеція гена GSTM1 (нуль-поліморфізм, GSTM1-) характеризується повною відсутністю ферментативної активності. Розповсюдженість GSTM1 поліморфізму варіює у різних етнічних групах від 18 до 66 %).

Кількісний аналіз GSTM1 показав, що найбільшим джерелом цитозольної GSTM1 є печінка та, у дещо меншій мірі, легені, шлунок, головний мозок, серце, товстий кишечник і лімфоцити. GSTM1 каталізує кон'югацію GSH з багатьма токсичними ксенобіотиками: епоксидами, тіолами, галогеноїдами, нітрогрупами. З ендогенних речовин субстратами GSTM1 є продукти перекисного окислення ліпідів, гідроперекиси фосфоліпідів, перекис водню, простагландини A2 і J2,

метаболіти хініна і катехоламінів. Крім цього, GSTM1 бере участь у транспорті гормонів (некаталітичні зв'язуючись з ядерними рецепторами), антиоксидантного захисту (пов'язуючи і полегшуючи елімінацію окислених продуктів вітаміну E).

Підсімейство Theta GSTs відрізняється від інших ферментів цього класу каталітичною активністю та структурою, локалізовано в короткому плечі хромосоми 22 - 22q1 1 і кодує два класи GSTT1-1 и GSTT2-2 та, можливо, третій клас GST T2B-2B. Саме завдяки розширеним можливостям Theta GSTs може каталізувати процеси біоактивації з утворенням реактивних проміжних речовин та детоксикації. Слід відмітити, що делеція GSTT1-1 може бути значимою для життя, наприклад, коли на організм впливають сполуки тяжких металів чи інші токсиканти. Разом із тим, існує псевдоген GSTT2B, який призводить до значного зниження експресії гену GSTT2. Такий вплив відрізняється у різних етнічних когортах пацієнтів: сильний у європейського та китайського населення і відсутній у афроамериканців. Водночас, частота нульового генотипу GSTT1 досягає біля 25 % європеїдного населення та 40 % у деяких азійських популяціях. Ендогенними субстратами GSTT1 є окислені ліпіди, які утворюються внаслідок перекисного окислення. Експресія глутатіон-S-трансферази T1 доведена для печінки, нирок, еритроцитів.

Таким чином, GSTM1 і T1 беруть участь у метаболізмі широкого спектру ксенобіотиків. Однак, нуль-генотип, пов'язаний з відсутністю активності GSTM1 і T1, іноді не є негативною властивістю організму, так як не всі ксенобіотики, зв'язуючись з глутатіоном, піддаються детоксикації. Для деяких хімічних речовин показана глутатіон-залежна метаболічна активація (гідрохінон, ізотіоціанати, дігалоалкени). Отже, у разі впливу зазначених сполук наявність ферментативної активності GST є фактором ризику для прояву токсичних ефектів ксенобіотиків.

На сьогодні активно досліджується взаємозв'язок ферментів біотрансформації ксенобіотиків із схильністю і особливостями клінічного перебігу широкого спектру інфекційних захворювань.

Прикладом можуть слугувати дані літератури про вплив поліморфізму генів детоксикації ксенобіотиків на схильність до розвитку хвороб різного генезу, тяжкість перебігу захворювання та ефективність лікарських засобів.

На даний час перспективним є проведення порівняльного аналізу участі білків ферментів метаболізму ксенобіотиків у виникненні та розвитку захворювань, які часто поєднуються один з одним.

Вивчення поліморфізму відомих генів-кандидатів, а також пошук нових генів, білкові продукти яких беруть участь у патогенетичних механізмах захворювання, є однією з важливих задач при дослідженні ТБ.

ТБ – одне з найпоширеніших інфекційних захворювань, характеризується переважно хронічним перебігом різних клінічних форм, своєрідністю специфічних імунологічних і морфологічних проявів. Проникнення в організм збудника ТБ є необхідною, але недостатньою умовою для розвитку захворювання, і в патогенезі ТБ взаємопов'язані взаємодія інфекційного агента, фактори середовища і особливості організму хазяїна (стать, вік, супутні захворювання, загальна реактивність організму і т.д.). ТБ відрізняються клінічним поліморфізмом, який визначає різні форми захворювання – від малих з безсимптомним перебігом до поширених деструктивних процесів в легенях з вираженою клінічною картиною, а також наявністю туберкульозного процесу різної локалізації в інших органах. Мабуть, причини таких розходжень обумовлені не тільки несприятливим поєднанням зовнішніх чинників, але й особливостями організму, зумовленими його генотипом. Так, встановлено, що деякі індивіди проявляють вроджену відносну резистентність до ТБ. Завдяки цьому хворі лише мала частина

населення, в той час як, за даними ВООЗ, інфікується практично кожен другий житель планети.

Існує багато даних, які свідчать про участь вільнорадикальних процесів у патогенезі ряду бактеріальних інфекцій, включаючи ТБ. Так, наприклад, у динаміці розвитку експериментального туберкульозу відбувається активація вільнорадикального окиснення в легеневій тканині та плазмі крові. При цьому інтенсивність процесів перекисного окиснення залежала від ступеня вираженості запального процесу.

Одним з основних принципів антибактеріальної терапії ТБ є тривалий і безперервний прийом протитуберкульозних препаратів (АМБП), що зумовлює підвищення токсичного впливу метаболітів АМБП. Ступінь вираженості гепато- та нефротоксичності значною мірою зумовлена індивідуальним поліморфізмом хворого за генами біотрансформації ксенобіотиків.

Аналіз літературних даних показав, що повільні ацетилятори не можуть в потрібній мірі знешкодити відкриті аміногрупи молекул АМБП та їхніх метаболітів, що дуже легко зв'язуються з клітинною мембраною, запускаючи тим самим процес загибелі клітини. Тим же часом, дослідження асоціації серед осіб європеїдної раси виявили підвищену частоту гепатотоксичних ускладнень у хворих на легеневий ТБ із GSTT1-null генотипом, а в разі делеції гена GSTM1 подібний ефект не спостерігався.

За даними ряду авторів, у хворих на туберкульоз легень статистично достовірних відхилень у частоті генотипів GSTM1 та T1 у порівнянні з групою відносно здорових людей не знайдено. Проведений рядом авторів аналіз не виявляв відмінностей між розподілом за формами туберкульозу та частотою бактеріовиділення в групах з наявністю або відсутністю мутації генів GSTM1 і GSTT1. Але деструктивні процесив легнях на початку захворювання спостерігаються достовірно частіше ( $\chi^2=7,07$ ,  $p=0,008$ ) в групі хворих з



делецією GSTM1 (46/58, 79,4%) у порівнянні з хворими з наявністю функціонального алеля (32/57, 56,1%).

Визначаюча роль оксидативного стресу в стані дихальної системи була показана в багатьох епідеміологічних дослідженнях. Активність ферментів GST спостерігається в бронхіальному епітелії, 1 та 2 типах альвеолярних клітин та легневих макрофагах, забезпечуючи захист як дистальних так і проксимальних відділів дихальних шляхів, при цьому ступінь експресії GSTM в них значно вище, ніж GSTT. Беручи до уваги зазначене вище, можна сформулювати робочу гіпотезу, яка передбачає, що наслідки активації процесів перекисного окиснення ліпідів при токсичній дії атмосферних сполук та пошкоджуючого впливу активних форм кисню, що утворюються при оксидативному вибуху в процесі реалізації імунної відповіді, у хворих з нулевим алелем коригуються менш ефективно. Суттєві відмінності в розподілі делеційних варіантів гена GSTM1у хворих з наявністю та відсутністю деструктивних процесів у легенях, які виявили в обстежених хворих, дозволяють розцінювати делецію гена ферменту GSTM як фактор ризику розвитку деструкції легень.

Отримані результати можна пояснити роллю, яку відіграють ферменти GSTM і GSTT в обміні глутатіону — одного з основних учасників як першої, так і другої фаз біотрансформації ксенобіотиків. У хворих на ТБ ця ланка біотрансформації ксенобіотиків працює зі значним навантаженням, оскільки в організмі внаслідок вираженого катаболізму нагромаджується значна кількість агресивних радикалів ендogenousного походження. Суттєвий внесок додають компоненти оксидативного вибуху при включенні імунної системи хазяїна у відповідь на агресію *M. tuberculosis*. Комплексна специфічна та тривала АМБП зумовлює значний тиск на процеси біотрансформації, в тому числі і на глутатіон.

У такій ситуації наявність GSTM-null і GSTT-null генотипів у хворих на ТБ негативно впливає на процеси детоксикації та нагромадження в організмі активних метаболітів, які зумовлюють інтоксикацію та алергізацію організму. Подальші дослідження у цьому напрямку дозволять встановити нові ланки патогенезу туберкульозної інфекції, знання яких може мати значення для розробки методів профілактики та більш ефективного лікування хворих на туберкульоз.

Особливу увагу дослідників привертає участь ферментативної системи метаболізму в біотрансформації лікарських препаратів. Вивчення поліморфізму генів цієї системи в різних популяціях, що зумовлює існування індивідуальних особливостей метаболізму лікарських препаратів, які виявляються відмінностями в ефективності терапії та наявністю різноманітних побічних ефектів медикаментозного навантаження і є досить перспективними в практичному застосуванні.

Відмічений вплив поліморфізму за генами GST на наявність ускладнень під час лікування туберкульозу. В азіатських популяціях GSTM1-null генотип асоційований з підвищеним ризиком гепатотоксичного ефекту протитуберкульозних препаратів, проте для GSTT1-null генотипу подібний ефект не виявлений. Проведені дослідження показали, що гідразин, який утворюється внаслідок гідролізації ізоніазиду, має тенденцію до нагромадження власне у хворих з GSTM1-null генотипом.

Таким чином, метаболізм ксенобіотиків через глутатіон-опосередковану детоксикацію відіграє важливу роль у забезпеченні стійкості клітин до перекисного окислення жирів, вільним радикалам, алкілування білків, у формуванні резистентності до лікарських препаратів і запобіганні пошкоджень ДНК.

З огляду на все зазначене вище, актуальним на сьогодні залишається питання ролі поліморфних варіантів генів системи метаболізму ксенобіотиків у розвитку ТБ і передбачає дослідження їх

зв'язку з клінічними особливостями перебігу захворювання, для розуміння механізмів взаємодії у процесі реалізації спадкової інформації на рівні цілісного організму.

## Розділ 2.

### **АЛЕЛЬНИЙ СТАН ГЕНІВ ФЕРМЕНТУ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ КЛАСІВ M1 (GSTM1) І T1 (GSTT1) У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД СПЕКТРУ ЧУТЛИВОСТІ МБТ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ**

Одними із генів, експресія яких відіграє ключову роль у забезпеченні резистентності клітин до впливу вільних радикалів за рахунок пероксидного окиснення ліпідів та окисного модифікування білків, запобіганні пошкодженню ДНК, біосинтезі простагландинів, транспортуванні та метаболізмі білірубину, гормонів, є гени, які кодують синтез глутатіон-S-трансферази (GST). GST – ферменти другої фази системи детоксикації, які захищають організм від ендогенного окисного стресу, а також екзогенних токсинів, каталізуючи кон'югацію сульфгідрильних груп відновленого глутатіону та знешкоджуючи різноманітні електрофільні сполуки, у тому числі, продукти окиснення ліпідів та ДНК. За даними низки досліджень, GST відповідальні за активність окиснювального стресу у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) та цукровий діабет типу 2, впливають на розвиток не алкогольної жирової хвороби печінки та алкогольного цирозу. Суперечливими є дані участі GST в ініціації канцерогенезу, пероксидазній активності щодо цитотоксичних метаболітів запальних реакцій у хворих на ревматоїдний артрит, ХОЗЛ.

Аналіз доступних джерел літератури свідчить про неоднотайність результатів щодо частоти розвитку гепатиту у хворих на ТБ, індукованого тривалим прийомом протитуберкульозних препаратів (АМБП) в асоціації з генотипами генів сімейства GST. Так, в популяції мешканців Західної Індії, хворих на активний туберкульоз, нульові генотипи генів GSTM1 та GSTT1 у поєднанні та окремо (0/0) є чинниками ризику появи гепатотоксичності за прийому АМБП

(ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду та етамбутолу); натомість, у мешканців Бразилії поява гепатиту на тлі прийому ізоніазиду не асоціювала із поліморфними локусами генів GST, однак, залежала від експресії гена N-ацетилтрансферази типу 2 (NAT2): повільні ацетилятори були єдиним чинником ризику появи гепатиту на тлі прийому АМБП (OR=3,59, 95% CI, 2,53-4,64, p=0,02); у жителів північної Індії теж не виявили асоціації GSTM1 "нульового" генотипу і частоти індукованої АМБП гепатотоксичності, як і в мешканців китайської популяції (n=4304) за поєднання GSTM1 та GSTT1 0/0 генотипів. Суперечливі результати досліджень засвідчують не тільки складну фармакогеноміку і фармакогенетику антимікробних препаратів, що використовують, у т.ч., у лікуванні туберкульозу, але і популяційну та етнічну залежність ефективності їх застосування з формуванням індукованого АМБП гепатиту.

Окрім того, на сьогоднішній день недостатньо даних щодо асоціації делеційного поліморфізму генів детоксикації та антиоксидантного захисту GSTM1 та GSTT1 із частотою поширеності вперше діагностованого чутливого, полірезистентного чи мультирезистентного туберкульозу легень. Потребують вивчення генетично-молекулярні предиктори появи супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи за різних варіантів резистентності МБТ у мешканців Буковини, прогнозу ефективності лікування за динамікою клінічних та рентгенологічних ознак, з метою оптимізації комплексного лікування хворих на ТБ із супутнім ураженням гепато-панкреато-біліарної системи.

Метою фрагменту дослідження було встановити поліморфізм генів ферменту біотрансформації ксенобіотиків глутатіон-S-трансферази класів M1 (GSTM1) і T1 (GSTT1) у хворих на туберкульоз легень залежно від спектру чутливості МБТ, супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи та ефективності лікування.

В основу клінічного дослідження покладено комплексне вивчення і спостереження за пацієнтами, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному та міському протитуберкульозних диспансерах, дослідження проведені упродовж 2-х річного періоду. У цілому, об'єктом дослідження стали 100 пацієнтів із діагнозом вперше діагностованого туберкульозу легень. Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб. Геномну ДНК виділяли з цільної венозної крові. Поліморфні ділянки GSTM1 та GSTM1 виділяли за допомогою мультикомплексної полімеразної ланцюгової реакції, згідно з протоколом для одномоментного аналізу поліморфізму за M. Arana et al (1996). Делеції гена відповідає відсутність відповідної смужки на електрофореграмі. Для статистичного аналізу даних використовували програму STATISTICA, версія 10.0.228.8 (StatSoft, Inc.). Різницю у розподілі частот генотипів та їх поєднань між групами розраховували за допомогою критерію  $\chi^2$ . Відмінності розглядали як достовірні при рівнях значимості  $p < 0,05$ . Про асоціацію генотипів зі схильністю до туберкульозу легень судили по величині відношення шансів (odds ratio, OR).

### Розділ 3.

#### Аналіз поліморфізму гена GSTM1 у хворих на туберкульоз залежно від варіанту резистентності МБТ, супутньої патології гепато-панкреато-білярної системи та ефективності протитуберкульозної терапії

Незважаючи на те, що активність ферменту глутатіон-S-трансферази класу М кодується п'ятьма генами GST класу М (M1-M5), доміантною причиною генетично зумовленої дизрегуляції антиоксидантної активності, є делеційний (нульовий) поліморфізм гена GSTM1. З огляду на вище зазначене, нами проведено аналіз частоти алелей і генотипів гену GSTM1 у хворих на ТБ легень з урахуванням варіанту резистентності МБТ, супутньої патології гепато-панкреато-білярної системи та ефективності протитуберкульозної терапії.

Результатами нашого дослідження встановлено відсутність 0-генотипу у 214 (73,29 %) випадків (n=107) з 292 виділених алелей, тоді як "мутантну" делецію (0-алель) спостерігали у 2,74 рази рідше – у 78 (26,71 %) випадків (n=39) ( $\chi^2=63,34$ ,  $p<0,001$ ) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

#### Розподіл делеційного поліморфізму гену глутатіон S-трансферази класу M1 (GSTM1)

Групи дослідження	Дослідна група, (n=96)	Контрольна група, (n=50)	$\chi^2$ p	Загалом, (n=146) (%)
Відсутність 0-генотипу, n (%)	75 (78,13)	32 (64,0)	$\chi^2=3,35$ $p=0,067$	107 (73,29)
0-генотип, n (%)	21 (21,87)	18 (36,0)	$\chi^2=3,67$ $p=0,052$	39 (26,71)
$\chi^2$ p	$\chi^2=60,75$ $p<0,001$	$\chi^2=7,84$ $p=0,005$	-	$\chi^2=63,34$ $p<0,001$

Аналіз наведених у табл. 3.1 результатів, засвідчив, що відносна частота зустрічання 0-генотипу та його відсутності серед хворих на ТБ і здорових вірогідно не відрізнялась ( $p > 0,05$ ). Слід зазначити, що в обох групах функціональний алель гена GSTM1 виявляли достовірно частіше: у 3,57 рази у дослідній групі ( $\chi^2 = 60,75$   $p < 0,001$ ) і у 1,78 рази – у групі контролю ( $\chi^2 = 7,84$   $p = 0,005$ ). Отриманий розподіл по групах спостереження, у цілому, віддзеркалював загальний у обстеженій популяції, де теж достовірно переважали особи із диким 1 алелем (у 2,74 рази,  $p = 0,005$ ) над такими із не функціональним 0-генотипом ( $p < 0,001$ ).

Расовий і популяційний аналіз нульового поліморфізму гена GSTM1 засвідчив, що частота гомозиготного нульового генотипу вище означеного гена серед обстежених нами хворих на ТБ була меншою, ніж у населення європеїдної ( $P_D = 0,42-0,60$  проти  $P_D = 0,22$ ,  $p < 0,05$ ) та азійської рас ( $P_D = 0,42-0,54$ ,  $p < 0,05$ ), вагомо не відрізняючись від відповідного показника екваторіальної раси ( $P_D = 0,16-0,36$ ,  $p < 0,05$ ). Частота нульового генотипу у групі контролю обстежених пацієнтів не відрізнялась вірогідно від показника для європеїдів ( $p > 0,05$ ). Окрім того, частота GSTM1 0/0-генотипу у обстеженій нами дослідній ( $P_D = 0,22$ ) і контрольній групах ( $P_D = 0,36$ ) відповідала усередненому показнику в українській (південно-східній і центральній Україні) та окремих східноєвропейських популяціях ( $P_D = 0,15-30$ ).

Алельний розподіл за поліморфним варіантом гена GSTM1 серед хворих на ТБ та практично здорових відповідає загалом очікуваній популяційній рівновазі *Hardy-Weinberg* (табл. 3.2). У кількісному відношенні домінує алель із відсутністю 0-генотипу ( $P_1 = 54,0\%$ ), при цьому відносна частота алелей вірогідно не відрізняється. Установили статистично значимий дефіцит гетерозиготності у групі контролю ( $F = 0,28$ ,  $p = 0,033$ ), що загалом не розповсюджується на всю вибірку ( $F = 0,24$ ,  $p > 0,05$ ) і засвідчує нормальний популяційний розподіл.



Таблиця 3.2

**Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена глутатіон S-трансферази класу M1 (GSTM1)**

Групи	Генотипи, алелі, n (%)		P <sub>D</sub>	P <sub>1</sub>	H <sub>0</sub>	H <sub>E</sub>	F	$\chi^2$	P
	DD	1 алель							
Дослідна група, n=96	21 (21,87)	75 (78,13)	0,4	0,59	0,38	0,48	0,20	2,33	>0,05
Контрольна група, n=50	18 (36,0)	32 (64,0)	0,5	0,46	0,36	0,50	0,28	4,56	0,033
Всього, n=146	39 (26,71)	107 (73,29)	0,4	0,54	0,38	0,50	0,24	3,27	>0,05

Примітки:

1. p<sub>1</sub> – відносна частота I алеля;
2. P<sub>D</sub> – відносна частота делеційного алеля D;
3. H<sub>0</sub> – фактична гетерозиготність;
4. H<sub>E</sub> – очікувана гетерозиготність;
5. F – коефіцієнт інбридингу;
6.  $\chi^2_p$  – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю.

Частота 00-генотипу гена GSTM1 у хворих на ТБ легень залежно від його виду наведена в таблиці 3.3. Установили вірогідно частішу наявність функціонального алеля, ніж його відсутність, у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) – у 4,75 рази; та у таких із полірезистентним туберкульозом (ПРТБ) – у 4 рази; (p<0,001, в обох випадках), відповідно, без вагомої різниці за частотою у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (МРТБ) (p=0,056). Необхідно зауважити, що серед носіїв дикого функціонального алеля дослідної групи переважали пацієнти із ВДТБ над такими із МРТБ і ПРТБ, відповідно, у 2,92 ( $\chi^2=18,57$ , p<0,001) і 1,58 ( $\chi^2=5,39$ , p=0,02) рази. При цьому осіб із ПРТБ та відсутністю мутації гена GSTM1 зустрічали

відносно частіше, ніж таких осіб із МРТБ: 32,0 % проти 17,33 % ( $\chi^2=4,34$ ,  $p=0,037$ ) відповідно. Вірогідних відмінностей у частоті зустрічання певних видів туберкульозу легень (ВДТБ, МРТБ, ПРТБ) серед гомозиготних носіїв делеційного генотипу гена GSTM1 не встановили.

Таблиця 3.3

**Частота нульового генотипу гена GSTM1 у хворих на туберкульоз легень залежно від спектру резистентності**

Групи дослідження		Відсутність 0-генотипу, n=75 (%)	0-генотип, n=21 (%)	ВШ [95% ДІ]	$\chi^2$ p
Вперше діагностований чутливий туберкульоз легень, n=46 (%)		38 (82,61)	8 (17,39)	22,56 [7,67-66,3]	$\chi^2=39,13$ $p<0,001$
Полірезистентний туберкульоз легень, n=30 (%)		24 (80,0)	6 (20,0)	16,0 [4,51-56,7]	$\chi^2=21,60$ $p<0,001$
Мультирезистентний туберкульоз легень, n=20 (%)		13 (75,0)	7 (35,0)	3,45 [0,94-12,6]	$\chi^2=3,60$ $p=0,056$
$\chi^2$ p	ВДТБ-МРТБ	$\chi^2=18,57$ $p<0,001$	$\chi^2<1,0$ $p>0,05$	-	-
	ВДТБ-ПРТБ	$\chi^2=5,39$ $p=0,02$	$\chi^2<1,0$ $p>0,05$		
	МРТБ-ПРТБ	$\chi^2=4,34$ $p=0,037$	$\chi^2<1,0$ $p>0,05$		
Контроль, n=50 (%)		32 (64,0)	18 (36,0)	3,16 [1,40-7,15]	$\chi^2=7,84$ $p=0,005$

Примітки:

1. ВШ – відношення шансів;
2. ДІ – довірчий інтервал;
3. p – вірогідність різниці показників.

Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена GSTM1 з урахуванням діагностованого варіанту резистентності МБТ (табл. 3.4) засвідчив нормальний алельний розподіл, що відповідало шкалі популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* ( $p>0,05$ ). У кількісному

відношенні домінуючим алелем дослідної групи незалежно від типу туберкульозного процесу, є функціональний 1-варіант (75,0-82,61% проти 17,39-35,0%).

Таблиця 3.4

**Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена глутатіон-S-трансферази класу M1 (GSTM1) залежно від варіанту резистентності МБТ**

Групи	Генотипи, алелі, n (%)		P <sub>D</sub>	P <sub>1</sub>	H <sub>0</sub>	H <sub>E</sub>	F	$\chi^2$	P
	DD	1 алель							
ВДТБ, n=46 (%)	8 (17,39)	38 (82,61)	0,39	0,61	0,43	0,48	0,09	1,32	>0,05
ПРТБ, n=30 (%)	6 (20,0)	24 (80,0)	0,37	0,63	0,33	0,46	0,28	2,23	>0,05
МРТБ, n=20 (%)	7 (35,0)	13 (75,0)	0,53	0,48	0,35	0,50	0,30	2,36	>0,05
Всього дослід, n=96	21 (21,87)	75 (78,13)	0,41	0,59	0,38	0,48	0,20	2,33	>0,05

Примітки:

1.  $p_1$  – відносна частота I алеля;
2.  $p_D$  – відносна частота делеційного алеля D;
3.  $H_0$  – фактична гетерозиготність;
4.  $H_E$  – очікувана гетерозиготність;
5. F – коефіцієнт інбридингу.
6.  $\chi^2_p$  – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю.

Частота зустрічання супутньої патології у хворих на ТБ легень з урахуванням наявності / відсутності 0-генотипу гена GSTM1 наведена в таблиці 3.5. Серед пацієнтів із наявним функціональним алелем вірогідно частіше діагностували хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ), аніж хронічний гепатит (ХГ) і панкреатит (ХП) (у 2,06 рази; ( $\chi^2=8,76$ ,  $p=0,003$ ) та поєднання ко-, чи мультиморбідних станів (2-х, чи 3-х і більше патологій) - у 3,3 рази ( $\chi^2=17,25$ ,  $p<0,001$ ), відповідно. Натомість серед власників мутантного делеційного генотипу достовірно превалювали мультиморбідні тяжкі хворі (у 1,8-3 рази; ( $\chi^2=4,20$ ,  $p=0,04$ )). При цьому, незалежно від виду наявної супутньої патології

ХНХ, ХГ, чи ХП домінував функціональний алель (у 3,2-8,25 рази; ( $\chi^2=11,52-45,46$ ;  $p<0,001$ )). У пацієнтів за мультиморбідності частоту 1-, чи 0-генотипів реєстрували на паритетній основі: 52,63 % проти 47,37 % (ВШ=1,23, 95 % ДІ=0,35-4,41,  $p>0,05$ ) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Частота нульового генотипу гена GSTM1 у хворих на туберкульоз легень залежно від супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи**

Супутня патологія		Відсутність 0-генотипу, n=75 (%)	0-генотип, n=21 (%)	ВШ [95% ДІ]	$\chi^2$ p
Хронічний гепатит, n=21 (%)		16 (76,19)	5 (23,81)	10,24 [2,47-42,4]	$\chi^2=11,52$ $p<0,001$
Хронічний панкреатит, n=19 (%)		16 (84,21)	3 (15,79)	28,4 [4,97-62,7]	$\chi^2=17,79$ $p<0,001$
Хронічний некалькульозний холецистит, n=37 (%)		33 (89,19)	4 (10,81)	68,06 [15,7-195,3]	$\chi^2=45,46$ $p<0,001$
Поєднання 2-х, чи 3-х супутніх патологій, n=19 (%)		10 (52,63)	9 (47,37)	1,23 [0,35-4,41]	$\chi^2<1,0$ $p>0,05$
$\chi^2$ p	ХГ-ХП	–	$\chi^2<1,0$ $p>0,05$	–	–
	ХНХ-ХГ	$\chi^2=8,76$ $p=0,003$	$\chi^2<1,0$ $p>0,05$		
	ХНХ-ХП	$\chi^2=8,76$ $p=0,003$	$\chi^2<1,0$ $p>0,05$		
	ПП-ХГ	$\chi^2=1,67$ $p>0,05$	$\chi^2=1,71$ $p>0,05$		
	ПП-ХП	$\chi^2=1,67$ $p>0,05$	$\chi^2=4,20$ $p=0,04$		
	ПП-ХНХ	$\chi^2=17,25$ $p<0,001$	$\chi^2=2,79$ $p>0,05$		
Контроль, n=50 (%)		32 (64,0)	18 (36,0)	3,16 [1,40-7,15]	$\chi^2=7,84$ $p=0,005$

Примітки: ВШ – відношення шансів;

1. ДІ – довірчий інтервал;
2. p – вірогідність різниць показників;
3. ХГ – хронічний гепатит;
4. ХП – хронічний панкреатит;
5. ХНХ – хронічний некалькульозний холецистит;
6. ПП – поєднання супутніх патологій.

Алельний розподіл за поліморфним варіантом гена GSTM1 з урахуванням супутньої патології у хворих на ТБ легень (табл. 3.6) засвідчив дефіцит гетерозиготності за коефіцієнтом інбридингу у мультиморбідних пацієнтів ( $F=0,45$ ,  $p=0,001$ ), що перекривалось нормальним алельним розподілом у решти хворих, незалежно від виду супутньої патології зі збереженням, у цілому, популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* у вибірці.

Таблиця 3.6

**Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена глутатіон-S-трансферази класу M1 (GSTM1) залежно від супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи**

Групи	Генотипи, алелі, n (%)		P <sub>D</sub>	P <sub>1</sub>	H <sub>0</sub>	H <sub>E</sub>	F	$\chi^2$	P
	DD	1 <sub>алель</sub>							
ХГ, n=21 (%)	5 (23,81)	16 (76,19)	0,43	0,57	0,38	0,49	0,22	2,01	>0,05
ХП, n=19 (%)	3 (15,79)	16 (84,21)	0,37	0,63	0,42	0,47	0,10	<1,0	>0,05
ХНХ, n=37 (%)	4 (10,81)	33 (89,19)	0,32	0,68	0,43	0,44	0,01	<1,0	>0,05
ПП, n=19 (%)	9 (47,37)	10 (52,63)	0,61	0,39	0,26	0,48	0,45	11,38	,001
Всього дослід, n=96	21 (21,87)	75 (78,13)	0,41	0,59	0,38	0,48	0,20	2,33	0,05

**Примітки:**

1. ХГ – хронічний гепатит; ХП – хронічний панкреатит; ХНХ – хронічний некалькульозний холецистит; ПП – поєднання супутніх патологій;
2. P<sub>1</sub> – відносна частота I алеля; P<sub>D</sub> – відносна частота делеційного алеля D;
3. H<sub>0</sub> – фактична гетерозиготність;
4. H<sub>E</sub> – очікувана гетерозиготність;
5. F – коефіцієнт інбридингу;
6.  $\chi^2$ p – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю.

Асоціація нульового генотипу гена GSTM1 у хворих на ТБ легень з динамікою рентгенологічних змін на кінець інтенсивної фази хіміотерапії наведена в таблиці 3.7. Відсутність суттєвої рентгенологічної динаміки на тлі протитуберкульозної терапії у хворих на ТБ легень асоціює з більшою частотою делеційного генотипу в обстежених (у 2 рази;  $\chi^2=4,0$ ;

$p=0,045$ )). Натомість, серед пацієнтів із хорошим ефектом лікування, що проявлялося позитивною динамікою рентгенологічної картини за рахунок часткового розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у легенях, чи/або загоєння порожнини розпаду, навпаки, превалювали особи із функціональним алелем гена GSTM1, відповідно, у 8 і 8,67 рази ( $p<0,001$ ). Установлено, що серед хворих із повним розсмоктуванням вогнищево-інфільтративних змін у легенях на фоні стандартної хіміотерапії були виключно особи із відсутністю несприятливої гомозиготної делеції. Отже, відсутність 0-генотипу у картованій ділянці гена GSTM1 асоціює із хорошою позитивною рентгенологічною динамікою під впливом лікування (часткова, чи повна елімінація вогнищево-інфільтративних змін та загоєння порожнини розпаду) – у 1,67-5,33 рази ( $p\leq 0,003-0,001$ ), а наявність 0-генотипу характеризується частішим зустрічанням осіб, котрі не відповідали достатньо на лікування АМБП (за даними рентгенологічного дослідження), відповідно, у 3 і 4 рази, ( $p<0,001$ ), чи навіть давали картину негативної Ro-динаміки ( $n=3$ ): 66,67 % проти 33,33 % у власників функціонального алеля.

Таблиця 3.7

**Асоціація нульового генотипу гена GSTM1 у хворих на туберкульоз легень із рентгенологічними змінами під впливом лікування**

Динаміка рентгенологічних змін під впливом лікування	Відсутність 0-генотипу, $n=75$ (%)	0-генотип, $n=21$ (%)	ВШ [95% ДІ]	$\chi^2$ p
Без динаміки, $n=18$ (%)	6 (33,33)	12 (66,67)	4,0 [1,0-15,99]	$\chi^2=4,0$ $p=0,045$
Негативна динаміка, $n=3$ (%)	1 (33,33)	2 (66,67)	-	-
Часткове розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, $n=36$ (%)	32 (88,89) $\chi^2=17,76$ $p_{БД}<0,001$	4 (11,11) $\chi^2=15,20$ $p_{БД}<0,001$	64,0 [14,7-178,3]	$\chi^2=43,5$ 6 $p<0,001$
Повне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, $n=10$ (%)	10 (100,0) $p_{БД}=0,003$	0	-	-

Загоєння порожнин розпаду, n=29 (%)	26 (89,66) $\chi^2=16,21$ рБД<0,001	3 (10,34) $\chi^2=13,73$ рБД<0,001	75,11 [13,6- 207,1]	$\chi^2=36,4$ 8 р<0,001
Контроль, n=50 (%)	32 (64,0)	18 (36,0)	3,16 [1,40- 7,15]	$\chi^2=7,84$ р=0,005

Примітки:

1. ВШ – відношення шансів;
2. ДІ – довірчий інтервал;
3. р – вірогідність різниць показників;
4. БД – без динаміки.

Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена GSTM1 з урахуванням ефективності лікування хворих на туберкульоз легень за даними Ro-динаміки (див. табл. 3.8) засвідчив вірогідний дефіцит гетерозиготності в осіб без вагомих Ro-змін ( $F=0,55$ ,  $p=0,008$ ), із її надлишком у пацієнтів із Ro-картиною повного розсмоктування вогнищево-інфільтративних вогнищ ( $F=-0,33$ ,  $p=0,012$ ), що загалом нівелювалось нормальним алельним розподілом у решти хворих і зберігало алельну рівновагу *Hardy-Weinberg* в обстеженій популяції.

Таблиця 3.8

**Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена глутатіон S-трансферази класу M1 (GSTM1) залежно від рентгенологічних змін під впливом лікування**

Групи	Генотипи, алелі, n (%)		P <sub>D</sub>	P <sub>1</sub>	H <sub>O</sub>	H <sub>E</sub>	F	$\chi^2$
	DD	1 алель						
Без д-ки, n=18 (%)	12 (66,67)	6 (33,33)	0,75	0,25	0,17	0,37	0,55	6,95
Негат. д-ка, n=3 (%)	2 (66,67)	1 (33,33)	0,83	0,17	0,33	0,27	-0,20	<1,0
Частк. розсмокт. вогн.-інфільт. змін, n=36 (%)	4 (11,11)	32 (88,89)	0,33	0,67	0,44	0,44	0	-
Повне розсмокт. вогн.-інфільт. змін, n=10 (%)	0	10 (100,0)	0,25	0,75	0,50	0,38	-0,33	6,54
Заг. порож. розпаду, n=29 (%)	3 (10,34)	26 (89,66)	0,31	0,69	0,41	0,43	0,03	<1,0
Всього дослід, n=96	21 (21,87)	75 (78,13)	0,41	0,59	0,38	0,48	0,20	2,33

Контроль, n=50	18 (36,0)	32 (64,0)	0,54	0,46	0,36	0,50	0,28	4,56
----------------	--------------	--------------	------	------	------	------	------	------

Примітки:

1.  $P_1$  – відносна частота I алеля;
2.  $P_D$  – відносна частота делеційного алеля D.
3.  $H_0$  – фактична гетерозиготність;
4.  $F$  – коефіцієнт інбридингу.
5.  $\chi^2 p$  – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю.

Ефективність лікування хворих на ТБ легень за основним епідеміологічним показником, припиненням бактеріовиділення, з урахуванням алельного стану гена GSTM1 наведено в таблиці 3.9. Відсутність делеції у ділянці хромосоми 1p13.3 аналізованого гена протяжністю 10 000 п.н. асоціює із частішим припиненням бактеріовиділення: на 60 дозі у 25 разів ( $p < 0,001$ ), а у домінуючій кількості пацієнтів ( $n=46$ ) – на 90 дозі для ВДТБ та ПРТБ, та 120 дозі для МРТБ у 4,75 рази ( $p < 0,001$ ). Частота припинення бактеріовиділення на 120 дозі при лікуванні ВДТБ і ПРТБ, або 240 дозі для МРТБ не залежала від наявної / відсутньої делеції в картованій ділянці хромосоми гена GSTM1: 9 (60,0 %) проти 6 (40,0 %) ( $\chi^2=1,20$ ,  $p > 0,05$ ). Однак, неефективне лікування хворих на туберкульоз легень асоціювало з більшою частотою 0-генотипу: 6 (66,67 %) проти 3 (33,33 %) ( $p=0,003$ ) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

### Ефективність лікування хворих на туберкульоз легень залежно від нульового генотипу гена GSTM1

Припинення бактеріовиділення під впливом лікування	Відсутність 0-генотипу, n=75 (%)	0-генотип, n=21 (%)	ВШ [95% ДІ]	$\chi^2 p$
Припинення бактеріовиділення на 60 дозі (+++), n=26 (%)	25 (96,15)	1 (3,85)	-	$\chi^2=44,31$ $p < 0,001$
Припинення бактеріовиділення на 90 (для ВДТБ, ПРТБ) / 120	38 (82,61)	8 (17,39)	22,6 [7,68-66,3]	$\chi^2=39,$



(МРТБ) дозі (++) , n=46 (%)				13 p<0,00 1
Припинення бактеріовиділення на 120 (для ВДТБ, ПРТБ) / 240 (МРТБ) дозі (+), n=15 (%)	9 (60,0)	6 (40,0)	2,25 [0,52-9,70]	$\chi^2=1,2$ 0 p>0,05
Неефективне лікування (-), n=9 (%)	3 (33,33)	6 (66,67)	0,10 [0,02-0,46]	p=0,00 3

Примітка:

1. ВШ – відношення шансів;
2. ДІ – довірчий інтервал;
3. p – вірогідність різниць показників.

Делеційний поліморфізм гена GSTM1, як чинник ризику появи певного варіанту резистентності туберкульозу легень в обстеженій популяції та супутньої патології Г-П-Б системи у даних пацієнтів оцінювали за допомогою методів епідеміологічної статистики із аналізом показників підвищення / зменшення абсолютного (ARI/ARR) та відносного (RRI / RRR) ризиків, показників відносного ризику (ReIR), відношення шансів (OR) та ризиків (RR) із визначенням довірчих інтервалів (95 % CI) (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Відсутність / наявність делеційного генотипу гена глутатіон S-трансферази класу M1 (GSTM1), як чинник ризику появи туберкульозу легень в обстеженій популяції та супутньої патології Г-П-Б системи у хворих на ТБ легень**

№ n/n	Потенційний фактор ризик	Відсутність 0-генотипу							0-генотип						
		ARI/ ARR	RRI/ RRR	RelR	RR	OR	95%CI RR/95% CI OR	$\chi^2$ P	ARI/ ARR	RRI/ RRR	RelR	RR	OR	95%CI RR/95% CI OR	$\chi^2$ P
1	ВДТБ	-0,19	-0,29	1,29	1,29	2,67	1,0-1,65/ 1,03-6,95	$\chi^2=4,72$ p=0,033	0,19	0,52	0,48	0,48	0,37	0,23-1,0/ 0,14-0,97	$\chi^2=4,20$ p=0,04
2	МРТБ	-0,01	-0,02	1,02	1,02	1,04	0,69-1,49/ 0,35-3,09	$\chi^2<1,0$ p>0,05	0,01	0,03	0,97	0,97	0,96	0,48-1,96/ 0,32-2,83	$\chi^2<1,0$ p>0,05
3	ПРТБ	-0,16	-0,25	1,25	1,25	2,25	0,95-1,64/ 0,78-6,53	$\chi^2=2,89$ p>0,05	0,16	0,44	0,55	0,56	0,44	0,25-1,24/ 0,15-1,29	$\chi^2=2,29$ p>0,05
4	Хронічний гепатит	-0,12	-0,19	1,19	1,19	1,80	0,87-1,63/ 0,56-5,73	$\chi^2=1,02$ p>0,05	0,12	0,34	0,66	0,66	0,55	0,28-1,55/ 0,17-1,77	$\chi^2=1,0$ p>0,05
5	Хронічний панкреатит	-0,20	-0,32	1,32	1,32	3,0	0,99-1,75/ 0,77-11,7	$\chi^2=1,79$ p>0,05	0,20	0,56	0,44	4,44	0,33	0,15-1,32/ 0,08-1,30	$\chi^2=2,66$ p>0,05
6	Хронічний холецистит	-0,25	-0,39	1,39	1,39	4,64	1,10-1,76/ 1,41-15,2	$\chi^2=5,87$ p=0,015	0,25	0,70	0,30	0,30	0,22	0,11-0,81/ 0,07-0,71	$\chi^2=7,14$ p=0,007
7	Поєднання 2- х, чи 3-х супутніх патологій	0,11	0,18	0,82	0,82	0,63	0,51-1,32/ 0,21-1,82	$\chi^2<1,0$ p>0,05	-0,11	-0,32	1,32	1,32	1,60	0,72-2,40/ 0,55-4,66	$\chi^2<1,0$ p>0,05

Примітки:

1. ARI (absoluteriskincrease) / ARR (absoluteriskreduction) – підвищення / зменшення абсолютного ризику;
2. RRI (relativeriskincrease) / RRR (relativeriskreduction) – підвищення / зменшення відносного ризику;
3. RelR (relativerisk) – відносний ризик;
4. RR (RiskRatio) – відношення ризиків;
5. OR (OddsRatio) – відношення шансів;
6. 95%CI RR,OR (confidenceinterval) – довірчі інтервали відношення ризиків (RR), шансів (OR);
7. ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз легень; МРТБ – мультирезистентний туберкульоз легень; ПРТБ – полірезистентний туберкульоз легень.

Відсутність делеційного генотипу у поліморфній ділянці гена GSTM1 асоціює зі збільшенням ризику розвитку ВДТБ та супутнього ХНХ у 1,29 і 1,39 рази [OR=2,67, 95%CI=1,03-6,95, p=0,033 і OR=4,64, 95%CI=1,41-15,2, p=0,015]. Наявність 0-генотипу у хворих на ТБ легень асоціює з найнижчою ймовірністю розвитку ВДТБ і супутнього ХНХ [OR=0,37, 95%CI=0,14-0,97, p=0,04 і OR=0,22, 95%CI=0,07-0,71, p=0,007 відповідно].

Присутність гомозиготної делеції функціональної зони гена GSTM1 збільшує ризик низької ефективності лікування хворих на ТБ легень (за відсутності Ro-динаміки, чи негативної Ro-динаміки) у 1,85 рази [OR=3,55, p=0,035] та найнижчих шансів на часткове [OR=0,22, p=0,018] і повне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін легень, чи загоєння порожнини розпаду після проведеної терапії [OR=0,15, p=0,004] (табл. 3.11). За відсутності мутації гена GSTM1 навпаки – вірогідно зростає ймовірність позитивної Ro-динаміки із розсмоктуванням (повним / частковим) вогнищево-інфільтративних змін, чи загоєнням порожнини розпаду в 1,39 і 1,44 рази [OR=4,50, p=0,009 і OR=6,75, p=0,002, відповідно] за низьких шансів на негативну Ro-динаміку на лікування [OR=0,28, p=0,018]. Окрім того, є високі шанси добитись припинення бактеріовиділення вже на 60 дозі за відсутньої мутації – 14,06 [95%CI=1,76-65,6, p=0,005], тоді як наявність 0-генотипу гена GSTM1 у хворих на ТБ легень робить шанси на припинення бактеріовиділення на 60, 90 (для ВДТБ, ПРТБ), чи 120 (для МРТБ) дозах найнижчими в обстеженій популяції [OR=0,07, p=0,002 і OR=0,37, p=0,04].

Узагальнюючи поданий у даному підрозділі матеріал слід зазначити, що:

- серед хворих на туберкульоз легень мешканців Буковини делеційна мутація гена GSTM1 виявляється у кожного п'ятого (21,87 % випадків), без вірогідної різниці відносної частоти за варіантом

резистентності МБТ (ВДТБ, ПРТБ чи МРТБ): 17,39 %, 35,0 % і 20,0 % відповідно,  $p > 0,05$ ), асоціює із тяжчим клінічним перебігом, більшою частотою мульти- та поліморбідної патології гепато-панкреато-біліарної системи у 1,8-3,0 рази ( $\chi^2=4,20$ ,  $p=0,04$ ), гіршою рентгенологічною динамікою (відсутність Ro-динаміки у 66,67% пацієнтів) та невисокою ефективністю лікування на 60 й дозі лікування (у 66,67 % носіїв 0-генотипу).

- за характером алельного розподілу гена GSTM1 переважає сприятливий функціональний 1 алель (73,29 %) за нормального інбридингу серед хворих ( $F=0,20$ ,  $p > 0,05$ ) та дефіциті гетерозиготності у здорових ( $F=0,28$   $p=0,033$ ), що загалом формує нормальний популяційний розподіл.

- наявність делеції функціональної зони поліморфної ділянки гена GSTM1 збільшує ризик низької ефективності лікування хворих на туберкульоз легень (за відсутності Ro-динаміки, чи негативної Ro-динаміки) у 1,85 рази [OR=3,55,  $p=0,035$ ] та найнижчих шансів на часткове [OR=0,22,  $p=0,018$ ] і повне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін в легенях, чи загоєння порожнини розпаду після проведеної терапії [OR=0,15,  $p=0,004$ ], супроводжувався низькою ймовірністю припинення бактеріовиділення на 60, 90 (для ВДТБ, ПРТБ), чи 120 (для МРТБ) дозах [OR=0,07,  $p=0,002$  і OR=0,37,  $p=0,04$ ]; 0-генотип гена GSTM1 є протективним щодо появи ВДТБ і супутнього ХНХ [OR=0,37,  $p=0,04$  і OR=0,22,  $p=0,007$ ]. Відсутність мутації гена GSTM1 навпаки є чинником ризику ВДТБ [OR=2,67,  $p=0,033$ ] і появи супутнього ХНХ у хворих на туберкульоз [OR=4,64,  $p=0,015$ ], однак при цьому підвищує шанси на позитивну Ro-динаміку під впливом лікування із розсмоктуванням (повним / частковим) вогнищево-інфільтративних змін, чи загоєнням порожнини розпаду (у 1,39 і 1,44 рази [OR=4,50,  $p=0,009$  і OR=6,75,  $p=0,002$ , відповідно]), підвищує ймовірність

припинення бактеріовиділення вже на 60 дозі у 1,5 рази [OR=14,06, p=0,005].

## Розділ 4.

### Нульовий поліморфізм гена GSTT1 у хворих на туберкульоз легень

На даний час відомо вісім класів розчинних цитоплазматичних ізоформ ферменту GST:  $\alpha$ -,  $\zeta$ -,  $\theta$ -,  $\kappa$ -,  $\mu$ -,  $\pi$ -,  $\sigma$ -, і  $\omega$ -, які належать до цитозольної, мітохондріальної і мікросомальної фракцій. З активністю II фази детоксикації асоціює ген  $\theta$ (тета)-1 GST (GSTT1), котрий експресується на хромосомі 22q11.23 і кодує амінокислотну послідовність відповідного ферменту тета, бере участь в "очищенні" організму від ксенобіотиків. Клас тета (T) GSTs включає ферменти GSTT1 і GSTT2, з яких функціонально важливим є GSTT1. Ген GSTT1 (22q11.2) займає близько 8000 п.н. і складається з 5 екзонів і 4 інтронів.

У випадку делеції функціональної зони гена GSTT1, за даними ряду досліджень, фермент тета-1 глутатіон-S-трансфераза не утворюється, із-за чого здатність організму звільнитись від "шкідливих" сполук значно зменшується, що підвищує ризик розвитку хронічних захворювань печінки, недостатньої активності дезінтоксикаційних систем (низької активності кон'югації сульфгідрильних груп), різних форм раку, неплідності у чоловіків, ішемічної хвороби серця, невиношування вагітності, спричинює дисфункцію внутрішньоклітинної системи протиоксидантного захисту у пацієнтів із гострою та хронічною печінковою недостатністю за вірусного гепатиту В, тощо.

Оскільки генетично детерміновані зміни продукції ферменту GSTT1 можуть викликати дисрегуляцію детоксикаційних процесів, нами проведено визначення частот 1 алеля і DD-генотипу гена GSTT1 (таблиця 4.1) та можливих гаплотипів генів GSTM1 і GSTT1 у хворих на туберкульоз легень.

Відсутність делеції у картованій ділянці гена GSTT1 (rs17856199) спостерігали у 127 (86,99 %) випадків зі 292 виділених алелей (n=146). Гомозиготний варіант делеції 0/0 загалом виявляли у 6,68 разів рідше, ніж функціональний алель – у 19 осіб (13,01 %) ( $p < 0,001$ ). Аналогічну частотну тенденцію розподілу спостерігали як у дослідній, так і у контрольній групах (табл. 4.1), де вірогідно превалював функціональний алель, над мутантним генотипом: 83 (86,46 %) проти 13 (13,54 %) у дослідній групі ( $\chi^2=99,19$ ,  $p < 0,001$ ) та 44 (88,0 %) проти 6 (12,0 %) ( $\chi^2=57,76$ ,  $p < 0,001$ ) у контролі, відповідно. Відносна частота відсутності, чи наявності делеції між хворими на туберкульоз легень та здоровими вірогідно не відрізнялась.

Таблиця 4.1

**Розподіл делеційного поліморфізму гена глутатіон S-трансферази класу T1 (GSTT1) в обстежених групах**

Групи дослідження	Дослідна група, n=96	Контрольна група, n=50	$\chi^2$ p	Загалом, n=146 (%)
Відсутність 0-генотипу, n (%)	83 (86,46)	44 (88,0)	$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$	127 (86,99)
0-генотип, n (%)	13 (13,54)	6 (12,0)	$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$	19 (13,01)
$\chi^2$ p	$\chi^2=99,19$ $p < 0,001$	$\chi^2=57,76$ $p < 0,001$	-	$p < 0,001$

Частота зустрічання несприятливого 0/0 генотипу гена GSTT1 у наших дослідженнях (у хворих на туберкульоз 13,54 %, у контролі – 12,0 %) відповідала такій у середньому у європеїдів ( $P_{DD}=0,13-0,23$ ,  $p>0,05$ ), будучи вірогідно меншою, ніж у представників екваторіальної ( $P_{DD}=0,25-0,29$ ,  $p<0,05$ ) і, особливо, монголоїдної рас ( $P_{DD}=0,35-0,52$ ,  $p<0,05$ ).

Розподіл генотипів серед обстежуваних загалом відповідав очікуваній популяційній рівновазі *Hardy-Weinberg* (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2

### Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена глутатіон S-трансферази класу T1 (GSTT1)

Групи	Генотипи, алелі, n (%)		$P_D$	$P_1$	$H_0$	$H_E$	F	$\chi^2$	P
	DD	1 <sub>алель</sub>							
Дослідна група, n=96	13 (13,54)	83 (86,46)	0,37	0,63	0,47	0,47	0,006	-	0,05
Контрольна група, n=50	6 (12,0)	44 (88,0)	0,38	0,62	0,52	0,47	-0,10	3,62	0,05
Всього, n=146	19 (13,01)	127 (86,99)	0,37	0,63	0,49	0,47	0,24	<1,0	0,05

Примітки:

1.  $P_1$  – відносна частота I алеля;
2.  $P_D$  – відносна частота делеційного алеля D.
3.  $H_0$  – фактична гетерозиготність;
4.  $H_E$  – очікувана гетерозиготність;
5. F – коефіцієнт інбридингу.
6.  $\chi^2_p$  – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю.

Частотний розподіл функціонального алелю та нульового генотипу гена GSTT1 з урахуванням варіанту резистентності МБТ наведено у таблиці 4.2. У хворих на ВДТБ та ПРТБ вірогідно

частіше у 14,3 і 6,5 разів ( $p < 0,001$ ) спостерігали відсутність 0-генотипу (наявний функціональний алель), ніж гомозиготну делецію. 1 алель виявляли відносно частіше у пацієнтів із ВДТБ і ПРТБ, ніж у таких із МРТБ у 3,07 ( $p < 0,001$ ) і 1,86 разів ( $p = 0,046$ ), із вагомим превалюванням осіб із ВДТБ над хворими із ПРТБ - у 1,65 разів ( $p = 0,012$ ). Стосовно носіїв DD-генотипу, то їх було більше серед пацієнтів із МРТБ, ніж серед таких із ВДТБ у 2 рази ( $p = 0,018$ ) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Частота нульового генотипу гена GSTT1 у хворих на туберкульоз легень залежно від варіанту резистентності МБТ**

Групи дослідження		Відсутність 0-генотипу, n=83 (%)	0-генотип, n=13 (%)	ВШ [95% ДІ]	$\chi^2$ p
Вперше діагностований чутливий туберкульоз легень, n=46 (%)		43 (93,48)	3 (6,52)	22,56 [7,67-66,3]	$\chi^2=39,13$ $p < 0,001$
Мультирезистентний туберкульоз легень, n=20 (%)		14 (70,0)	6 (30,0)	3,45 [0,94-12,6]	$\chi^2=3,60$ $p = 0,056$
Полірезистентний туберкульоз легень, n=30 (%)		26 (86,67)	4 (13,33)	16,0 [4,51-56,7]	$\chi^2=21,60$ $p < 0,001$
$\chi^2$ p	ВДТБ-МРТБ	$\chi^2=22,47$ $p < 0,001$	$p = 0,018$	-	-
	ВДТБ-ПРТБ	$\chi^2=6,35$ $p = 0,012$	$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$		
	МРТБ-ПРТБ	$\chi^2=3,99$ $p = 0,046$	$p > 0,05$		
Контроль, n=50 (%)		44 (88,0)	6 (12,0)	53,78 [16,09-179,7]	$\chi^2=57,76$ $p < 0,001$

Примітки:

1. ВШ – відношення шансів;
2. ДІ – довірчий інтервал;



3.  $p$  – вірогідність різниць показників.

Аналіз гетерозиготності засвідчив нормальний алельний розподіл поліморфізму аналізованого гена GSTT1 (rs17856199) незалежно від варіанту резистентності МБТ, без відхилень від шкали популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* (табл. 4.2.4). У кількісному відношенні у хворих на ВДТБ і ПРТБ та загалом у дослідній групі домінував функціональний 1-алель.

Таблиця 4.4

**Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена  
глутатіон-S-трансферази класу Т1 (GSTT1) залежно від  
варіанту резистентності МБТ**

Групи	Генотипи, алелі, n (%)		$P_D$	$P_1$	$H_0$	$H_E$	F	$\chi^2$	P
	DD	1 алель							
ВДТБ, n=46 (%)	3 (6,52)	43 (93,48)	0,33	0,67	0,52	0,44	-0,19	2,87	>0,05
МРТБ, n=20 (%)	6 (30,0)	14 (70,0)	0,53	0,47	0,35	0,50	0,30	2,12	>0,05
ПРТБ, n=30 (%)	4 (13,33)	26 (86,67)	0,37	0,63	0,47	0,46	0,005	<1,0	>0,05
Всього дослід, n=96	13 (13,54)	83 (86,46)	0,37	0,63	0,47	0,47	0,006	-	>0,05

Примітки:

1.  $P_1$  – відносна частота I алеля;
2.  $P_D$  – відносна частота делеційного алеля D.
3.  $H_0$  – фактична гетерозиготність;
4.  $H_E$  – очікувана гетерозиготність;
5. F – коефіцієнт інбридингу;
6.  $\chi^2_p$  – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю.

Супутня патологія у хворих на туберкульоз легень з урахуванням наявності / відсутності делеції функціональної зони гена GSTT1 наведена в таблиці 3.16. Серед пацієнтів із наявним 1 алелем вірогідно частіше супутнім є ХНХ, аніж ХГ у 2,2 рази ( $\chi^2=9,50$ ,  $p=0,002$ ), ХП – у 1,83 ( $\chi^2=6,37$ ,  $p=0,012$ ), чи поєднання 2-х, 3-х патологій одночасно – у 1,94 рази ( $\chi^2=7,33$ ,  $p=0,007$ ). Тоді, як серед носіїв мутантного генотипу гена GSTT1 частіше наявним є ХГ, чи ХНХ - у 3,33 рази, ніж ХП, чи полі/мультиморбідні стани ( $\chi^2=7,54$ ,  $p=0,006$ ). Незалежно від виду супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи домінував функціональний алель - у 2,5-18 разів ( $p \leq 0,005-0,001$ ) відповідно (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Частота нульового генотипу гена GSTT1 у хворих на туберкульоз легень залежно від супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи**

Супутня патологія		Відсутність 0-генотипу, n=83 (%)	0-генотип, n=13 (%)	ВШ [95% ДІ]	$\chi^2$ p
Хронічний гепатит, n=21 (%)		15 (71,43)	6 (28,57)	6,25 [1,64-23,84]	$\chi^2=7,71$ $p=0,005$
Хронічний панкреатит, n=19 (%)		18 (94,74)	1 (5,26)	-	-
Хронічний некалькульозний холецистит, n=37 (%)		33 (89,19)	4 (10,81)	68,06 [15,7-195,3]	$\chi^2=45,4$ 6 $p<0,001$
Поєднання 2-х, чи 3-х супутніх патологій, n=19 (%)		17 (89,47)	2 (10,53)	72,25 [9,10-373,8]	$\chi^2=23,6$ 8 $p<0,001$
$\chi^2$ p	ХГ-ХП	$p>0,05$	-	-	-
	ХНХ-ХГ	$\chi^2=9,50$ $p=0,002$	$p>0,05$		
	ХНХ-ХП	$\chi^2=6,37$ $p=0,012$	-		
	ПП-ХГ	$p>0,05$	$p>0,05$		
	ПП-ХП	$p>0,05$	-		
	ПП-ХНХ	$\chi^2=7,33$	$p>0,05$		

		p=0,007			
Контроль, n=50 (%)	44 (88,0)	6 (12,0)	53,78 [16,09- 179,7]	$\chi^2=57,7$ 6 p<0,001	

Примітки: ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; p – вірогідність різниці показників.

Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена GSTT1 у хворих на туберкульоз легень залежно від супутньої патології Г-П-Б системи засвідчив нормальний популяційний розподіл із дотриманням рівноваги *Hardy-Weinberg* (табл. 4.6).

Рентгенологічні зміни у хворих на ТБ легень під впливом лікування з урахуванням нульового генотипу гена GSTT1 наведено в таблиці 4.2.7. Відсутність рентгенологічної динаміки, чи негативна динаміка на тлі протитуберкульозного лікування асоціює з більшою частотою функціонального алеля в обстежених, ніж делеційного генотипу, але тільки у 2 рази ( $\chi^2=7,11$ , p=0,008), тоді як середній показник частоти 1-алеля в обстеженій популяції загалом перевищував такий із 0-генотипом – у 6,68 разів (p<0,001).

Таблиця 4.6

**Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена глутатіон-S-трансферази класу Т1 (GSTT1) залежно від діагностованої супутньої патології Г-П-Б системи**

Групи	Генотипи, алелі, n (%)		P <sub>D</sub>	P <sub>1</sub>	H <sub>0</sub>	H <sub>E</sub>	$\chi^2$	P
	DD	1 алель						
ХГ, n=21 (%)	6 (28,57)	15 (71,43)	00,4 8	0,52	0,38	0,50	1,46	>0,05
ХП, n=19 (%)	1 (5,26)	18 (94,74)	00,3 2	0,68	0,53	0,43	3,39	>0,05
ХНХ, n=37 (%)	4 (10,81)	33 (89,19)	00,3 5	0,65	0,49	0,46	3,08	>0,05
ПП, n=19 (%)	2 (10,53)	17 (89,47)	00,3 4	0,66	0,47	0,45	3,81	0,05
Всього дослід, n=96	13 (13,54)	83 (86,46)	00,3 7	0,63	0,47	0,47	-	>0,05

Примітки:

1. P<sub>1</sub> – відносна частота I алеля;
2. P<sub>D</sub> – відносна частота делеційного алеля D;

3.  $H_0$  – фактична гетерозиготність;
4.  $H_E$  – очікувана гетерозиготність;
5.  $\chi^2 p$  – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю.

Достатня відповідь на лікування із рентгенологічною картиною часткового розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у легенях, чи загоєння порожнин розпаду асоціювала із вірогідним переважанням функціонального алеля, над 0-генотипом гена GSTT1 у 9-17 разів ( $p < 0,001$ ), що є вищим за середній показник у популяції (у 1,37-2,54 рази; ( $p < 0,05$ )) і засвідчує кращу рентгенологічну динаміку під впливом етіотропного лікування за наявності 1-алеля у картованій ділянці гена GSTT1.

Таблиця 4.7

**Асоціація нульового генотипу гена GSTT1 у хворих на ТБ легень із рентгенологічними змінами у кінці інтенсивної фази лікування**

Динаміка рентгенологічних змін під впливом лікування	Відсутність 0-генотипу, n=83 (%)	0-генотип, n=13 (%)	ВШ [95% ДІ]	$\chi^2 p$
Без динаміки, n=18 (%)	13 (72,22)	5 (27,78)	6,76 [1,57-29,07]	$\chi^2=7,11$ $p=0,008$
Негативна динаміка, n=3 (%)	1 (33,33)	2 (66,67)	-	-
Часткове розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, n=36 (%)	34 (94,44) $\chi^2=13,09$ $p_{БД}=0,0003$	2 (5,56)	93,5 [11,7-344,4]	$\chi^2=53,39$ $p < 0,001$
Повне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, n=10 (%)	9 (90,0)	1 (10,0)	-	-
Загоєння порожнини розпаду, n=29 (%)	26 (89,65) $\chi^2=5,66$ $p_{БД}=0,017$	3 (10,34)	75,11 [13,6-207,1]	$\chi^2=36,48$ $p < 0,001$
Контроль, n=50 (%)	44 (88,0)	6 (12,0)	53,78 [16,09-179,7]	$\chi^2=57,76$ $p < 0,001$

Примітки:

1. ВШ – відношення шансів;

2. ДІ – довірчий інтервал;
3. р – вірогідність різниць показників;
4. БД – без динаміки.

Алельний розподіл нульового поліморфізму гена GSTT1 з урахуванням ефективності лікування хворих на туберкульоз легень за даними Ro-динаміки загалом відповідає очікуваній популяційній рівновазі *Hardy-Weinberg* (табл. 4.8). Однак, у пацієнтів із рентгенологічною картиною часткового розсмоктування інфільтративних змін (n=36) спостерігали вірогідний надлишок гетерозиготності (F=-0,21, p=0,001), що не вплинуло на загально-популяційний розподіл зі збереженням алельної рівноваги.

Таблиця 4.8

**Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена  
глутатіон S-трансферази класу T1 (GSTT1) залежно від  
рентгенологічних змін у кінці інтенсивної фази лікування**

Групи	Генотипи, алелі, n (%)		P <sub>D</sub>	P <sub>1</sub>	H <sub>0</sub>	H <sub>E</sub>	F	χ <sup>2</sup>	P
	DD	1алель							
Без д-ки, n=18 (%)	5 (27,78)	13 (72,22)	0,47	0,53	0,39	0,50	0,2	<1,0	>0,05
Негат. д-ка, n=3 (%)	2 (66,67)	1 (33,33)	0,83	0,17	0,33	0,28	0,20	<1,0	>0,05
Частк. роз- смокт.вогн.- інфільт. змін, n=36 (%)	2 (5,56)	34 (94,44)	0,32	0,68	0,53	0,43	0,21	10,7	0,001
Повне роз- смокт.вогн.- інфільт. змін, n=10 (%)	1 (10,0)	9 (90,0)	0,35	0,65	0,50	0,46	0,10	3,60	0,066
Заг. порож. розпаду, n=29 (%)	3 (10,34)	26 (89,65)	0,33	0,67	0,45	0,44	- 0,02	<1,0	>0,05
Всього дослід, n=96	13 (13,54)	83 (86,46)	0,37	0,63	0,47	0,47	,006	-	>0,05

Примітки: P<sub>1</sub> – відносна частота I алеля; P<sub>D</sub> – відносна частота делеційного алеля D;

$H_0$  – фактична гетерозиготність;  $H_E$  – очікувана гетерозиготність;  $F$  – коефіцієнт інбридингу;  
 $\chi^2 p$  – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю.

Ефективність лікування хворих на туберкульоз легень залежно від алельного стану гена *GSTT1* з урахуванням доз препаратів, на яких припинилось бактеріовиділення, наведено у таблиці 4.9. Відсутність делеції ділянки хромосоми 22q11.2 гена *GSTT1* (за рахунок гомологічної рекомбінації 403 bp повторень правих і лівих фланків у результаті чого ~54 пари нуклеотидів видаляються, а разом із ними і інформація власне про фермент *GSTT1* асоціювала з вірогідно частішим припиненням бактеріовиділення: найефективніше на 60 дозі - у 25 разів ( $p < 0,001$ ), 90 дозі для ВДТБ, ПРТБ та 120 дозі для МРТБ – у 10,5 разів ( $p < 0,001$ ), дещо слабше на 120 / 240 дозі для ВДТБ, ПРТБ / МРТБ – у 4 рази ( $p = 0,001$ ). Неефективне лікування хворих на туберкульоз легень (-) не асоціювало з наявністю, чи відсутністю делеції у картованій ділянці хромосоми гена *GSTT1* ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.9

**Ефективність лікування хворих на туберкульоз легень  
залежно від нульового генотипу гена *GSTT1***

Припинення бактеріовиділення під впливом лікування	Відсутність 0-генотипу, n=83 (%)	0-геноти п, n=13 (%)	ВШ [95% ДІ]	$\chi^2 p$
Припинення бактеріовиділення на 60 дозі, n=26 (%)	25 (96,15)	1 (3,85)	-	$\chi^2=44,3$ 1 $p < 0,001$
Припинення бактеріо-виділення на 90 (для ВДТБ, ПРТБ) / 120 (МРТБ) дозі, n=46 (%)	42 (91,30) $\chi^2_{(+++)}=7,23$ $p_{(+++)}=0,007$	4 (8,70)	92,25 [25,85-180,2]	$\chi^2=52,5$ 9 $p < 0,001$
Припинення бактеріовиділення на 120 (для ВДТБ, ПРТБ) / 240 (МРТБ) дозі (+), n=15 (%)	12 (80,0) $\chi^2_{(+++)}=5,88$ $p_{(+++)}=0,015$ $\chi^2_{(++)}=24,7$	3 (20,0)	16,0 [2,67-95,76]	$\chi^2=10,8$ 0 $p=0,001$

	p(++)<0,001			
Неефективне лікування (-), n=9 (%)	4 (44,44) $\chi^2_{(+++)}=18,43$ p(+++)<0,001 $\chi^2_{(++)}=43,42$ p(++)<0,001 $\chi^2_{(+) }=4,43$ p(+)=0,035	5 (55,56)	1,56 [0,24- 10,03]	p>0,05

Примітки:

1. ВШ – відношення шансів;
2. ДІ – довірчий інтервал;
3. p – вірогідність різниць показників.

Відсутність / наявність делеційного генотипу гена GSTT1, як чинник ризику появи туберкульозу легень в обстеженій популяції та супутньої патології Г-П-Б системи наведено у таблиці 4.10. Методом клінічної епідеміології встановили, що наявність мутації гена GSTT1 у пацієнтів із туберкульозом легень, незалежно від варіанту резистентності МБТ (ВДТБ, МРТБ, ПРТБ) та коморбідних / поліморбідних станів, не є чинником ризику їх появи в обстеженій популяції.

Однак, наявність делеції функціональної зони гена GSTT1 збільшує відносний ризик низької ефективності / неефективності лікування хворих на туберкульоз легень у 4,63 рази [95 %СІ: 1,79-11,9] за відношення шансів 9,19 (p=0,008) та відсутності позитивної Ro-динаміки в процесі терапії, чи навіть її негативну тенденцію – у 2,78 рази [95 %СІ: 1,06-7,28] за відношення шансів 3,67 (p=0,041) (табл. 4.11).

Таблиця 4.10

**Відсутність/наявність делеційного генотипу гена глутатіон S-трансферази класу T1 (GSTT1), як чинник ризику появи туберкульозу легень у обстеженій популяції та супутньої патології Г-П-Б системи у хворих на ТБ легень**

№ n/n	Потенційний фактор ризик	Відсутність 0-генотипу							0-генотип						
		ARI/ ARR	RRI / RRR	RelR	RR	OR	95%CI R/95% CI OR	$\chi^2$ p	ARI/ ARR	RRI / RRR	RelR	RR	OR	95%CI RR/95% CI OR	$\chi^2$ p
1	ВДТБ	-0,05	-0,06	1,06	1,06	1,95	0,93-1,21/ 0,46-8,32	p>0,05	0,05	0,46	0,54	0,54	0,51	0,14-2,05/ 0,12-2,18	p>0,05
2	МРТБ	0,18	0,20	0,80	0,80	0,32	0,59-1,08/ 0,09-1,15	p>0,05	-0,18	-1,50	2,50	2,50	3,14	0,91-6,84/ 0,87- 11,32	p>0,05
3	ПРТБ	0,01	0,02	0,98	0,98	0,89	0,83-1,17/ 0,23-3,44	p>0,05	-0,01	-0,11	1,11	1,11	1,13	0,34-3,62 0,29-4,27	p>0,05
4	Хронічний гепатит	0,17	0,19	0,81	0,81	0,34	0,61-1,08/ 0,09-1,22	p>0,05	-0,17	-1,38	2,38	2,38	2,93	0,87-6,54/ 0,82- 10,49	p>0,05
5	Хронічний панкреатит	-0,07	-0,08	1,08	1,08	2,45	0,93-1,25/ 0,28-21,9	p>0,05	0,07	0,56	0,44	0,44	0,41	0,06-3,41/ 0,05-3,63	p>0,05
6	Хронічний холецистит	-0,01	-0,01	1,01	1,01	1,13	0,87-1,18/ 0,29-4,31	p>0,05	0,01	0,10	0,90	0,90	0,89	0,27-2,97/ 0,23-3,41	p>0,05
7	Поєднання 2-х, чи 3-х супутніх патологій	-0,01	-0,02	1,02	1,02	1,16	0,84-1,22/ 0,21-6,32	p>0,05	0,01	0,12	0,88	0,88	0,86	0,19-3,97/ 0,16-4,70	p>0,05

Примітки:

1. ARI (absoluteriskincrease) / ARR (absoluteriskreduction) – підвищення / зменшення абсолютного ризику;
2. RRI (relativeriskincrease) / RRR (relativeriskreduction) – підвищення / зменшення відносного ризику;
3. RelR (relativerisk) – відносний ризик;
4. RR (RiskRatio) – відношення ризиків;
5. OR (OddsRatio) – відношення шансів;
6. 95%CI RR,OR (confidenceinterval) – довірчі інтервали відношення ризиків (RR), шансів (OR).



Таблиця 4.11

### Делеційний поліморфізм гена глутатіон S-трансферази класу T1 (GSTT1), як прогностичний чинник ефективності лікування хворих на ТБ легень

№ n/n	Прогностич-ний чинник	Відсутність 0-генотипу							0-генотип						
		ARI/ ARR	RRI/ RRR	ReIR	RR	OR	95%CI RR/95% CI OR	p	ARR	RRR	ReIR	RR	OR	95%CI RR/95% CI OR	p
1	Без динаміки, чи негативна Ro-динаміка	0,21	0,24	0,76	0,76	0,27	0,55- 1,04/ 0,08-0,95	p=0,041	-0,21	-1,78	2,78	2,78	3,67	1,06-7,28/ 1,05-12,74	0,041
2	Часткове роз- смокт. ВІЗЛ	-0,05	-0,06	1,06	1,06	1,95	0,93- 1,21/ 0,46-8,32	p>0,05	0,06	0,54	0,46	0,46	0,43	0,10-2,16/ 0,08-2,27	0,05
3	Повне розсмокт. ВІЗЛ, чи загосн. порожнини	-0,02	-0,02	1,02	1,02	1,19	0,88- 1,18/ 0,31-4,56	p>0,05	0,02	0,15	0,85	0,85	0,84	0,26-2,82/ 0,22-3,20	0,05
4	Прип.бактеріо- виділ. на 60 дозі	-0,08	-0,09	1,09	1,09	3,41	0,96- 1,24/ 0,39- 29,95	p>0,05	0,08	0,68	0,32	0,32	0,29	0,04-2,52/ 0,03-2,58	0,05
5	Прип.бактеріо- виділ. на 90 / 150 дозі	-0,03	-0,03	1,04	1,04	1,43	0,91- 1,19/ 0,38-5,43	p>0,05	0,03	0,28	0,72	0,72	0,70	0,22-2,41/ 0,18-2,65	0,05
6	Прип.бактеріо- виділ. на 120 / 240 дозі	0,08	0,09	0,91	0,91	0,55	0,69- 1,19/ 0,12-2,51	p>0,05	-0,08	-0,67	1,67	1,67	1,83	0,47-5,88/ 0,40-8,43	0,05
7	Неефективне лікування	0,43	0,49	0,51	0,51	0,11	0,24-1,06/ 0,02-0,52	p=0,007	-0,43	-3,62	4,63	4,63	9,17	1,79-11,9/ 1,91-43,94	0,008

Примітки:

1. ARI (absoluteriskincrease) / ARR (absoluteriskreduction) – підвищення / зменшення абсолютного ризику;
2. RRI (relativeriskincrease) / RRR (relativeriskreduction) – підвищення / зменшення відносного ризику;
3. ReIR (relativerisk) – відносний ризик; RR (RiskRatio) – відношення ризиків; OR (OddsRatio) – відношення шансів;
4. 95%CI RR,OR (confidenceinterval) – довірчі інтервали відношення ризиків (RR), шансів (OR);
5. ВІЗЛ – вогнищево-інфільтративні зміни легень; Ro-динаміка – рентгенологічна динаміка.

Результати проведеного нами дослідження дозволяють зробити наступні висновки:

- серед хворих на туберкульоз легень жителів Буковини несприятливий гомозиготний делеційний генотип гена GSTT1 (rs17856199) наявний у 13,54 % випадків, частіше серед пацієнтів із МРТБ (у 2 рази;  $p=0,018$ ), без чіткої асоціації із наявністю супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи (дещо частіше виявлявся ХГ, чи ХНХ (у 3,33 рази;  $\chi^2=7,54$ ,  $p=0,006$ ), рентгенологічною динамікою ефективності лікування та дозами препаратів, на яких припинилось бактеріовиділення, за паритетного співвідношення, у випадку неефективності пропонованої терапії, із наявним функціональним алелем (55,56 % осіб із 0-генотипом гена GSTT1 проти 44,44 % із 1-алелем,  $p>0,05$ ).
- за характером алельного розподілу гена GSTT1 домінує функціональний 1 алель (86,99 %), без статистично значимого дефіциту гетерозиготності при МРТБ ( $F=0,30$ ,  $p>0,05$ ), супутнього ХГ ( $F=0,24$ ,  $p>0,05$ ), із його надлишком у хворих на туберкульоз легень із рентгенологічною картиною часткового розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін під впливом терапії ( $F=-0,21$ ,  $p=0,001$ ), що загалом не порушує популяційної очікуваної рівноваги *Hardy-Weinberg*.
- відсутність, чи наявність делеційного генотипу гена GSTT1 не є чинником ризику появи туберкульозу легень (незалежно від варіанту резистентності МБТ) в обстеженій популяції та аналізованих коморбідних станів у даних пацієнтів. Натомість, наявність делеції функціональної зони гена GSTT1 збільшує

ризик неефективності / низької ефективності лікування хворих на туберкульоз легень у 4,63 рази [95%CI: 1,79-11,9] за відношення шансів 9,19 [95 %CI: 1,91-43,94,  $p=0,008$ ] та зростає відносний ризик відсутності, чи негативної Ro-динаміки при лікуванні – у 2,78 рази [95 %CI: 1,06-7,28] за відношення шансів 3,67 [95 %CI: 1,05-12,74,  $p=0,041$ ], відповідно.

## Розділ 5.

### Комбінації ізоформ алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 у хворих на туберкульоз легень та оцінка ефективності лікування за таких умов

Розподіл комбінацій ізоформ алельних варіантів аналізованих генів наведено у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

### Розподіл комбінацій ізоформ алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 у хворих на туберкульоз легень

Комбінація ізоформ алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1, n (%)	Групи спостереження		ВШ [95% ДІ]	$\chi^2$ p
	Дослідна група, n=96 (%)	Контрольна група, n=50 (%)		
GSTM1+/GSTT1+ n=92 (%)	66 (68,75)	26 (52,0)	2,03 [1,0-4,10]	$\chi^2=3,96$ p=0,047
GSTM1+/GSTT1 0/0, n=15 (%)	9 (9,37)	6 (12,0)	0,76 [0,25-2,27]	$\chi^2<1,0$ p>0,05
GSTT1+/GSTM1 0/0, n=35 (%)	17 (17,71)	18 (36,0)	0,38 [0,17-0,83]	$\chi^2=6,04$ p=0,014
GSTT1 0/0/GSTM1 0/0, n=4 (%)	4 (4,17)	0	-	-

Примітки: 1.GSTM1+, GSTT1+ – наявність функціонального алеля генів глутатіон S-трансфераз GSTM1, GSTT1; GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 – нульові генотипи;

2. ВШ – відношення шансів;

3. 95%ДІ – довірчий інтервал;

4. p – вірогідність різниць показників;

5. n (%) – кількість (відсоток) спостережень.

Делеційний генотип із відсутністю ізоформ ферментів GST позначали як GSTM1 0/0, чи GSTT1 0/0. Гомо, чи гетерозиготність за функціональним алелем позначали як GSTM1+, чи GSTT1+. Гаплотип нормальних функціональних алелей аналізованих генів (GSTM1+/GSTT1+) спостерігали у 63,01 % (n=92) обстежених: 45,21 % (n=66) – у хворих на ТБ, 17,81 % (n=26) – у контролі ( $\chi^2=3,96$ , p=0,047). "Несприятливий" делеційний варіант гена GSTM1 виявили майже в кожного четвертого (23,97%, n=35): у 11,64 % (n=17) хворих на ТБ, та у 12,33 % (n=18) ПЗО ( $\chi^2=6,04$ ,

$p=0,014$ ). Натомість мутацію гена *GSTT1* (0/0) фіксували у 2,33 рази рідше, ніж гена *GSTM1*: загалом у 10,27 % ( $n=15$ ) обстежених, серед них у 6,16 % ( $n=9$ ) хворих на ТБ та у 4,11 % ( $n=6$ ) осіб групи контролю ( $p>0,05$ ). Загалом, наявність мутаційного генотипу хоча б за одним геном виявляли майже у кожного третього обстеженого – 36,99 % ( $n=54$ ), серед них тільки у чотирьох осіб було поєднання гомозигот за мінорним алелем (табл. 5.1). Проведений епідеміологічний аналіз засвідчив, що наявність комбінацій нульових генотипів *GSTT1* 0/0 / *GSTM1* 0/0 не підвищує ризику розвитку ТБ в обстеженій нами популяції у цілому.

Расовий і популяційний аналіз засвідчив, що частота виявлення делеційного генотипу із відсутністю обох ізоформ ферментів GST (*GSTM1* 0/0 / *GSTT1* 0/0) в обстеженій нами популяції ( $P_D=0,027$ ) є у 2,3 рази менша, ніж в осіб європеїдної раси ( $P_D=0,062-0,105$ ) і у 9,1 разів менша, ніж серед монголоїдів ( $P_D=0,246-0,248$ ), що можна трактувати особливостями регіону проживання та недостатньо великою вибіркою серед практично здорових.

Розподіл гаплотипів генів *GSTM1* та *GSTT1* у хворих на туберкульоз легень залежно від варіанту резистентності МБТ наведено в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

**Розподіл гаплотипів генів *GSTM1* та *GSTT1* у хворих на туберкульоз легень залежно від варіанту резистентності МБТ**

Комбінація ізоформ алельних варіантів генів <i>GSTM1</i> та <i>GSTT1</i> , n (%)	ВДТБ, n=46 (%)	МРТБ, n=20 (%)	ПРТБ, n=30 (%)	$\chi^2 p$

GSTM1+/GSTT1+, n=66 (%)	35 (76,09)	10 (50,0)	21 (70,0)	$\chi^2=4,9$ 0 p=0,08 6
GSTM1+/GSTT1 0/0, n=9 (%)	3 (6,52)	3 (15,0)	3 (10,0)	$\chi^2<1,0$ p>0,05
GSTT1+/GSTM1 0/0, n=17 (%)	8 (17,39)	4 (20,0)	5 (16,67)	$\chi^2=1,6$ 1 p>0,05
GSTT1 0/0/GSTM1 0/0, n=4 (%)	0	3 (15,0)	1 (3,33)	-

Примітки: 1. GSTM1+, GSTT1+ – наявність функціонального алеля генів глутатіон S-трансфераз GSTM1, GSTT1; GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 – нульові генотипи; 2. ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз легень; 3. p – вірогідність різниць показників; 4. n (%) – кількість (відсоток) спостережень.

У хворих на ВДТБ вірогідно частіше спостерігали сприятливу комбінацію функціональних алелей аналізованих генів (GSTM1+ / GSTT1+), ніж у таких із МРТБ – на 26,09 % ( $\chi^2=4,37$  p=0,037). За рештою гаплотипів вірогідних відмінностей у частоті виявлення з урахуванням варіанту резистентності МБТ не встановили.

Епідеміологічний аналіз гаплотипів алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1, як факторів ризику ТБ, засвідчив, що гаплотип GSTM1+ / GSTT1+ підвищує ризик ВДТБ легень у 1,46 рази за відношення шансів 2,94 [95 %CI: 1,22-7,05, p=0,014] (табл. 5.3). Окрім того, у хворих на ТБ легень, носіїв мутаційного генотипу гена GSTM1 (GSTT1+ / GSTM1 0/0 варіант) найнижчий ризик появи ВДТБ в обстеженій популяції - 0,48 [95 %CI RR: 0,23-1,0], із ймовірністю – 0,37 [95 %CI OR: 0,14-0,97, p=0,04].

Таблиця 5.3

**Гаплотипи алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 як фактори ризику туберкульозу легень**

Види туберкульозу легень		Потенційний фактор ризику / протекції		
		GSTM1+/ GSTT1+	GSTM1+/ GSTT1 0/0	GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0
ВДТБ	RR	1,46	1,84	-
	95% CI RR	1,07-2,0	0,49-6,93	-
	OR	2,94	1,95	-
	95% CI OR	1,22-7,05	0,46-8,32	-
	P	0,014	>0,05	-
МРТБ	RR	1,04	0,80	0,13
	95% CI RR	0,62-1,74	0,22-2,89	0,01-1,21
	OR	1,08	0,77	0,12
	95% CI OR	0,38-3,06	0,17-3,44	0,01-1,19
	P	>0,05	>0,05	>0,05
ПРТБ	RR	0,74	1,20	0,60
	95% CI RR	0,52-1,06	0,32-4,45	0,04-9,24
	OR	0,46	1,23	0,59
	95% CI OR	0,18-1,21	0,28-5,32	0,04-9,52
	P	>0,05	>0,05	>0,05

Частота супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи у хворих на туберкульоз легень із урахуванням гаплотипів алельних варіантів ізоформ аналізованих генів наведена в таблиці 5.4. За відсутності мутацій генів (GSTM1+ / GSTT1+) відносно рідше зустрічали поєднання 2-х, чи 3-х супутніх патологій, ніж ХНХ - на 31,01 % ( $\chi^2=5,53$ ,  $p=0,019$ ), чи ХП – на 31,38 % ( $\chi^2=4,07$ ,  $p=0,044$ ), відповідно. Натомість, за мутації ізоформи GSTM1 (GSTT1+ / GSTM1 0/0 гаплотип) навпаки вірогідно частіше реєстрували ко-, поліморбідність, ніж ХНК - на 30,29 % ( $p=0,01$ ), чи ХГ – на 27,46 % ( $\chi^2=4,21$ ,  $p=0,04$ ).

Таблиця 5.4

**Розподіл гаплотипів алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 при ТБ легень залежно від супутньої патології**

Комбінація ізоформ алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1, n (%)	Хронічний гепатит, n=22 (%)	Хронічний панкреатит, n=19 (%)	Хронічний некалькульозний холецистит, n=37 (%)	Поєднання 2-х, чи 3-х супутніх патологій, n=19 (%)
GSTM1+/GSTT1+, n=66 (%)	13 (59,09)	15 (78,95)	29 (78,38)	9 (47,37)
GSTM1+/GSTT1 0/0, n=9 (%)	3 (33,33)	1 (5,26)	4 (10,81)	1 (5,26)
GSTT1+/GSTM1 0/0, n=17 (%)	3 (17,65)	3 (15,79)	4 (10,81)	8 (41,10)
GSTT1 0/0/GSTM1 0/0, n=4 (%)	3 (75,00)	0	0	1 (25,00)

**Примітки:**

1. GSTM1+, GSTT1+ – наявність функціонального алеля генів глутатіон S-трансфераз GSTM1, GSTT1; GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 – нульові генотипи;
2. n (%) – кількість (відсоток) спостережень.

Потенційні генетичні чинники ризику появи коморбідних станів у чотирьох обраних комбінаціях гаплотипів наведено у таблиці 5.5. Наявність у хворих на туберкульоз GSTM1+/ GSTT1+ гаплотипу підвищує ризик появи супутніх ХП та ХНХ – у 1,51 разу за відношення шансів 3,46 [95 %CIOR: 1,01-11,90, p=0,042] і 3,35 [95 %CIOR: 1,28-8,73, p=0,012] відповідно. Вірогідно низькою є ймовірність супутньої ХНХ у пацієнтів із GSTT1+ / GSTM1 0/0 гаплотипом [OR=0,21, 95 %CIOR: 0,07-0,71, p=0,007] із пограничним значенням показника для ХГ [OR=0,28, 95 %CIOR: 0,07-1,08, p=0,054].



Таблиця 5.5

**Гаплотипи алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 як фактори ризику появи коморбідних станів у хворих на туберкульоз легень**

Види супутньої патології		Потенційний фактор ризику		
		GSTM1+/ GSTT1+	GSTM1+/ GSTT1 0/0	GSTT1+/ GSTM1 0/0
Хронічний гепатит –	RR	0,88	0,88	0,37
	95% CI	0,57-1,36	0,24-3,20	0,12-1,15
	OR	0,75	0,86	0,28
	95% CI	0,27-2,07	0,19-3,82	0,07-1,08
	p	>0,05	>0,05	0,054
Хронічний панкреатит	RR	1,51	2,28	0,43
	95% CI	1,07-2,16	0,29-17,71	0,14-1,29
	OR	3,46	2,45	0,32
	95% CI	1,01-11,90	0,28-21,86	0,08-1,26
	p	0,042	>0,05	>0,05
Хронічний некалькульозний холецистит	RR	1,51	1,11	0,30
	95% CI	1,10-2,07	0,34-3,65	0,11-0,81
	OR	3,35	0,12	0,21
	95% CI	1,28-8,73	0,29-4,31	0,07-0,71
	p	0,012	>0,05	0,007
Поєднання 2-х, чи 3-х супутніх патологій	RR	1,10	2,28	1,17
	95% CI	0,64-1,89	0,29-17,71	0,61-2,23
	OR	1,20	2,45	1,29
	95% CI	0,42-3,47	0,28-21,86	0,44-3,80
	p	>0,05	>0,05	>0,05

Розподіл гаплотипів ізоформ алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 з урахуванням динаміки рентгенологічних змін під впливом протитуберкульозної терапії наведено в таблиці 5.6. У хворих на ТБ носіїв комбінації диких алельних варіантів (GSTM1+ / GSTT1+) під впливом терапії вірогідно частіше досягали часткового та повного розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін - на 61,11 % ( $\chi^2=19,22$ ,  $p<0,001$ ) і 67,78 % ( $p<0,001$ ), а також загоєння

порожнин розпаду – на 57,09 % ( $\chi^2=14,81$ ,  $p<0,001$ ), ніж відсутність динаміки, чи її негативну тенденцію. Наявність нульового генотипу гена GSTM1 у гаплотипі (GSTT1+ / GSTM1 0/0) асоціює з гіршою відповіддю на лікування за даними Ro-діагностики (без динаміки / негативна динаміка) – на 38,29 % ( $p<0,001$ ): 47,12 % ( $n=10$ ) проти 9,33 % ( $n=7$ ) із розсмоктуванням вогнищево-інфільтративних змін, чи повним загоєнням порожнин розпаду. У всіх носіїв мутантних генотипів за обома генами (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0) ( $n=4$ ) спостерігали або відсутність динаміки під впливом лікування, або навіть негативні зміни, що ще раз підтверджує недостатню ферментативну активність при детоксикації організму та відповіді на пропоновану протитуберкульозну терапію.

Таблиця 5.6

**Розподіл гаплотипів алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 у хворих на туберкульоз легень залежно від динаміки рентгенологічних змін**

Динаміка рентгенологічних змін під впливом терапії	GSTM1+/GSTT1+, $n=66$ (%)	GSTM1+/GSTT1 0/0, $n=9$ (%)	GSTT1+/GSTM1 0/0, $n=17$ (%)	GSTT1 0/0/GSTM1 0/0, $n=4$ (%)
Без динаміки, $n=18$ (%)	4 (6,06)	2 (22,22)	9 (52,94)	3 (75,0)
Негативна динаміка, $n=3$ (%)	0	1 (11,11)	1 (5,88)	1 (25,0)
Часткове розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, $n=36$ (%)	30 (45,45)	2 (22,22)	4 (23,53)	0
Повне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, $n=10$ (%)	9 (13,64)	1 (11,11)	0	0
Загоєння порожнини розпаду, $n=29$ (%)	23 (34,85)	3 (33,33)	3 (17,65)	0

Поєднання "диких" алелей генів GSTT1 та GSTM1 у гаплотипі підвищує ймовірність розсмоктування (часткового і повного) вогнищево-інфільтративних змін, а також загоєння порожнин розпаду під впливом лікування: у 1,60, у 1,73 і у 1,52 разів (табл. 5.7) за відношення шансів 4,62 [95%CI: 1,64-11,90,  $p=0,042$ ], 8,31 [95%CI: 0,99-70,56,  $p=0,026$ ] і 3,54 [95%CI: 1,23-10,17,  $p=0,016$ ], відповідно. Низькою є ймовірність відсутності динаміки під впливом терапії у вище вказаних пацієнтів [OR=0,37, 95%CIOR: 0,06-0,74,  $p=0,01$ ]. Присутність гомозиготної делеції у промоторній зоні гена GSTM1 (GSTT1+ / GSTM1 0/0) асоціює з низькою ймовірністю достатньої відповіді на лікування за даними Ro-діагностики (часткове розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, загоєння порожнин розпаду) OR=0,22 [95%CI: 0,07-0,73,  $p=0,009$ ] та OR=0,21 [95%CI: 0,05-0,87,  $p=0,013$ ]. Наявність делеційного генотипу в обох генах (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0) підвищує ризик відсутності ефекту від протитуберкульозної терапії у 9,25 разу [95%CI: 1,13-54,24] за відношення шансів 11,53 [95%CI: 1,20-71,46,  $p=0,025$ ] (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

**Гаплотипи алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 як  
прогностичні чинники рентгенологічної динаміки під впливом  
лікування хворих на туберкульоз легень**

Динаміка рентгенологічних змін під впливом терапії		Потенційний фактор ризику			
		GSTM1+/ GSTT1+	GSTM1+ / GSTT1 0/0	GSTT1+/ GSTM1 0/0	GSTT1 0/0 /GSTM1 0/0
Без динаміки, негативна динаміка	RR	0,37	1,19	1,32	9,25
	95% CI RR	0,15-0,92	0,33-4,32	0,74-2,36	1,13- 54,24
	OR	0,22	1,22	1,62	11,53
	95% CI OR	0,06-0,74	0,27-5,42	0,57-4,54	1,20- 71,46
	p	0,01	>0,05	>0,05	0,025
Часткове розсмокту вання вогн. інфільтр. Змін	RR	1,60	0,46	0,31	-
	95% CI RR	1,18-2,17	0,10-2,16	0,11-0,83	-
	OR	4,62	0,43	0,22	-
	95% CI OR	1,64-13,02	0,08-2,27	0,07-0,73	-
	p	0,003	>0,05	0,009	-
Повне розсмокту -вання вогн. інфільтр. Змін	RR	1,73	0,83	-	-
	95% CI RR	1,23-2,42	0,11-6,19	-	-
	OR	8,31	0,81	-	-
	95% CI OR	0,99-70,56	0,09-7,62	-	-
	P	0,026	>0,05	-	-
Загоєння порожнин и розпаду	RR	1,52	0,86	0,29	-
	95% CI RR	1,10-2,11	0,23-3,19	0,09-0,89	-
	OR	3,54	0,85	0,21	-
	95% CI OR	1,23-10,17	0,19-3,67	0,05-0,87	-
	P	0,016	>0,05	0,013	-

Ефективність лікування за припиненням бактерiovиділення відповідно розподілу гаплотипів алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 у хворих на ТБ легень наведено в таблиці 5.8. У носіїв диких алелей (GSTM1+ / GSTT1+) частіше припинялось бактерiovиділення на 60 дозі, ніж на 90 (для ВДТБ, ПРТБ) / 120 (для МРТБ) - на 18,40% ( $\chi^2=3,59$ ,  $p=0,052$ ) та 120 (для ВДТБ, ПРТБ) / 240 (для МРТБ) дозах – на 45,64% ( $p=0,002$ ), відповідно. За наявності нульового генотипу (особливо за геном GSTM1) у гаплотипі (GSTM1+ / GSTT1 0/0, GSTT1+ / GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 /

GSTM1 0/0) частота припинення бактеріовиділення на 60 дозі була нижчою на 47,23 % ( $\chi^2=18,67$ ,  $p<0,001$ ) із високою ймовірністю неефективного лікування ( $n=8$ ), припинення бактеріовиділення на 120/240 дозах ( $n=8$ ) спостерігалось у 66,67% осіб, відповідно (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

**Ефективність лікування та розподіл гаплотипів алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 у хворих на туберкульоз легень**

Припинення бактеріовиділення під впливом терапії	GSTM1+ / GSTT1+, n=66 (%)	GSTM1+ / GSTT1 0/0, n=9 (%)	GSTT1+ / GSTM10/0, n=17 (%)	GSTT10/0 / GSTM10/0, n=4 (%)
Припинення бактеріовиділення на 60 дозі (+++), n=26	24 (36,36)	1 (11,11)	1 (5,88)	0
Припинення бактеріовиділення на 90 (для ВДТБ, ПРТБ) / 120 (МРТБ) дозі (++) , n=46	34 (51,52)	4 (44,44)	8 (47,06)	0
Припинення бактеріовиділення на 120 (для ВДТБ, ПРТБ) / 240 (МРТБ) дозі (+), n=15	7 (10,61)	2 (22,22)	5 (29,41)	1 (25,0)
Неефективне лікування (-), n=9	1 (1,52)	2 (22,22)	3 (17,65)	3 (75,0)

Відсутність гомозиготної делеції у промоторній зоні аналізованих генів (GSTT1+ / GSTM1+) підвищує ймовірність на припинення бактеріовиділення на 60 і 90 дозах для ВДТБ, ПРТБ та 120 дозі для МРТБ – у 1,77 і 1,42 рази за відношення шансів 11,08 [95%CI: 2,36-51,96,  $p<0,001$ ] та 2,61 [95%CI: 1,11-6,18,  $p=0,027$ ], відповідно, та низької ймовірності неефективного лікування [OR=0,11, 95%CIOR: 0,01-0,99,  $p=0,025$ ] (табл. 5.9). Наявність делеції GSTM1 ізоформи в гаплотипі (GSTT1+ / GSTM1 0/0) зменшує шанси на "ефективне" лікування на дозах препаратів 60 і

90/120 і робить його вірогідно низьким у популяції [OR=0,07, 95%CIOR: 0,09-0,57, p=0,002 і OR=0,37, 95%CIOR: 0,14-0,97, p=0,04, відповідно]. Поєднання "мутантних" алелей обох генів (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0 варіант) підвищує ризик неефективного лікування у 16,67 разів [95%CI: 1,94-72,95], за відношення шансів 24,50 [95%CI: 2,18-142,64, p=0,009].

Таблиця 5.9

**Гаплотипи алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 як прогностичні чинники ефективності лікування хворих на ТБ легень**

Ефективність лікування		Потенційний фактор ризику			
		GSTM1 +/- GSTT1+	GSTM1+ / GSTT1 0/0	GSTT1+/- GSTM1 0/0	GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0
Припинення бактеріо-виділення на 60 дозі	RR	1,77	0,32	0,11	-
	95% CI	1,33-2,37	0,04-2,52	0,02-0,76	-
	OR	11,08	0,29	0,07	-
	95% CI	2,36-51,96	0,03-2,58	0,09-0,57	-
	p	<0,001	>0,05	0,002	-
Припинення бактеріовиділення на 120 (для ВДТБ, ПРТБ) / 240 (МРТБ) дозі	RR	0,90	1,11	0,93	3,33
	95% CI	0,49-1,64	0,25-4,94	0,41-2,47	0,22-25,15
	OR	0,81	1,13	0,89	3,50
	95% CI	0,25-2,57	0,20-6,27	0,26-3,01	0,21-29,59
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Неефективне лікування (-)	RR	0,21	1,85	0,93	16,67
	95% CI	0,03-1,38	0,44-7,77	0,24-2,50	1,94-72,95
	OR	0,11	2,09	0,89	24,50
	95% CI	0,01-0,99	0,35-12,52	0,20-3,99	2,18-142,64
	p	0,025	>0,05	>0,05	0,009

Узагальнюючи поданий у даному розділі матеріал слід зазначити, що:

- у 39,99 % обстежених є наявною мутація в промоторній зоні досліджуваних генів GST (у 20,55 % хворих на ТБ та у 16,44 % практично здорових), серед них більше половини (64,81 %) є носіями патологічного 0/0-генотипу гена GSTM1 у гаплотипі, тоді як комбінація гомозиготної мутації гена GSTT1 0/0 зустрічається у 2,33 рази рідше і наявна майже у кожного третього (27,78 %) обстеженого. 4,17 % хворих на ТБ легень є носіями патологічних генотипів обох ізоформ генів GST.
- сприятлива комбінація функціональних алелей у гаплотипі характеризується частішою появою ВДТБ легень на 26,09 % ( $\chi^2=4,37$   $p=0,037$ ) за умов легшого клінічного перебігу, на тлі рідшої ко- і поліморбідності (на 31,01 %; ( $\chi^2=5,53$ ,  $p=0,019$ ) і 31,38 % ( $\chi^2=4,07$ ,  $p=0,044$ ) відповідно) та кращої ефективності лікування (вірогідно частіше встановлювалось часткове та повне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін на 61,11 % ( $\chi^2=19,22$ ,  $p<0,001$ ) і 67,78 % ( $p<0,001$ ), а також загоєння порожнини розпаду – на 57,09 % ( $\chi^2=14,81$ ,  $p<0,001$ ), частішим припиненням бактеріовиділення на 60 дозі на 18,40 % ( $\chi^2=3,59$ ,  $p=0,052$ ) і 45,64 % ( $p=0,002$ ), відповідно. Присутність мутантної гомозиготи у гаплотипі, особливо за геном GSTM1, супроводжується вірогідно частішою поліморбідністю у хворих на туберкульоз легень на 30,29 % ( $p=0,01$ ) і 27,46 % ( $\chi^2=4,21$ ,  $p=0,04$ ), гіршою відповіддю на лікування за даними Родіагностики (без динаміки / негативна динаміка) на 38,29 % ( $p<0,001$ ), меншою частотою припинення бактеріовиділення на 60, 90 дозах для ВДТБ, ПРТБ і 120 дозі для МРТБ на 47,23 % ( $\chi^2=18,67$ ,  $p<0,001$ ). У всіх носіїв мутантних генотипів за обома

генами (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0) відсутня динаміка під впливом лікування, або наявні негативні зміни, що підтверджує недостатню ферментативну активність системи детоксикації з негативною відповіддю на пропоноване протитуберкульозну терапію.

- у хворих на туберкульоз легень наявність гаплотипу із функціональними алелями за обома ізоформами (GSTM1+/GSTT1+) підвищує ризик розвитку ВДТБ легень у 1,46 рази [OR=2,94, 95%CI OR: 1,22-7,05, p=0,014], появу супутніх захворювань Г-П-Б системи, ХП та ХНХ - у 1,51 рази [OR=3,46, 95%CIOR: 1,01-11,90, p=0,042 і OR=3,35, 95%CIOR: 1,28-8,73, p=0,012], зростає ймовірність кращої відповіді на протитуберкульозне лікування за даними Ro-картини (розсмоктування (часткового і повного) вогнищево-інфільтративних змін, а також загоєння порожнини розпаду у 1,60, 1,73 і 1,52 разів за відношення шансів 4,62 [95%CI: 1,64-11,90, p=0,042], 8,31 [95%CI: 0,99-70,56, p=0,026] і 3,54 [95%CI: 1,23-10,17, p=0,016]), відповідно, а також підвищуються можливості припинення бактеріовиділення на 60, 90 дозах для ВДТБ, ПРТБ і 120 дозі для МРТБ у 1,77 і 1,42 рази за відношення шансів 11,08 [95%CI: 2,36-51,96, p<0,001] та 2,61 [95%CI: 1,11-6,18, p=0,027], відповідно, та низьких шансів на неефективність пропонованої терапії [OR=0,11, 95%CIOR: 0,01-0,99, p=0,025].
- наявність делеції у промоторній зоні обох генів (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0) підвищує ризик відсутності ефекту від АМБТ за даними як Ro-діагностики у 9,25 разу [OR=11,53, 95%CIOR: 1,20-71,46, p=0,025], так і припиненням бактеріовиділення у



16,67 разів [OR=24,50, 95%CIOR: 2,18-142,64, p=0,009]. Присутність мутантного генотипу GSTM1 ізоформи в гаплотипі (GSTT1+ / GSTM1 0/0) робить шанси на ефективне лікування найнижчими у популяції за даними Ro-діагностики (часткове розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, загоєння порожнини розпаду) [OR=0,22, 95%CI: 0,07-0,73, p=0,009 та OR=0,21, 95%CI: 0,05-0,87, p=0,013] та, особливо на 60, 90 дозах для ВДТБ, ПРТБ і 120 дозі для МРТБ [OR=0,07, 95%CIOR: 0,09-0,57, p=0,002 і OR=0,37, 95%CIOR: 0,14-0,97, p=0,04], відповідно.

## Розділ 6.

# ШЛЯХИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОГРАМИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ЧУТЛИВИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ

Одним з головних чинників контролю за епідемічною ситуацією щодо туберкульозу є ефективне лікування хворих, оскільки, крімвилікування конкретного випадку, відбувається розрив епідемічного ланцюжка, що сприяє поліпшенню епідеміологічної ситуації у цілому. За даними ряду авторів, проведення повноцінної хіміотерапії, особливо при використанні стандартних методик, може обмежуватися розвитком побічних реакцій на протитуберкульозні препарати, які виникають переважно у перші тижні інтенсивної фази хіміотерапії. За даними Центру моніторингу АМБП ВООЗ серед монопрепаратів за частотою виникнення побічних реакцій (ПР) у світі домінують препарати ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду. Частота побічних реакцій при застосуванні стандартних режимів протитуберкульозної терапії становить 10-15 %. У 4 % випадків від подальшого застосування АМБП доводиться відмовитись. Наступна корекція стандартного режиму хіміотерапії внаслідок ПР часто супроводжується подовженням основного курсу лікування, що негативно впливає на прихильність до лікування з боку хворих.

Хворі, включені у дослідження методом підбору пар, були поділені на групи: до першої групи увійшло 30 хворих на ВДТБ із ураженням Г-П-Б системи та нульовим поліморфізмом генів

системи детоксикації ксенобіотиків GSTT1+/ GSTM1-, GSTT1-/ GSTM1+, GSTT1-/ GSTM1-, та, які отримували таблетовані протитуберкульозні препарати першого ряду в інтенсивну фазу хіміотерапії. Другу групу склали 30 хворих на ВДТБ із ураженням Г-П-Б системи та нульовим поліморфізмом генів системи детоксикації ксенобіотиків GSTT1 та GSTM1, які отримували ін'єкційні форми рифампіцину та ізоніазиду в інтенсивну фазу хіміотерапії та аргініну глютамат в якості патогенетичної терапії. Чоловіків було 45 (75 %), жінок – 15 (25 %). Середній вік становив  $(39,6 \pm 1,3)$  роки.

Таблиця 6.1

**Оцінка вираженості інтоксикаційного синдрому через 2 місяці інтенсивної фази за різними схемами лікування**

Вираженість інтоксикаційного синдрому	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)
	%	%
Відсутній	56,7	73,3*
Легкий	33,3	26,7
Помірний	10	-
Виражений	-	-
Середня температура тіла, °C	$37,4 \pm 1,1$	$37,1 \pm 0,4$

Примітки:

1. \*Показник вірогідно відрізняється від такого у групі 1 ( $p < 0,05$ );
2. n – число спостережень.

Для оцінки інтоксикаційного синдрому ми враховували такі симптоми, як фебрильна або субфебрильна температура тіла, схуднення, підвищена пітливість та загальна слабкість, а для оцінки бронхолегеневого синдрому – кашель сухий чи з

харкотинням, біль у грудній клітці, кровохаркання, легенева кровотеча (табл. 6.1).

У результаті аналізу оцінки інтоксикаційного синдрому було встановлено, що у хворих гр. 2 у 73,3 % хворих спостерігався легкий ІС, що вірогідно відрізняється від даного показника у 1-й групі (56,7 %). Середня температура тіла пацієнтів гр. 1 була  $37,4 \pm 1,1$  °С проти  $37,1 \pm 0,4$  у хворих 2-ї групи. Таким чином, було встановлено, що у хворих 1-ї групи інтоксикаційний синдром був у 1,7 рази більш вираженим ( $p < 0,05$ ), ніж у обстежуваних хворих гр. 2 на кінець інтенсивної фази лікування.

Таблиця 6.2

**Характеристика вираженості бронхолегеневого синдрому в обстежуваних хворих через 2 місяці інтенсивна фаза за різними схемами лікування**

Вираженість бронхолегеневого синдрому	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)
	%	%
Відсутній	50	80*
Легкий	36,7	13,3*
Помірний	10	6,7
Виражений	3,3	-

Примітки:

1. \*Показник вірогідно відрізняється від такого у групі 1 ( $p < 0,05$ );
2. n – число спостережень.

Як видно з результатів, наведених у таблиці 6.2, після отримання 60 доз в ІФ бронхолегеневий синдром у хворих, які отримували ін'єкційні форми АМБП у переважній більшості випадків був відсутнім або легким, проте, у половини пацієнтів 1-ї

групи відмічався легко та помірно виражений бронхолегеневий синдром (БЛС).

Основним критерієм ефективності лікування хворих на туберкульоз згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної та третинної медичної допомоги хворим на туберкульоз №620 є припинення бактеріовиділення [2]. Після 60 доз інтенсивної фази усім хворим було проведено мікроскопічне дослідження мокротиння (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

**Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих на ВДТБ на кінець ІФ за різними схемами лікування**

Груп хвори х	60 доз (n=60)		90 доз (n=31)		120 доз (n=6)		Неефективне лікування	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1- група (n=30)	12	40	19	63,3	21	70	9	30
2- група (n=30)	18	60	26	86,7	28	93,3	2	6,7

Примітки:

1: \*Показник вірогідно відрізняється від такого у групі 1 ( $p < 0,05$ ),

2.n – число спостережень.

Як видно з результатів наведених у таблиці 6.3, у гр. 1 після прийому 60 доз препаратів за загальноприйнятою схемою, бактеріовиділення припинилось у 40 % хворих, натомість, у пацієнтів які отримували ін'єкційні форми протитуберкульозних

препаратів та гепатопротектор аргініну глутамат, бактеріовиділення на 60 дозі ІФ припинилося у 60 % випадків ( $p < 0,05$ ). У 30 хворих рішенням центральної лікарської консультативної комісії (ЦЛКК) інтенсивну фазу було продовжено до 90 доз. Після проведення моніторингу мокротиння на 90 дозі, встановлено, що у 63,3 % випадків, у пацієнтів, які отримували стандартну схему лікування припинилось бактеріовиділення, що вказує на недостатню ефективність перорального шляху введення протитуберкульозних препаратів. У хворих 2-ї групи після 90 доз у інтенсивну фазу спостерігаються значно краща динаміка показників, бактеріовиділення продовжилось лише у 13,3 % пацієнтів.

У 6,7 % пацієнтів констатовано неефективне лікування на 90 дозі інтенсивної фази та рекомендовано перевід у 2-гу категорію лікування, оскільки не відмічалось зменшення масивності бактеріовиділення. У 21,7 % випадках, за рішенням ЦЛКК, інтенсивну фазу продовжено до 120 доз. Після мікроскопії мокротиння на 120 дозі, 70 % хворих 1-ї групи були переведені у підтримуючу фазу хіміотерапії та у 30 %, за рішенням ЦЛКК, встановлено діагноз неефективного лікування та переведено у 2-гу категорію лікування. Усі пацієнти 2-ї групи, яким було продовжено схему лікування до 120 дози, були обезбацилені та переведені у підтримуючу фазу хіміотерапії.

Значно кращі показники обезбацилення у хворих, які отримували ін'єкційні форми ізоніазиду та рифампіцину на фоні прийому гепатопротектора аргініну глутамат, можна пояснити перевагою парентерального шляху введення препаратів, що забезпечує 100 % біодоступність та контрольованість, зниження

токсичної дії з потенціюванням дії первинного препарату, точне дозування, швидке утворення високої концентрації препарату у вогнищі ураження, що не залежить від стану травної системи та який має психологічну складову, що є невід'ємною у довготривалому лікуванні хворих на туберкульоз.

Економічна обґрунтованість є одним із основних показників у формуванні режимів для лікування хворих на ТБ. Проведене нами дослідження продемонструвало, що при використанні ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину термін перебування хворих у стаціонарі становив 2200 ліжок/днів, що на 390 ліжок/днів менше, ніж у хворих які отримували стандартну схему з використанням таблетованих форм АМБП. Зменшення терміну перебування хворих у стаціонарі призводить до заощаджень на державному рівні, покращання психологічної складової та якості життя пацієнтів та прискорює переривання епідеміологічного ланцюга.

Вагомим критерієм ефективності лікування хворих на поширені, деструктивні процеси у легенях є позитивна рентгенологічна динаміка. Згідно Наказу МОЗ України № 620, рентгенологічний контроль проводиться під час поступлення, на кінець інтенсивної фази лікування та при завершенні основного курсу лікування (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

**Ефективність програми хіміотерапії із застосуванням  
ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину за результатами  
динаміки рентгенологічного дослідження**

Групи пацієнтів	60 доз (n=60)		90 доз (n=31)		120 доз (n=6)	
	Позитивна динаміка	Загоєння порожнин розпаду	Позитивна динаміка	Загоєння порожнин розпаду	Позитивна Динаміка	Загоєння порожнин розпаду
	%	%	%	%	%	%
1-група	23,3	3,3	50	21,4	50	25
2-група	47,3*	13,3*	72,7*	45,4*	100	100

Примітки:

1. \*Показник вірогідно відрізняється від такого у групі 1 ( $p < 0,05$ );
2. n – число спостережень.

Рентгенконтроль на 60 дозі ІФ продемонстрував, що у хворих які отримували запропоновану нами схему лікування, розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін спостерігалось на 50,7 % частіше ніж у гр. 1 (табл. 6.4) ( $p < 0,05$ ). Загоєння порожнин розпаду відмічалось у 13,3 % 2-ї групи проти 3,3 % 1-ї групи ( $p < 0,05$ ). За результатами рентгенологічного дослідження (через 3 місяці), розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін на 31,2 % зустрічалось частіше у гр.2 ніж у пацієнтів 1-ї групи. Загоєння порожнин розпаду спостерігалось у гр.1 – у 21,4 % пацієнтів та у гр.2 – у 45,4 % ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, за результатами комплексного обстеження згідно протоколу, проведене дослідження підтвердило вірогідно вищу ефективність при застосуванні у програмах АМБП інтенсивної фази у хворих на деструктивний ВДТБ із бактеріовіділенням та супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину відносно таблетованих їх форм, міжгрупове значення показників вірогідно відрізняється ( $p < 0,05$ ).



Отримані дані доводять, що бактеріостатична та бактерицидна дія проти МБТ залежить від концентрації препаратів і тривалості їх контакту з МБТ, чим більша концентрація в крові, тим довше вона зберігається на високих рівнях і вища бактерицидна дія, що і пояснює вищу ефективність ін'єкційних форм введення, та узгоджується з результатами інших досліджень.

Важливою складовою є визначення синдрому ендогенної інтоксикації (EI) у хворих на ВДТБ із супутнім ураженням Г-П-Б системи, оскільки EI є одним із найбільш важливих критеріїв, які визначають не тільки важкість загального стану пацієнта, але й поширеність специфічної запальної реакції та її системні ефекти. EI – це отруєння організму проміжними і кінцевими продуктами обміну речовин, внаслідок їх накопичення вище норми у зв'язку з/або підвищеним катаболізмом, або з блокадою детоксикаційних систем організму, зокрема, печінки, з наступним формуванням системного пошкодження. Непрямим критерієм важкості загального стану хворих з різними патологічними процесами є важкість ендогенної інтоксикації.

Розвиток синдрому EI є невід'ємною частиною патогенезу туберкульозу. Використовуючи сучасні обчислювальні технології, ми значно полегшуємо проведення розрахунків інтегративних показників інтоксикації, які є об'єктивними критеріями тяжкості захворювання та ефективності лікування.

Аналіз показника ЛІІ у гр.2, показує, що він є вірогідно нижчим (у 1,2 раза ( $p < 0,05$ )) відносно гр.1, однак, констатовано незначний приріст даного показника у гр.2 відносно початку лікування (у 1,1 раза,  $p > 0,05$ ).

Установлено, що показник ГПІ після ІФ в гр.1 є вірогідно вищим відносно гр.2 (у 1,3 раза ( $p<0,05$ )) та відмічається підвищення даного показника в 1,4 раза відносно такого до початку лікування ( $p<0,05$ ).

Таблиця 6.5

**Інтегративні показники ендогенної інтоксикації у хворих на вперше діагностований туберкульоз із супутнім ураженням гепато-біліарної системи у динаміці лікування за різними схемами ( $M\pm m$ )**

Показник	ПЗО (n=20)	Група 1 (n=30)		Група 2 (n=30)	
		до початку лікування	у кінці ІФ хіміотерапії	до початку лікування	у кінці ІФ хіміотерапії
ЛІІ (ум.од.)	1,3±0,5	1,6±0,05	1,8±0,07	1,55±0,07	1,5±0,05*
ГПІ (ум.од.)	1,9±0,46	2,1±0,06	2,99±0,07#	2,13±0,07	2,3 ±0,07*
ІЗЛК (ум.од.)	1,8±0,05	2,1±0,06	2,83±0,05#	1,95±0,05	2,1±0,05*
Ілім (ум.од.)	0,6±0,76	0,55±0,06	0,38±0,05	0,46±0,06	0,43±0,05

Примітки:

- # показник вірогідно відрізняється від такого до лікування ( $p<0,05$ );
- \*показник вірогідно відрізняється від такого у групі 1 ( $p<0,05$ ).

Доведено, що показник ІЗЛК у гр.2 є нижчим відносно відповідного показника в гр.1 (у 1,3 раза ( $p<0,05$ )). Показник лімфоцитарного індексу в обох групах вірогідно не відрізнявся.

Оцінка значень ЕІ у хворих на поширені, деструктивні форми туберкульозу, ймовірно, вказує на стан пацієнтів з середнім ступенем тяжкості інтоксикаційного синдрому. Вірогідне підвищення показників ЛІІ, ГПІ та ІЗЛК свідчить на користь розвитку

синдрому системної ендогенної інтоксикації та наявності у даних пацієнтів вторинного імунодефіцитного стану.

Після закінчення ІФ лікування у переважної більшості хворих на ТБ легень та патологією Г-П-Б системи спостерігалися поліпшення загального стану, позитивна динаміка з боку легеневого процесу. Проте, відмічається тенденція до погіршення окремих біохімічних показників крові, зокрема, має місце зростання рівня білірубину, показників АлАТ, АсАТ, креатиніну, тимолової проби, що свідчить про токсичний вплив хіміотерапії на метаболічні процеси у печінці (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

**Динаміка біохімічних показників крові у хворих на вперше діагностований поширений туберкульоз легень із супутнім ураженням гепато-панкреато-біліарної системи на кінець інтенсивної фази хіміотерапії залежно від схеми лікування (M±m)**

Біохімічний показник	Групи хворих (n=30)	До лікування	В кінці ІФ лікування
Загальний білок, (г/л)	Група 1	72,1±0,59	64,8±0,41
	Група 2	72,4±0,81	71,7±0,67*
Білірубін, (мкмоль/л)	Група 1	15,1±0,46	20,3±0,91#
	Група 2	14,9±0,44	16,8±0,48
АсАТ, ммоль/(год·л)	Група 1	0,51±0,015	0,78±0,016#
	Група 2	0,49±0,011	0,57±0,013
АлАТ, ммоль/(год·л)	Група 1	0,48±0,014	0,57±0,019
	Група 2	0,45±0,012	0,51±0,018
Сечовина, (ммоль/л)	Група 1	5,2±0,22	5,4±0,11
	Група 2	5,1±0,18	5,2±0,15
Креатинін, (кмоль/л)	Група 1	83,5±0,85	91,8±1,23
	Група 2	81,4±0,53	89,1±1,02
Тимолова проба, (од.)	Група 1	3,45±0,22	5,10±0,21*#
	Група 2	3,7±0,29	4,31±0,32

Коефіцієнт Рітиса	Група 1	1,06±0,011	1,37±0,15*#
	Група 2	1,09±0,21	1,12±0,22

Примітки:

1. #Показник вірогідно відрізняється від такого до лікування ( $p < 0,05$ );
2. \*показник вірогідно відрізняється від такого у групі 1 ( $p < 0,05$ ).

Як видно з даних таблиці 6.6, у гр. 1 відмічається достовірно нижчий рівень загального білка – на 9,6 % ніж у пацієнтів 2 гр. ( $p < 0,05$ ). Також, у гр. 1 встановлено достовірно вищі показники білірубину – на 17,2 %, АлАТ – на 19 %, АсАТ – на 22,4 % та тимолової проби – на 15,5 % у порівнянні з 2 гр. ( $p < 0,05$ ), що свідчить про розвиток медикаментозного гепатиту.

Достовірно встановлено, що у хворих які отримували таблетовані форми АМБП зміни у біохімічному аналізі крові були значно виразнішими та зростали до завершення основного курсу АМБП у випадку продовження інтенсивної фази до 90 та 120 доз. Установлено, що після отримання 90 доз в ІФ у хворих гр.1 показник загального білка був на 12,4 % нижчим, а білірубину на 16,3 % вищим ніж у гр.2 ( $p < 0,05$ ), вагомий внесок має те, що у пацієнтів гр.1 терміни перебування в ІФ лікування були подовженими, порівняно з гр.2.

Одним з вагомих синдромів порушення функціонального стану печінки є цитолітичний. Результатами нашого аналізу встановлено, що синдром цитолізу зустрічався у 23,3 % серед пацієнтів 1-ї групи та у 10 % гр. 2.

Дослідження крові і виявлення відхилень показників АСТ і АЛТ від норми проводиться для того, щоб визначити наявність пошкоджень печінки, викликаних різними видами гепатитів, цирозом, алкогольним ураженням, а також для контролю

ефективності проведеного лікування. Коефіцієнт Рітса, тобто співвідношення АСТ до АЛТ дає нам змогу також встановити вплив АМБП на функціонування печінки. Отримані нами результати продемонстрували, що в кінці ІФ лікування у пацієнтів 1ї групи даний показник був у 1.22 рази вірогідно вищим ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Через 2 місяці антимікобактеріальної терапії при проведенні ультразвукового обстеження гепатобіліарної системи в обох групах, відмічались наступні зміни: гепатомегалія – збільшення максимального косоного розміру правої долі печінки у 80,0 % хворих на  $(0,7 \pm 0,71)$  мм і становив  $(15,1 \pm 1,21)$  см ( $p < 0,05$ ); довжина лівої долі у 73,3 % хворих – на  $(0,82 \pm 0,12)$  см і становила  $(11,2 \pm 2,7)$  см ( $p < 0,05$ ); ознаки дифузного ураження структури печінкової паренхіми за рахунок мілких ехосигналів різної щільності, зниження звукопровідності та підвищення ехогенності паренхіми печінки, збільшення діаметру просвіту портальної вени у 68,3 % хворого.

Установлено, що у хворих на поширений туберкульоз легень з вираженими симптомами інтоксикації мають місце порушення білкового обміну і функції гепатобіліарної системи, а саме, зниження рівня загального білку, підвищення показників АЛАТ, АсАТ, тимолової проби. Порушення циркуляції крові в печінці виникають вже на ранніх стадіях токсичного пошкодження органа та передують біохімічним та клінічним зсувам. Зміна показників біохімічних тестів та патологічні ознаки при ультразвуковому дослідженні гепатобіліарної системи, свідчать про наявність гепатотоксичної, холестатичної або змішаної побічної дії антимікобактеріальних препаратів.

Для встановлення ефективності лікування хворих на ВДТБ за різними схемами лікування побудуємо нормалізований графік з отриманих значень.

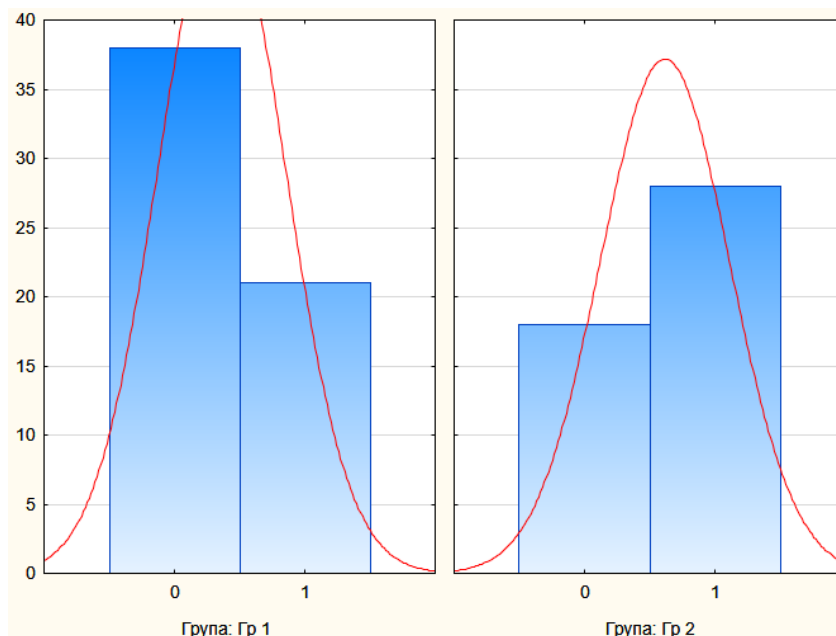


Рис. 6.1. Нормалізовані графіки згрупованих даних

З отриманих графіків можна зробити висновок, що схема лікування в групі 2 вірогідно ефективнішою ніж в першій, про це свідчить висота (кількість пацієнтів) стовбця з нормалізованим значенням вилікуваних пацієнтів (в другій групі він значно вищий ніж в першій).

Перевіримо той факт, що лікування в групах різне і не залежить від вибору пацієнтів по групах за допомогою критерію рангової кореляції Спірмана:

$$\rho = \frac{\sum_{i=1}^n \left( R_i - \frac{n+1}{2} \right) \left( S_i - \frac{n+1}{2} \right)}{n(n-1)(n+1) - \frac{1}{2} \left( \sum_{i=1}^q u_i^x \left( (u_i^x)^2 - 1 \right) + \sum_{i=1}^f u_i^y \left( (u_i^y)^2 - 1 \right) \right)}$$

де  $q, f$  - кількість зв'язок у вибірках  $x, y$ ;  $u_i^x, u_i^y$  - розміри зв'язок у вибірках  $x, y$ ;  $R_i$  - ранг спостереження  $x_i$  в ряду  $x$ ;  $S_i$  - ранг

спостереження  $y_i$  в ряду  $y$ . Результат розрахунку наведемо в наступній таблиці:

Таблиця 6.7

### Розрахунок коефіцієнта кореляції Спірмана

	Ознака Гр. 1	Ознака Гр. 2
Ознака Гр. 1	1,000000	0,429314
Ознака Гр. 2	0,429314	1,000000

З ймовірністю помилки  $p < 0,05000$  можна стверджувати про досить низький зв'язок (0,4293) між схемами лікування в досліджуваних групах.

За допомогою критерію Фішера дослідимо ефективність методик лікування в залежності від тривалості (60, 90 та 120 доз), для цього побудуємо проміжну таблицю з частотами ознак:

Таблиця 6.8

### Частоти виліковності/не виліковності пацієнтів по дозах АМБП

	60 доза		90 доза		120 доза	
	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2
Припинення бактеріовиділення	0,400	0,600	0,389	0,667	0,182	0,500
Бактеріовиділення продовжується	0,600	0,400	0,611	0,333	0,818	0,500

Знайдемо емпіричні значення статистики Фішера за

формулою:

$$\varphi_{em} = 2 \left| \arcsin(\sqrt{p}) - \arcsin(\sqrt{q}) \right| \sqrt{\frac{M \cdot N}{M + N}}$$

де  $p$  - доля пацієнтів, що вилікувалися в 1 групі;  $q$  - доля пацієнтів, що вилікувалися в 2 групі;  $N$  - кількість пацієнтів в день дослідження по 1 групі;  $M$  - кількість пацієнтів в день дослідження по 2 групі.

Результати розрахунку зведемо в наступну таблицю:

Таблиця 6.9

### Розрахункові значення критерія Фішера

		60 доза		90 доза		120 доза	
		Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2
60 доза	Гр. 1	0,000	1,560	0,076	1,584	1,386	0,378
	Гр. 2	1,560	0,000	1,427	0,405	2,528	0,378
90 доза	Гр. 1	0,076	1,427	0,000	1,513	1,217	0,405
	Гр. 2	1,584	0,405	1,513	0,000	2,467	0,589
120 доза	Гр. 1	1,386	2,528	1,217	2,467	0,000	1,181
	Гр. 2	0,378	0,378	0,405	0,589	1,181	0,000

Значення, які перевищують критичне ( $\varphi_{кр} = 1,64$ ) виділено.

Достовірність різниці лікування у вказаних групах складає 95%.

Перевіримо вказаний факт різниці за допомогою тестів  $\chi^2$  та Пірсона- $\chi^2$ .

Таблиця 6.10

### Достовірність різниці лікування

	Ступені волі	Тест $\chi^2$	Ймовірність $p$	Тест Пірсона- $\chi^2$	Ймовірність $p$
60 доза	4	30,244 99	0,000004	27,40421	0,000016
90 доза	5	10,686 45	0,057964	11,30424	0,045671
120 доза	2	0,2378 5	0,887874	0,23750	0,888030



Як видно з результатів розрахунку ймовірність помилитися у висновках про різницю методів лікування для першого етапу лікування (60 доз) 0,000004 (0,000016), для другого етапу лікування (90 доз) 0,057964 (0,045671) та для третього етапу – 0,887874 (0,888030), це вказує на те що на першому і другому етапі результати лікування суттєво відрізняються, а на третьому етапі результати лікування дуже схожі між собою.

Перевіримо зв'язок між дослідженими параметрами «припинення бактеріовиділення» та «позитивна рентгенологічна динаміка».

Представимо отримані значення у вигляді категоризованої діаграми:

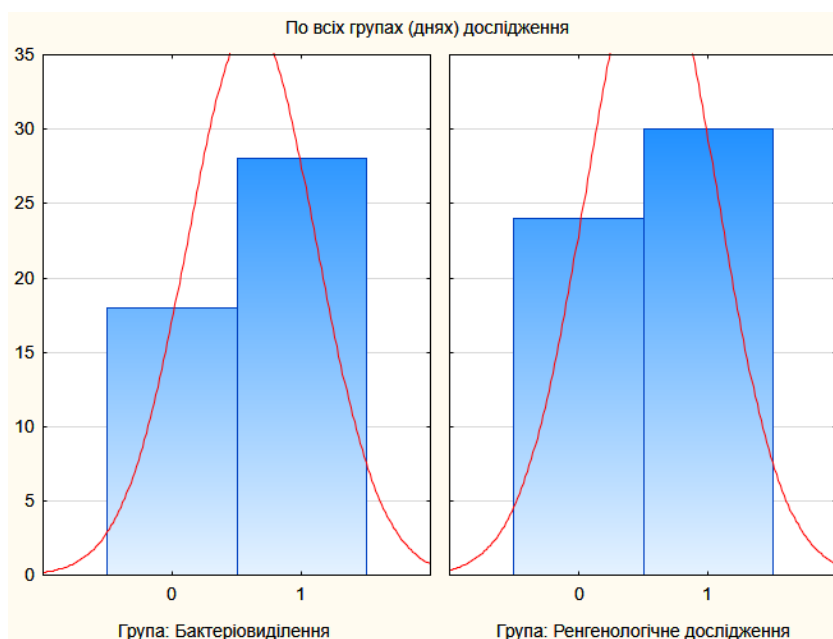


Рис. 6.2. Категоризовані діаграми по типам дослідження

Як видно з діаграми спостерігається майже однотипна тенденція за лікуванням, що дає можливість стверджувати про зв'язок між дослідженнями в цілому по лікуванню. Перевіримо цю гіпотезу за допомогою тестів  $\chi^2$  та Пірсона- $\chi^2$ :

$$\chi_{eml}^2 = N \cdot M \cdot \sum_{i=1}^L \frac{\left( \frac{n_i}{N} - \frac{m_i}{M} \right)^2}{n_i + m_i}$$

де  $N$  - кількість пацієнтів в день дослідження по 1 методу;  $M$  - кількість пацієнтів в день дослідження по 2 методу;  $n_i$  та  $m_i$  - кількість вилікуваних досліджених по 1 та 2 методах відповідно;  $L$  - кількість параметрів ознак дихотомічної шкали.

Таблиця 6.11

**Тест  $\chi^2$  та Пірсона- $\chi^2$  щодо ймовірності відсутності різниці в схемах лікування**

	Ступені волі	Тест $\chi^2$	Ймовірність $p$	Тест Пірсона- $\chi^2$	Ймовірність $p$
60 доза	4	37,01554	0,000000	32,18934	0,000002
90 доза	5	4,78752	0,442358	4,02885	0,545269
120 доза	2	5,04096	0,080421	5,29124	0,070961

Як видно з результатів розрахунку ймовірність помилитися у висновках про відсутність різниці методів дослідження для першого етапу лікування (60 доба/доза) 0,000002, для другого етапу лікування (90 доба/доза) 0,442358 (0,545269) та для третього етапу – 0,080421 (0,070961).

Проведемо дослідження про взаємозв'язок результатів визначення ендогенної інтоксикації та біохімічних показників крові по групах за допомогою t-критерію незалежних вибірок.

Для цього необхідне виконання двох умов:

1. Нормальність розподілу в кожній з груп;
2. Однорідність дисперсії по групах.

Для перевірки першої умови побудуємо графіки очікуваних нормальних значень для кожної спостережної групи:

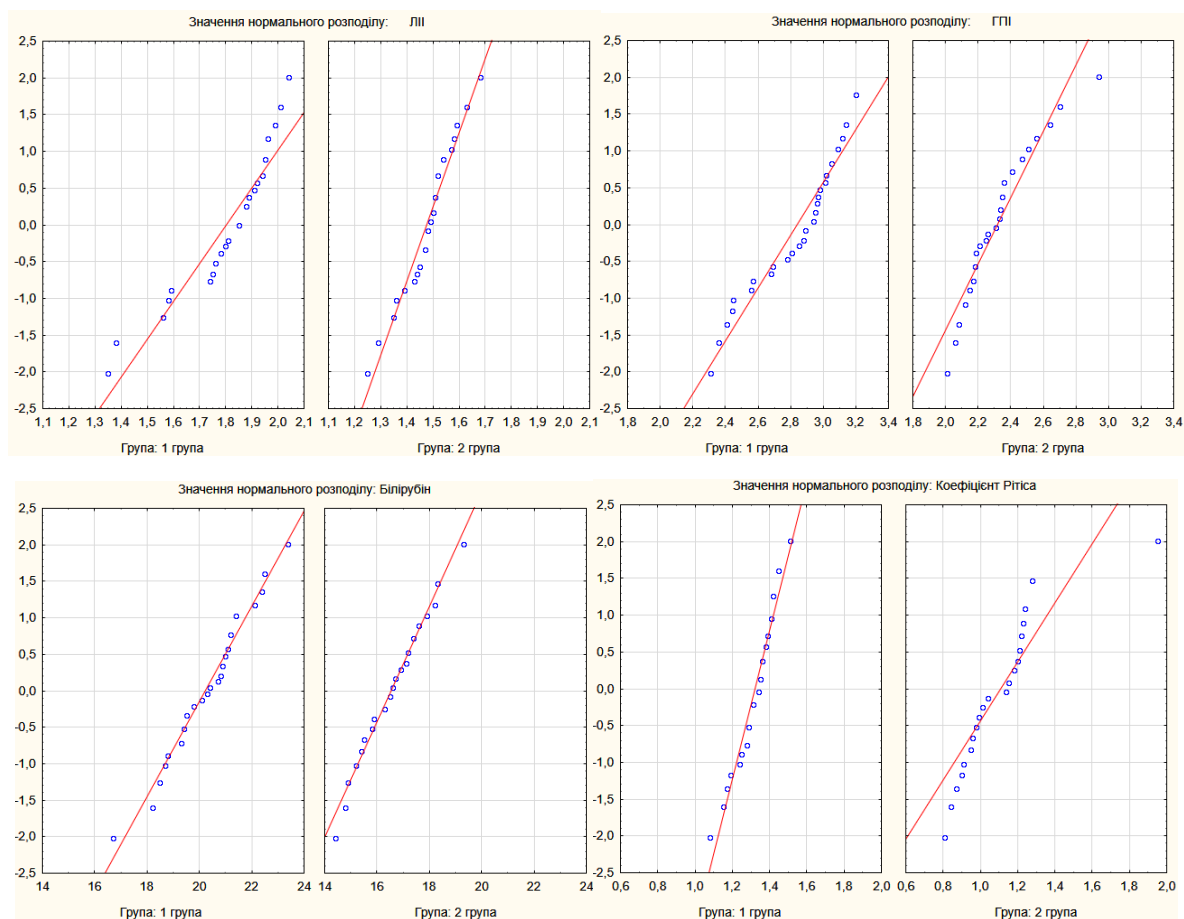


Рис. 6.3. Графіки очікуваних значень нормального розподілу

Як видно з графіків усі значення доволі близькі до червоної лінії, що доводить гіпотезу про нормальність розподілу спостережних значень. Для перевірки однорідності дисперсії скористаємось критерієм Левена.

Для перевірки нульової гіпотези про рівність дисперсій вибірок (гомогенність дисперсії, або гомоскедастичність). Якщо р-значення тесту Левена менше певного критичного значення, то наявну різницю дисперсій вважають статистично значущою. Тому нульову гіпотезу про рівність дисперсій всіх вибірок відкидають і роблять висновок, що їх дисперсії є різними.

Тестова статистика визначена наступним чином:

$$W = \frac{N - k}{k - 1} \frac{\sum_{i=1}^k N_i \left( \frac{1}{N_i} \sum_{j=1}^{N_i} |x_{ij} - \bar{x}_i| - \frac{1}{N} \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{N_i} |x_{ij} - \bar{x}_i| \right)^2}{\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{N_i} \left( |x_{ij} - \bar{x}_i| - \frac{1}{N_i} \sum_{j=1}^{N_i} |x_{ij} - \bar{x}_i| \right)^2}$$

де  $W$  - значення статистики;  $k$  - кількість різних груп до яких належать вибірки;  $N$  загальна кількість спостережень;  $N_i$  - кількість спостережень в  $i$ -ій групі.

Значимість статистики  $W$  тестують використовуючи квантиль рівня  $\alpha$  розподілу Фішера з  $k - 1$  і  $N - k$  ступенями свободи,  $\alpha$  - обраний рівень надійності тесту.

Та розрахуємо значення t-критерію Стюдента, в нашому випадку розмір вибірки відрізняється значно, застосуємо точнішу формулу розрахунку відповідної статистики:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{\frac{(N_1 - 1)\sigma_1^2 + (N_2 - 1)\sigma_2^2}{N_1 + N_2 - 2} \left( \frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right)}}$$

де  $M_1, M_2$  - середнє арифметичне,  $\sigma_1, \sigma_2$  - стандартне відхилення, а  $N_1, N_2$  - розміри вибірок.

Кількість ступенів свободи розраховують як

$$df = N_1 + N_2 - 2$$

Зведемо результати розрахунків в наступну таблицю:

Таблиця 6.12

**Значення t-критерію Стьюдента для визначення існування  
різниці між відповідними вибірками**

	$M_1$	$M_2$	$t$	$df$	$p$	$\sigma_1$	$\sigma_2$	F - критерій Фіше ра	$p_\sigma$
ЛПІ	1,80 300	1,47 733	8,9 217 6	58	0,00 0000	0,17 6560	0,09 3806	3,542 622	0,0 010 60
ГПІ	2,84 000	2,31 733	8,6 710 8	58	0,00 0000	0,25 8884	0,20 4887	1,596 535	0,2 137 58
Біліру бін	20,2 4000	16,5 4667	10, 670 60	58	0,00 0000	1,45 9239	1,21 0225	1,453 855	0,3 192 01
Коеф. Рітса	1,32 333	1,10 933	5,0 183 7	58	0,00 0005	0,09 3378	0,21 4089	5,256 472	0,0 000 25

В усіх випадках значення  $t$ -статистики значно більше за критичне значення 2,0021 ( $p > 0,05$ ), таким чином різниця між вибірками визнаються статистично значимі, та висновок про існування різниці між відповідними вибірками за допомогою методу Стьюдента підтверджується.

У цілому, як продемонстрували результати нашого дослідження, застосування парентеральних форм уведення АМБП на фоні прийому гепатопротектора аргініну глутамат має клінічне та епідемічне значення, оскільки скорочує резервуар інфекції, запобігає розвитку токсичного ураження печінки та формуванню

побічних реакцій на хіміотерапію.

Результати проведеного нами дослідження дозволяють зробити наступні висновки:

- схема програмної хіміотерапії з ін'єкційним введенням ізоніазиду та рифампіцину відносно таблетованих їх форм в інтенсивну фазу на фоні прийому гепатопротектора аргініну глутамат характеризується припиненням бактеріовиділення в основній групі у 93,3 % випадків проти 70 % у контрольній; позитивною рентгенологічною динамікою на 60 й дозі ІФ у 47,3 % проти 23,3 %, відсутністю основних клінічних проявів у 73,3 % проти 56,7 % контрольної групи ( $p < 0,05$ );

1. пацієнтам із вперше діагностованим туберкульозом легень, супутнім ураженням гепато-панкреато-біліарної системи та нульовим поліморфізмом генів GSTT1+/ GSTM1-, GSTT1-/ GSTM1+, GSTT1-/ GSTM1- включення до програм індивідуальних режимів інтенсивної фази хіміотерапії ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину достовірно забезпечує 100 % біодоступність та контрольованість, зниження токсичної дії з потенціюванням дії первинного препарату, точне дозування, швидке утворення високої концентрації препарату у вогнищі ураження, що не залежить від стану травної системи, особливостей харчування, наявності супутньої патології, знижується кількість побічних ефектів, інтенсифікується лікування, що у подальшому допоможе контролювати та запобігати поширенню резистентної інфекції;
2. застосування схеми антимікобактеріальної терапії з ін'єкційним шляхом введення препаратів та призначенням аргініну глутамату при чутливому туберкульозі з виявленою

несприятливою комбінацією функціональних алелей у гаплотипі (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 / GSTM1 +, GSTT1 +/ GSTM1 0/0) сприяє припиненню бактеріовиділення в основній групі на 60 дозі у 68,6 % випадків, на 120 – у 96,7 %, (у групі контролю – у 40,7 % та 70 % випадків); позитивній рентгенологічній динаміці на 60-й дозі – у 57,3 % проти 23,3 % випадків контрольню, відсутності клінічних проявів у 83,3 % проти 56,7 % випадків групи контрольної; на тлі зниження основних показників ендогенної інтоксикації; відсутності ознак прогресування гепатотоксичних реакцій (рівень загального білірубину крові в основній групі є нижчим на 17,2 %, АлАТ – на 19 %, АсАТ – на 22,4 % порівняно з групою контролю), супроводжується вірогідно нижчим показником тимолової проби (на 15,5 %) та коефіцієнту Рітса (у 1,2 рази), ( $p < 0,005$ ; у всіх випадках). У кінці основного курсу ефективне лікування встановлено у 86,7 % пацієнтів основної групи проти 56,7 % випадків контролю.

3. економічна обґрунтованість є одним із основних показників у формуванні режимів для лікування хворих на ТБ. Проведене нами дослідження продемонструвало, що при використанні ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину термін перебування хворих у стаціонарі становив 2200 ліжок/днів, що на 390 ліжок/днів менше, ніж у хворих які отримували стандартну схему з використанням таблетованих форм АМБП.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики / Г.Г. Автандилов. – М.: РМАПО, 1998. – С. 141-144.
2. Александріна Т. А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні / Т. А. Александріна // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 7-13.
3. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич, М. І. Линник // Укр. пульмон. журн. – 2012. – № 1. – С. 5-7. 7.1.
4. Антоненко П. Б. Ефективність лікування туберкульозу легень в залежності від рівня ізоніазиду в крові / П. Б. Антоненко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 3, № 2. – С. 122-126.
5. Асмолов О.К. Ефективність застосування L-аргініну для корекції первинних ниркових порушень у хворих з уперше діагностованим туберкульозом легень / О. К. Асмолов, С. О. Полякова, Я. В. Бєсєда // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 1. - С. 28-32.
6. Багрій М.М. Методики морфологічних досліджень / М.М. Багрій, В.А. Діброва. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 328 с.
7. Баранов В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Баранов В. С. – СПб.: Н-Л, 2009. – 528 с.
8. Вплив різних методів введення протитуберкульозних препаратів на їх переносимість при лікуванні хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень [Текст] / Н. А.



Герасимова, С. О. Полякова // Український медичний альманах. - 2013. - № 1. - С. 55-56 .

9. Демченко О. М. Ефективність лікування туберкульозу легень в залежності від рівня ізоніазиду в крові / О. М. Демченко, П. Б. Антоненко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 3, № 2. – С. 122-126.

10. Дзига С. В. Деякі аспекти патогенезу синдрому ендогенної інтоксикації / С. В. Дзига // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 3. – С. 15-16.

11. Діагностична ефективність рутинних методів мікробіологічної діагностики туберкульозу / О. А. Журило, А. І. Барбова, М. Т. Клименко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 2. – С. 40-41.

12. DOTS-стратегія та ефективність лікування хворих на туберкульоз / В. Мельник, В. Матусевич, І. Новожилова [та ін.] // Журнал практичного лікаря. – 2008. – № 1. – С. 13-17.

13. Докторова Н. П. Частота побочных реакции при лечении больных туберкулезом / Н. П. Докторова, Т. И. Морозова, Л. Е. Паролина // Фтизиатрия та пульмонология. – 2013. – № 1 (6). – С. 19.

14. Досвід використання глутаргіну при лікуванні хронічного гепатиту С [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://infect.org.ua/index.php?option=com\\_content&task=view&id=437&Itemid=30](http://infect.org.ua/index.php?option=com_content&task=view&id=437&Itemid=30)

15. Дубров В. В. Эффективность препарата Энерсель в лечении пациентов с впервые диагностированным туберкулезом легких с предположительно сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам и у пациентов с

подтвержденным мультирезистентным туберкулезом легких / В. Дубров, Т. Дуброва, В. Сухарева [и др.] // Туберкулез. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 1. – С.85-91.

16. Ерохин В. В. Молекулярные, субклеточные и клеточные механизмы патогенеза туберкулезного воспаления легких / В. В. Ерохин // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. – 2009. – Vol. 5. – № 2. – С. 267-269.

17. Єсипенко С. В. Аналіз причин поширеності мультирезистентного туберкульозу в Одеській області / С. В. Єсипенко, В. В. Філюк, Н. А. Герасимова //Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2014. - № 3. - С. 85-89.

18. Запалення – типовий патологічний процес / М. С. Регада, Т. М. Бойчук,

Ю. І. Бондаренко [та ін.]. – [вид. 2-е, доп. та перер.]. – Львів, 2013. – 148 с.

19. Клінічно-рентгенологічний атлас з діагностики захворювань легень: навчальний посібник / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів, А. В. Бойко,

В. П. Шаповалов. – Чернівці: Медуніверситет, 2014. – 342 с.

20. Клочков А. Е. Оценка эффективности глутаргина в лечении острого токсико-аллергического гепатита у больных туберкулезом легких /

А.Е. Клочков // Глутаргін – нові перспективи фармакотерапії захворювань печінки : зб. наук. праць за матеріалами наук.-практ. конф., Х. – 2003. – С. 132-135.

21. Корнага С. І. Мультирезистентність мікобактерій туберкульозу у хворих з рецидивами туберкульозу легень / С. І. Корнага, І. Т.

П'ятночка, Н. В. Тхорик // Інфекційні хвороби. - 2014. - № 3. - С. 87-89.

22. Костик О. Деструктивний туберкульоз легень : бактеріологічні особливості / О. Костик, І. Ільницький, І. Ільницька // Практична медицина. – 2008. – Т. XIV, № 3. – С. 43-46.

23. Линник М.І. Організація виявлення та лікування хворих на туберкульоз легень і заходи щодо їх поліпшення [Текст] : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : [спец.]14.01.26 "Фтизіатрія" / Микола Іванович Линник ; ДУ Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМНУ. – К., 2015. - 28 с.

24. Логинов А. С. Клиническая морфология печени / А. С. Логинов, Л. И. Аруин. – М.: Медицина, 1985. – С. 25-29.

25. Марченко Г. Ф. Стан функції печінки у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень у поєднанні з вірусними гепатитами В і/або С / Г. Ф. Марченко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2015. – № 1 (20). – С. 30-34.

26. Мельник В. М. Аналіз недоліків організації лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз / В. М. Мельник, І. О. Новожилова. В. Г. Матусевич [и др.] // Туберкульоз, Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3. – С. 5-10.

27. Мельник В.М. Хіміорезистентний туберкульоз : стан проблеми в Україні / В.М. Мельник, І.О. Новожилова, В.Г. Матусевич // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 5(97). – IX/X. – С. 43-45.

28. Мишин В. Ю. Эффективность химиотерапии и стойкость клинического излечения у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с позиций доказательной

медицины / В. Ю. Мишин, А. С. Кононец // Пульмонология. – 2012. – № 5. – С. 41-49.

29. Можливості фармакотерапії туберкульозу легень / М. М. Кужко,

М. Т. Клименко, Н. М. Гульчук [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. № 4. – С.57-64.

30. Молекулярна епідеміологія / В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, В. Й. Крисюн та ін. – Одеса: ОДМУ, 2009. – 356 с.

31. Мякишева Т. В. Факторы риска туберкулеза легких у пациентов молодого возраста / Т. В. Мякишева, Е. Е. Рашкевич // Фтизиатрия та пульмонология. – 2014. – № 1 (8). – С. 22-28.

32. Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз у дорослих»». – К., 2014.

33. Нізова Н.М., Павлова О.В., Щербинська А.М., Стельмах О.М. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник. – К., 2015. – С. 14.

34. Новожилова І.О. Світові тенденції зростання резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів (огляд літератури) / І.О. Новожилова, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 6(92). – С. 26-28.

35. Общая патология человек: руководство для врачей : в 2 т. / [под. ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С. Саркисова]. – [2-е изд.]. – М.: Медицина, 1990. – Т. 1 – С. 44-45.

36. Оптимізація патогенетичного лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / О.І. Чопорова, О.С. Шевченко,

Н.С.Слепченко

[та ін.]// Бук. мед.вісник. – 2011. – Т. 15, № 3 (59). – С. 260-265.

37. Основы компьютерной биостатистики : анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. И. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко. – Донецк, 2006. – 214 с.

38. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза / Ю. Фещенко, С. Черенко, В. Мальцев [и др.] // Український медичний часопис. – 2008. – № 3. – С. 117-125.

39. П'ятночка І. Т. Про рецидиви туберкульозу легень / І. Т. П'ятночка, С. І. Корнага, Н. В. Тхорик // Вісник наукових досліджень. – 2014. – № 2. – С.53-54.

40. Павлова Е. С. Эффективность лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с патологией желудочно-кишечного тракта : автореф. дис.. кан. мед. наук. : спец. 14.00.26 «Фтизиатрия» / Е. С. Павлова. – М., 2005. – 115 с.

41. Паліативне лікування хворих з невдачею лікування у випадку мультирезистентного туберкульозу / В.П. Мельник, О.В. Панасюк, Т.Г. Хурса [и др.] // Фітотерапія. Часопис. - 2013. - № 2. - С. 26-31.

42. Патолого-анатомическая диагностика основных форм туберкулеза (по данным секционных исследований) / В. Ерохин, Л. Гедымин, З. Земскова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 7. – С. 54-64.

43. Патологоанатомическая диагностика основных форм туберкулеза (по данным секционных исследований) [Текст] / В.В.

Ерохин [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 8. – С. 45-62.

44. Петренко В. І. Лікування хіміорезистентного деструктивного туберкульозу легень: клінічна ефективність і переносимість геміфлоксацину та інших фторхінолонів наприкінці інтенсивної фази терапії / В. І. Петренко, Г. В. Радиш // Лікарська справа. 2013. – № 8. – С. 55-63.

45. Петренко В. І. Вплив індуктора інтерферону на клінічні показники у хворих на інфільтративний уперше діагностований туберкульоз легень / В. І. Петренко, Ю.А. Варченко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2014. № 1 (16). – С.20-28.

46. Пішак В. П. Комп'ютерно-денситометричні та спектральні параметри білкового компонента трофобласта, децидуоцитів, материнських і плодових еритроцитів плаценти при експериментальній гіпохромній анемії вагітних / В. П. Пішак, І. С. Давиденко, Ю. Є. Роговий // Одеський мед. журнал. – 2003. – № 6. – С.26-29.

47. Применение индексов интоксикации для оценки тяжести течения эндогенной интоксикации у больных с деструктивным туберкулезом легких / Л. В. Лебедь, И. В. Киреев, П. И. Потейко, А.А. Ляшенко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – Т. 7, № 1. – С.184-188.

48. Профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів у хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ залежно від випадку захворювання [Текст] / Н. А. Литвиненко [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 85–91.

49. Процюк, Р.Г. ВІЛ-інфекція/СНІД – актуальна проблема в Україні [Текст] / Р.Г. Процюк, Є.Р. Процюк // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. - № 2 (5). – С. 69-81.
50. Процюк, Р.Г. Особливості перебігу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД [Текст] / Р.Г. Процюк // Український пульмонологічний журнал. – 2007. - № 4. – С. 9-13.
51. П'ятночка І. Т. Біохімічні показники крові у хворих на туберкульоз легень у процесі хіміотерапії / І. Т. П'ятночка, С. І. Корнага, В. І. П'ятночка // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 46-49.
52. П'ятночка І. Т. Шляхи зниження розповсюдження мультирезистентного туберкульозу з погляду фтизіоепідеміології / І. Т. П'ятночка, С. І. Корнага, Н. В. Тхорик // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. - 2014. - № 4. - С. 67-71.
53. П'ятночка І.Т., Корнага С.І., Тхорик Н.В. Про прихильність до лікування хворих на туберкульоз // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2015.— № 1.— С. 108—111.
54. Радиш Г. В. Переносимість геміфлоксацину та інших фторхінолонів у режимах антимікобактеріальної терапії хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень / Г. В. Радиш // Туберкульоз, Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3. – С.22-30.
55. Солопаева И. М. Стимуляция регенерации патологически измененной печени и хорионический гонадотропин / И. М. Солопаева, Б. П. Солопаев. – Новгород: ННГУ им. Н. И. Лобачевского, 1991. – 147 с.
56. Тодоріко Л. Д. Молекулярно-генетичні аспекти формування резистентності мікобактерій туберкульозу / Л. Д. Тодоріко //

Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2013. – № 4. – С. 7-11.

57. Тодоріко Л. Д. Оцінка режимів антимікобактеріальної терапії у вперше діагностованих хворих, які входять до групи ризику формування хіміорезистентного туберкульозу легень / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук // Актуальні питання медичної науки та практики: Зб. наук. пр. ЗМАПО. – Запоріжжя, 2011. – Т. 1, К. 2, Вип. 78. – С. 95-100.

58. Тодоріко Л. Д. Характеристика супутніх захворювань травної системи та їхня роль у формуванні резистентного туберкульозу легень / Л. Д. Тодоріко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3. – С. 68-73.

59. Тодоріко Л. Д. Генетические аспекты формирования лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* / Л. Д. Тодоріко // 21 century: fundamental science and technology Ш / Create Space / North Charleston, SC, USA. – 2014. – Vol. 1. – P. 52-54.

60. Тодоріко Л.Д. Основні синдроми й методи обстеження в пульмонології та фтизіатрії: Навчальний посібник для самостійної роботи студентів старших курсів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації / Л.Д. Тодоріко, А.В. Бойко – Київ : Медкнига, 2013. – 432 с.

61. Тодоріко Л.Д. Особливості епідемії туберкульозу на сучасному етапі // Л.Д. Тодоріко, І.В. Єременчук // Буковинський мед. вісник. – 2010. – № 4 (56). – С. 171-174. 4.1.

62. Тодоріко Л.Д. Особливості перебігу коморбідності туберкулезу легень і захворювань органів дихання / Л.Д. Тодоріко, О.В.



Підвербецька // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання пульмонології» (Донецьк, 2013 р.). – С. 25-29.

63. Тодоріко Л.Д. Резистентність мікобактерій туберкульозу: міфи та реальність [Текст] / Л. Д. Тодоріко, В. І. Петренко, М. М. Гришин // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2014. - № 1. - С. 60-67

64. Тодоріко Л.Д. Характеристика супутніх захворювань травної системи та їхня роль у формуванні резистентного туберкульозу легень / Л. Д. Тодоріко //Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2014. - № 3. - С. 68-73 .

65. Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник). – К., 2015. – 173 с.

66. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник за 2012-2013 роки) / МОЗ України, Центр мед. статистики МОЗ України ; гол. ред. Ю.І. Фещенко; відп. ред. Голубчиков М.В. [та ін.] - К., 2014. - 75 с.

67. Туберкульоз у мігрантів : сучасний стан проблеми / Л. Д. Тодоріко, В. І. Петренко, Г. В. Радиш [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 3. – С. 9-15.

68. Фещенко Ю. І. Особливості розповсюдження туберкульозу та оцінка протитуберкульозних заходів в Україні / Ю. І. Фещенко [и др.] // Журнал Академії мед. наук України. – 2014. – Т.20, № 1. – С.92-98.

69. Фещенко Ю.І. Епідемія туберкульозу в Україні : історичні аспекти та сучасний стан проблеми / Ю.І. Фещенко, С.А. Черенько // Наук. журн. МОЗ України. – 2013. – № 1. – С. 48-50.

70. Фещенко Ю.І. Нові випадки туберкульозу легень: результати лікування, причини недостатньої ефективності / Ю. І. Фещенко, В.

М. Петренко, С. О.Черенько // Журнал Академії Медичних Наук України. - 2007. - Т. 13, № 3. - С. 567-578. 16.1.

71. Фещенко Ю.І., Черенько С.О., Бялик Й.Б. та ін. Ефективність стаціонарного лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії. Укр. хіміотерапевтич. журн., 2: 33–37. 18.1.

72. Халфарян А. А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей : Учебник. – М. : Издательство Бином, 2010. – 496 с.

73. Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування [Текст] / С. О. Черенько [та ін.] // Туб., легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 2. – С. 19–25.

74. Чопорова О. І. Вплив глутаргіну на показники метаболічної інтоксикації у хворих на туберкульоз легень / О. І. Чопорова // Вісн. Харк. нац. ун-ту. – 2009. – № 855. – С. 56-62.

75. Шано В. П. Синдром эндогенной интоксикации / В. П. Шано // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2011. – № 1(25). – С. 3-8.

76. Ясінов Д.А., Полувінко І.О., Смагіна Л.Т. Ефективність психологічного супроводу прихильності до лікування туберкульозу на стаціонарному етапі // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 1. – С. 55–59.

77. A multiplex real-time PCR method for detection of GSTM1 and GSTT1 copy number / M. Timofeeva, B. Jager, A. Rosenberg [etal.] // Clin. Biochem. – 2009. – Vol. 42. – P. 500–509.

78. Abubakar I, Zignol M, Falzon D, Raviglione M, Ditiu L, Masham S, et al. Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership. *Lancet Infect. Dis.* 2013;13:529–539.6.1.
79. Actor J. K. Immunopathology of tuberculosis / J. K.Actor, R. Hunter, C.Jagannath // *Molecular pathology of lung diseases.* – New York : Springer New York. – 2008. – P. 419-428.
80. Alberto M. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management / Alberto Matteelli, Alberto Roggi, Anna CC Carvalho // *Clinical Epidemiology.* – 2014. – №6. – 3. 111–118. 10.1.
81. Alter M.J. Epidemiology of Hepatitis C. *Hepathology.* - 2007. vol.36. №3. suppl.I p. 62-65.
82. Analysis of tuberculosis treatment outcomes in the European Union and European Economic Area : efforts needed towards optimal case management and control / D. Manissero, V. Hollo, E. Huitric [et al.] // *Eurosurveillance.* – 2010. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [www.eurosurveillance.org](http://www.eurosurveillance.org)
83. Antioxidant Gene Polymorphisms and Susceptibility to a Rapid Decline in Lung Function in Smokers / J.-Q. He, J. Ruan, J.E. Connett et al. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* - 2012. — Vol. 166. - P. 323-328.
84. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity up to-date review / A. Tostmann, M. J. Boeree, R. E. Aarnoutse [etal.] // *Gastroenterol. Hepatol.* –2008. – Vol. 23, № 2. – P. 192-202.
85. Association between combinations of glutathione-S-transferase M1, T1 and P1 genotypes and non-alcoholic fatty liver disease / M.

Hori, K. Oniki, T. Nakagawa [etal.] // Liver Int. – 2009. – Vol. 29(2). – P.164-168.

86. Association of GST null genotypes with anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity in Western Indian population. / V. H. Gupta, M. Singh, D. N. Amarapurkar [et al.] // Ann. Hepatol. – 2013. – Vol. 12 (6). – P. 959-965.

87. Associations of CYP1A1, GSTM1, and CYP2E1 polymorphisms with lung cancer suggest cell type specificities to tobacco carcinogens / L. Le Marchand, L. Sivaraman, L. Pierce et al. // Cancer Res. - 2008. - Vol. 58.- P. 4858-4863.

88. Bolt H. M. Relevance of the deletion polymorphisms of the glutathione S-transferases GSTT1 and GSTM1 in pharmacology and toxicology / H. M. Bolt and R. Their // Curr. Drug. Metab. – 2006.– Vol. 7. – P.613-628.

89. Bouhafs R.K, Jarstrand C. Effects of antioxidants on surfactant peroxidation by stimulated human polymorphonuclear leukocytes. Free Radic Res.(England) Jul. 2007 36(7) p.727-734.

90. Brewer T.F. Yong time due: reducing tuberculosis mortality in the 21 st century. Arch. Med. Res. 2006 vol.36 №6 p617-621.

91. Caminero J. A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies / J. A. Caminero // Int. J. Tuberc. LungDis. – 2006. – V. 10, № 8. – P. 829-837.

92. Caminero, J. A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding [Text] / J. A. Caminero // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 382–390.

93. Cherenko S. A. Effectiveness and safety of gatifloxacin in patients with drug resistance tuberculosis before unsuccessfully treated with ofloxacin and ciprofloxacin / S. A. Cherenko, E. R. Tarasenko // Europ.

- Respir. J. – 2006. –  
V. 28., Suppl. 50., s. 588. – P. 3448.
94. Clinical outcome of individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study [Text] / V. Leimane [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 318–326.
95. Clinical trial of the efficacy of linezolid in XDR pulmonary tuberculosis [Text] / M. Lee [et al.] // Berlin. Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14. – P. 56.
96. Comolet T. Multidrug-resistant tuberculosis: challenges of a global emergence // Bull. World Health Organ. – 2015. – Vol. 93, N 4. – P. 279–282.
97. Combined analysis of germline polymorphisms of p53, GSTM1, GSTT1, CYP1A1, and CYP2E1: relation to the incidence rate of cervical carcinoma / J.W. Kim, C.G. Lee, Y.G. Park et al. // Cancer. - 2000. - Vol. 88. - P. 2082 -2091.
98. Combined effect of GSTM1 gene deletion, GSTT1 gene deletion and MTHFR C677T mutation in male in fertility / V. Dordevic, A. Nikolic, M. Ljujic [etal.] // Arch. Biol. Sci. – 2010. – Vol. 62 (3). – P. 531-530.
99. Combined effect of smoking and inherited polymorphisms in arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1 on bladder cancer in a Tunisian population / K. Rouissi, S. Ouerhani, R. Marrakchi [et al.] // Cancer Genet. Cytogenet. – 2009. – Vol. 190(2). – P.101-107.
100. Concurrence of histological features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease / E. M. Brunt, S. Ramrakhiani, B. G. Crodes[et al.] // Modernpathology. – 2003. – Vol. 16, №1. – P. 49-56.
101. Correlates of treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) : a systematic review and meta-analysis [MSc

thesis] / R. Y. Akcak [et al.] // McGill University Department of Epidemiology, Statistics and Occupational Health, Montreal, Canada, 2010.

102. Correlation between promoter methylation of glutathione-S-transferase P1 and oxidative stress in acute-on-chronic hepatitis B liver failure / T. Li, Q. H. Meng, Z. Q. Zou [et al.] // J. Viral. Hepat. – 2011. – № 18. – P. 226-231.

103. Cost-effectiveness of the three I's for HIV/TB and ART to prevent TB among people living with HIV [Text] / S. Gupta [et al.] // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2014. – Vol. 18, № 10. – P. 1159-1165.

104. CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a nested case-control study / S. W. Tang, X. Z. Lv, Y. Zhang [et al.] // J. Clin. Pharm. Ther. – 2012. – Vol. 37 (5). – P. 588-593.

105. Cytogenetic effects induced by Prestige oil on human populations: the role of polymorphisms in genes involved in metabolism and DNA repair / B. Pérez-Cadahía, B. Laffon, V. Valdiglesias [et al.] // Mutat. Res. – 2008. – Vol. 653 (1-2). – P.117-123.

106. Daniel T.M. The history of tuberculosis. *Rapid. Med.* 2007 vol.100 №11 p. 1826-1870.

107. David W. Tar content of cigarettes in relation to lung cancer / W. David, D.W. Kaufman, J.R. Palmer et al. // *Amer. J. Epidemiol.* - 2009. - Vol. 129. -P. 703-711.

108. Delayed antiretroviral therapy despite integrated treatment for tuberculosis and HIV infection [Text] / M.R. Patel [et al.] // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2014. – Vol. 18, № 6. – P. 694-699.

109. De-Souza D.A. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine / D.A. De-Souza , L.J. Greene // Crit Care Med. – 2005. – №33(5). – P. 1125-1135. 15.2.
110. Differential inhibition of human immunodeficiency virus type 1 fusion, gp120 binding and CC-chemokine activity by monoclonal antibodies to CCR5 / W.C. Olson, G.E. Rabut, K.A. Nagashima et al. // J. Virology. - 2009. - Vol. 73.-P. 4145-4155.
111. Downs J.H. The gastrointestinal tract and HIV pathogenesis / J.H. Downs // S Afr J Clin Nutr. – 2010. – № 23 (1). – P. 65-68. 13.2.
112. Drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region: An analysis of surveillance data / Matteo Zignol, Masoud Dara, Anna S. Dean [et al.] // Drug Resistance Updates Volume 16, Issue 6 , Pages 108-115, December 2013.1.
113. Duarte E. C. Factors associated with deaths among pulmonary tuberculosis patients: A case-control study with secondary data / E. C. Duarte, A. L. Bierrenbach, J. B. da Silva // Journal of Epidemiology and Community Health. – 2009. – № 63. – P. 233-238.
114. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis [Text] / F.X. Blanc [et al.] // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 365, № 16. – P. 1471-1481.
115. Effectiveness of tuberculosis treatment / L. Nazareth Fernandes da Paz, M. Deise de Oliveira Ohnishi, C. Melo Barbagelata [et al.] // J. Bras. Pneumol. –2012. – № 38(4). – P. 503-510.
116. Epidemic spread of multidrug-resistant tuberculosis in Johannesburg, South Africa / Ben J. Marais, Charmaine K. Mlambo, Nalin Rastogi [et al.] // J Clin Microbiol. –2013. №51(6). – 3. 1818–1825. 8.1.

117. Evaluation of intestinal mucosal permeability function in patients with acute pancreatitis / Nagpal K., Minocha V. R., Agrawal V., Kapur S. // *The American Journal of Surgery*. – 2006. – Vol. 192(1). – P. 24-28. 16.2.
118. Ferreira T. ImageJ. User Guide / T. Ferreira, W. Rasband. – New York : National Institute of Health. – 2012. – 187 p.
119. Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R. G. Knodell, K. G. Ishak, W. C. Black [et al.] // *Hepatology*. – 1981. – № 1. – P. 431-435.
120. Fourati S. et al. Multidrug-resistant tuberculosis: Epidemiology and risk factors // *Rev. Pneumol. Clin.*— 2015.— Vol. 71, N 4.— P. 233—241.
121. Franke M. F. Risk Factors and Mortality Associated with Default from Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment / M. F. Franke // *CID*. – 2008. – V. 46. – P. 1844–1851.
122. Frequency of glutathione-S-transferase M1 deletion in smokers with emphysema and lung cancer / D.J. Harrison, A.M. Cantlay, F. Rae et al. // *Hum. Exp. Toxicol.* - 2007. - Vol. 16. - P. 356 - 360.
123. Genetic polymorphism of GSTM1 and GSTP1 in lung cancer in Egypt / M. Maggie Ramzy, M. Mohei El-Din Solliman, A. Hany Abdel-Hafiz [et al.] // *Intern. J. Of Collabor. Research on Intern. Med. &Public Health*. – 2011. – Vol. 3 No. 1. – P.41-51.
124. Genetic polymorphisms of CYP2E1 and GSTM1 loci and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity / S. K. Sharma, B. K. Jha, A. Sharma [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. – 2014. – Vol. 18 (5). – P. 588-593.



125. Genetic polymorphisms of glutathione-S-transferases and disease activity of rheumatoid arthritis / Grabar P. Bohanec, D. Logar, M. Tomsic [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2009. – Vol. 27 (2). – P. 229-236.
126. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients / R. L. Teixeira, R. G. Morato, P. H. Cabello [et al.] // Mem. Inst. Oswaldo. Cruz. – 2011. – Vol. 106 (6). – P. 716-724.
127. Genetic susceptibility to lung cancer with special emphasis on CYP1A1 and GSTM1: a study on host factors in relation to age at onset, gender, and histological cancer types / A.K. Alexandrie, M.I. Sundberg, J. Seidegard et al. // Carcinogenesis (Lond.). - 2006. - Vol. 15. - P. 1785 - 1790.
128. Genetic variants of glutathione S-transferase as possible risk factors for hepatocellular carcinoma: a HuGE systematic review and meta-analysis / D. L. White, D. Li, Z. Nurgalieva [et al.] // Am J Epidemiol. – 2008. – № 4. – P. 377–389.
129. Global tuberculosis report 2014 – 171 p.
130. Glutathione S-transferase GSTM 1, null genotype may be associated with susceptibility to age-related cataract / S. K. Çelîk, N. Aras, Ö. Yildirim [et al.] // Adv Clin Exp Med. – 2015. – Vol. 24 (1). – P. 113 – 119.
131. Glutathione S-transferase T1- and M1-null genotypes and coronary artery disease risk in patients with Type 2 diabetes mellitus. / S. Manfredi, D. Calvi, M. delFiandra [et al.] // Pharmacogenomics. – 2009. – Vol. 10(1). – P.29-34.
132. Glutathione transferases in bacteria / N. Allocati, L. Federici, M. Masulli [et al.] // FEBS J. – 2009. – № 276 (1). – P. 58–75.

133. Glutathione-S-transferase and microsomal epoxide hydrolase gene polymorphisms and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Slovak population / J. Zidzik, E. Slabá, P. Joppa [et. al.] // Croat. Med. J. – 2008. – Vol. 49 (2). – P.182-191.

134. Glutathione-S-transferase M1 and codon 72 p53 polymorphisms in a northwestern Mediterranean population and their relation to lung cancer susceptibility / J. To-Figueras, M. Gene, J. Gomez-Catalan et al. // Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. - 2006. - Vol. 5. - P. 337 - 342.

135. Goldstein J. A. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily / J. A. Goldstein, S. M. F. de Morais // Pharmacogenetics. - 2004. -vol. 4.-P. 285-299.

136. Grant A. Managing drug resistant tuberculosis / A. Grant, Ph. Gothard,

G. Thwaites // BMJ. – 2008. – V. 337. – P. 564-569.

137. GST M1-T1 null allele frequency patterns in geographically assorted human populations: a phylogenetic approach / S.P. Kasthurinaidu, T. Ramasamy, J. Ayyavoo [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10(4). – P. 23-27.

138. GSTM1 Gene. Gene Cards. The Human Gene Compendium 2012. Электронный ресурс. Режим доступа:

<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GSTM1&search=gstm1>.

139. GSTM1-null polymorphism as possible risk marker for hypertension: results from the aging and longevity study in the Sirente Geographic Area (iSIRENTE study) / E. Capoluongo, G. Onder, P. Concolino [et. al.] // Clin. Chim. Acta. – 2009. – Vol. 399 (1-2). – P.92-96.

140. Harries A.D. Safety, effectiveness, and outcomes of concomitant use of highly active antiretroviral therapy with drugs for tuberculosis in resource-poor settings [Text] / A.D. Harries, R. Chimzizi, R. Zacharian // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367, № 9514. – P. 944-945.
141. Hayes J.D. Glutathione transferases / J.D. Hayes, J.U. Flanagan, I.R. Jowsey // *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. – 2005. – № 45. – P. 51–88.
142. Hu Y., Wu L., Li D. et al. Association between cytokine gene polymorphisms and tuberculosis in a Chinese population in Shanghai: a case-control study // *BMC Immunol*. – 2015. – N 16. – P. 8.
143. He G. X. Availability of second-line drugs and anti-tuberculosis drug susceptibility testing in China: a situational analysis [Text] / G. X. He, S. van den Hof, M. W. Borgdorff // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2010. – Vol. 14, № 7. – P. 884–889.
144. Ikeda T. Drug-induced idiosyncratic hepatotoxicity: prevention strategy developed after the troglitazone case / T. Ikeda // *Drug Metab Pharmacokinet*. – 2011. – № 1. – P. 60-70.
145. Impact of genetic polymorphisms in cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferases M1, T1, and P1 on susceptibility to esophageal cancer among high-risk individuals in China / W. Tan, N. Song, G.Q. Wang et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. - 2011. - Vol. 9. - P. 551 - 556.
146. Impact of glutathione S-transferase M1 and T1 gene polymorphisms on the smoking-related coronary artery disease. / S. J. Kim, M. G. Kim, K. S. Kim [et al.] // *J. Korean Med. Sci*. – 2008. – Vol. 23(3). – P.365-372;
147. Intensified tuberculosis case finding among HIV-infected persons from a voluntary counseling and testing center in Addis Ababa, Ethiopia

[Text] / S. Shah [et al.] // Journal of acquired immune deficiency syndromes. – 2009. – Vol. 50, № 5. – P. 537-545.

148. Intensive phase non-compliance to anti tubercular treatment in patients with HIV-TB coinfection: a hospital-based cross-sectional study [Text] / P. Sardar [et al.] // Journal of community health. – 2010. – Vol. 35, № 5. – P. 471-478.