

И. И. Иорданова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2001. – Т. 101, № 4. – С. 29–31.

4. *Діагностика та лікування легкої черепно-мозкової травми: метод. рекомендації / за ред. В. М. Башковського.* – Чернівці, 2004. – 14 с.

5. *Казимірко Н. К.* Черепно-мозкова травма. Гострий і віддалений період (клініко-діагностичні та терапевтичні алгоритми) / Н. К. Казимірко, Т. В. Мироненко, М. П. Смирнова. – Луганськ, 2010. – 115 с.

6. *Коновалов А. Н.* Черепно-мозговая травма: клин. руководство / А. Н. Коновалов, Л. Б. Лихтерман, А. А. Потапов. – М., 2001. – Т. 2. – 549 с.

7. *Мироненко Т. В.* К вопросу о патогенезе последствий легкой черепно-мозговой травмы / Т. В. Мироненко, М. П. Смирнова, С. Н. Казарцева // *Загальна патологія та патологічна фізіологія.* – 2007. – № 6. – С. 40–47.

8. *Померанцева О. В.* Отдаленные последствия закрытой черепно-мозговой травмы / О. В. Померанцева // *Український медичний часопис.* – 2004. – № 2140. – С. 40–52.

9. *Тайцлин В. И.* Закрытая черепно-мозговая травма и ее последствия / В. И. Тайцлин // *Международный медицинский журнал.* – 2002. – № 1/2. – С. 58–62.

10. *Шунина Н. В.* Допплерографические особенности кровотока в сонных артериях у пациентов с нарушениями сна после перенесенной черепно-мозговой травмы / Н. В. Шунина, А. И. Романенко // *Український вісник психоневрології.* – 2011. – Т. 19, вип. 3 (68). – с. 28–30.

11. *Clients perspectives on problems many years after traumatic brain injury / S. Dean, A. Colantonio, G. Ratcliff, S. Chase // Psychological Reports.* – 2000. – Vol. 86, N 2. – P. 653–658.

12. *Factors influencing failure to return to work due to traumatic brain in-*

*jury / A. I. Greenspan, J. M. Wrigley, M. Kresnow [et al.] // Ibid.* – 1996. – Vol. 10, N 3. – P. 207–218.

13. *Langlois J. A.* Traumatic brain injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths / J. A. Langlois, W. Rutland-Brown, K. E. Thomas. – Atlanta Ga, 2006. – 55 p.

14. *Neurosurgery: Selected Textures: The manual is intended for students and interns of Higher Medical Educational Establishment of the IIIrd–IVth levels of accreditation using English.* – Odessa: The Odessa State Medical University, 2003. – 287 p.

15. *Prediction of employment outcome one to three years following traumatic brain injury (TBI) / K. Gollaher, W. High, M. Sherer [et al.] // Brain Injury.* – 1998. – Vol. 12, N 4. – P. 255–263.

#### REFERENCES

1. Abdullaev R.Ya., Kalashnikov V.Y., Marchenco V.G. et al. Dopplerography of great vessels of the neck. Nauch. Posobie. Kharkiv, Novoe slovo, 2008. p. 48.

2. Alekseenko Yu.V. Mild cranial trauma. Vitebsk, Izd. VMGU, 2011. 155 p.

3. Babina L.M., Artumanova V.V., Iordanova I. I. Consequences of cranio-cerebral trauma. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakov* 2001; 101 (4): 29-31.

4. Bashkovskiy V.M. (ed.) Diagnostics and medical treatment of mild cranio-cerebral trauma. Method. recommend. Chernivtsi, 2004. 14 p.

5. Kazimirko N.K., Mironenko T.V., Smirnova M.P. Cranial-cerebral trauma. Acute and remote period (clinical-diagnostic and therapeutic algorithms). Lugansk, 2010. 115 p.

6. Konovalov A.N., Likhтерman L.B., Potapov A.A. Craniocerebral trauma: Klinich. rukovodstvo. Moscow, 2001; 2. 549 p.

7. Mironenko T.V., Smirnova M.P., Kazartseva S.N. About the question of consequences of mild craniocerebral trauma. *Zagalna patologia i patologichna fiziologia* 2007; 6: 40-47.

8. Pomerantseva O.V. Remote consequences of craniocerebral trauma. *Ukrainsk. med. chasopys* 2004; 2140: 40-52.

9. Taytslin V.I. Closed craniocerebral trauma and its consequences. *Mezhdunar. med. zhurnal* 2002; 1/2: 58-62.

10. Shunina N.V., Romanenko A.I. Dopplerographic features of blood flow of carotic arteries in patients with disturbed sleep after craniocerebral trauma. *Ukrainsk. visnyk psihonevrologii.* 2011; 19, iss. 3 (68): 28-30.

11. Dean S., Colantonio A., Ratcliff G., Chase S. Clients perspectives on problems many years after traumatic brain injury. *Psychological Reports* 2000; 86 (2): 653-658.

12. Greenspan A.I., Wrigley J.M., Kresnow M., et al. Factors influencing failure to return to work due to traumatic brain injury. *Ibid.* 1996; 10 (3): 207-218.

13. Langlois J.A., Rutland-Brown W., Thomas K.E. Traumatic brain injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths. Atlanta Ga, 2006. 55 p.

14. *Neurosurgery: Selected Textures: The manual is intended for students and interns of Higher Medical Educational Establishment of the IIIrd–IVth levels of accreditation using English.* Odessa, The Odessa State Medical University, 2003. 287 p.

15. Gollaher K., High W., Sherer M., et al. Prediction of employment outcome one to three years following traumatic brain injury (TBI). *Brain Injury* 1998; 12 (4): 255-263.

Поступила 13.02.2014

УДК [615+577.21]:616-002.5:615.28

П. Б. Антоненко

## ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ CYP2E1

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК [615+577.21]:616-002.5:615.28

П. Б. Антоненко

### ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА CYP2E1

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Целью данной работы было изучение особенностей туберкулеза легких согласно клеточному составу периферической крови и биохимическим маркерам крови в зависимости от генотипа цитохрома P-450 2E1 (CYP2E1). Проведен анализ медицинских карт 86 больных, получивших стационарное лечение в Одесском областном противотуберкулезном диспансере в 2012 г.



В начале и при завершении стационарного лечения больные с генотипом *CC* имели более высокие биохимические показатели, в частности аланинаминотрансферазы, аспартатамино-трансферазы и гамма-глутамилтрансферазы, чем больные с генотипами *CD*, *DD*, что свидетельствует о высоком риске поражения печени в группе *CC*. Также у больных с генотипом *CC* наблюдалась более высокая концентрация диеновых конъюгатов и более низкая активность ката-лазы, чем у пациентов с генотипами *CD*, *DD*.

**Ключевые слова:** туберкулез, *CYP2E1*, печень.

**UDC:** [615+577.21]:616-002.5:615.28

**P. B. Antonenko**

#### **LABORATORY INDICES IN THE PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS ACCORDING TO *CYP2E1* GENOTYPE**

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

It is known that the efficiency of treatment of numerous diseases, including pulmonary tuberculosis (TB) largely depends on the genetic characteristics of a person, for example from the polymorphism of genes of xenobiotics detoxification. Among them there is an important gene of cytochrome P-450 2E1 (*CYP2E1*) — an enzyme that participate in metabolism of the most effective antituberculosis drug isoniazid. The aim of present work was to detect the peculiarities of pulmonary tuberculosis (TB) according on cellular content of cells count and biochemical markers in the blood depending on *CYP2E1* genotype in Odessa regional antituberculous dispensary in 2012 year.

At the end of in-patient treatment individuals with *CC*, *CD* genotype had lower level of hemoglobin and higher amount of leucocytes, and higher level of erythrocyte sedimentation rate. At the beginning as well as at the end of hospital phase treatment patients with *CC* genotype had higher level of biochemical indices like alanine aminotransferase (AlAT), aspartate aminotransferase (AsAT) and gamma glutathamile transferase than patients with *CD*, *DD* genotypes that exhibited higher risk of liver disturbances in *CC* group. For instance, at the end of in-patient treatment in the individuals with *CC* genotype the level of AlAT, AsAT was higher by 49.5 % ( $p < 0.001$ ) and 23.9 % ( $p = 0.003$ ) correspondently than in the individuals with *CD*, *DD* genotypes. That also correlates with higher concentration of dyene conjugates and lower activity of catalase in patients with *CC* genotype relatively to patients with *CD*, *DD* genotype.

**Key words:** tuberculosis, *CYP2E1*, liver.

За період 2006–2011 рр. захворюваність на всі форми активного туберкульозу в Україні достовірно зменшилася на 19,2 % — з 83,2 до 67,2 на 100 тис. населення [1]. Водночас кількість хворих із резистентним туберкульозом зростає — частота первинної хіміо-резистентності становить від 7 до 25 % хворих у різних регіонах, а вторинна резистентність сягає 75 %, що зумовлює відсутність поліпшення ефективності лікування [2].

Відомо, що ефективність лікування багатьох захворювань, їх перебіг і наслідки значною мірою залежать від генетичних особливостей людини, зокрема від поліморфізму генів детоксикації ксенобіотиків [3; 4]. Серед останніх є і ген цитохрому P-450 2E1 (*CYP2E1*) — ферменту, який бере участь у метаболізмі найбільш ефективного протитуберкульозного препарату ізоніазиду [4]. Тому поліморфізм цього гена може впливати на концентрацію ізоніазиду й ефективність хіміотерапії туберкульозу. У попередніх роботах нами було показано, що поліморфізм іншого ге-

на біотрансформації цього препарату визначає концентрацію ізоніазиду і наслідки лікування [5; 6]. Тому наступним етапом стало вивчення ефективності лікування хворих на туберкульоз з урахуванням генотипу *CYP2E1*.

**Мета** роботи — визначити особливості динаміки перебігу туберкульозу легенів залежно від поліморфізму *CYP2E1* згідно з клітинним складом периферичної крові та біохімічними показниками крові.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Був проведений аналіз медичних карт 86 хворих на туберкульоз легенів, що вперше діагностований, на початку і наприкінці стаціонарного лікування в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері у 2012 р., з яких 40 (46,5 %) жінок і 46 (53,5 %) чоловіків. Вік хворих становив від 18 до 73 років (середній вік — 35,9 року). Усі хворі на туберкульоз отримували стандартну терапію, включаючи ізоніазид, згідно з наказом МОЗ України № 384 від 9.06.2006 р. [7]. Визначали кількість еритроцитів,

лейкоцитів, лейкоцитарну формулу, рівень гемоглобіну, середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті (MCHC), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), проводили печінкові проби (загальний білірубін, аланінаміно-трансфераза (АлТ), аспартат-амінотрансфераза (АсТ), гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ)).

Генотип *CYP2E1* у хворих на туберкульоз було визначено на початку лікування. ДНК-матеріал був екстрагований з крові хворих на туберкульоз із використанням набору ДНК-сорбБ (АмпліСенс, Російська Федерація). Визначення генотипу *CYP2E1* було проведено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і ендонуклеазного аналізу [8; 9]. Для цього визначали наявність мутації в 6-му інтроні і 5-му у фланкуючому регіоні за допомогою відповідних ферментів ендонуклеаз *Dral* and *RsaI*. Рівень дієнових кон'югатів (ДК) визначали у сироватці крові з використанням гептан-ізопропілового спирту з подальшим вимірюванням на СФ-46 при довжині хвилі 233 нм на початку лікування [10]. Активність



каталази вивчали в сироватці крові з застосуванням перекису водню і молібдату амонію та подальшим вимірюванням на СФ-46 при довжині хвилі 410 нм [11]. Потім обчислювали інтегральний показник — антиоксидантний індекс як відношення активності каталази до вмісту ДК. Розрахунок фармакокінетичних і статистичних даних проводили із залученням Microsoft Excel, програми "Primer Biostatistica".

### Результати дослідження та їх обговорення

Відповідно до генотипу *CYP2E1*, із 86 пацієнтів 84 (97,7 %) не мали мутацій у 5-фланкуючому регіоні (генотип *c1/c1*), решта — 2 (2,3 %) пацієнти мали один мутований алель (генотип *c1/c2*). Щодо інтрону 6, то більшість хворих, а саме 74 (86,0 %), не мали мутацій у цій ділянці (генотип *CC*), 11 хворих (12,8 %) мали один мутований алель (генотип *CD*), 1 (1,2 %) хворий мав обидва мутованих алеля (генотип *DD*). Обидва хворих з мутацією в 5-фланкуючому регіоні також мали мутацію у 6-му інтроні. У подальшому для зручності ми виділили окремо групу хворих, які не мали мутацій у 6-му інтроні (генотип *CC*), і групу хворих, які мали мутації у вказаному локусі (генотипи *CD*, *DD*). Після завершення стаціонарного лікування у 2 (16,7 %) хворих із генотипом *CD*, *DD* було знято діагноз туберкульозу легень і встановлено діагноз раку легень. Серед хворих із генотипом *CC* жодного випадку раку легень не виявлено, генотип хворому не було встановлено, тобто генотип *CD*, *DD* частіше асоціювався з розвитком раку легень, ніж генотип *CC* ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 14,63$  при критичному значенні в даному випадку і далі 3,84). Також у одного хворого з кожної групи діагноз туберкульозу легень було замінено на діагноз пневмонії. Отже, наприкінці стаціонарного лікування діагноз туберкульозу легень залишився у 73 хворих з генотипом *CC* і 9 хворих з генотипом *CD*, *DD*.

Саме медичні карти цих хворих були залучені для подальшої статистичної обробки.

На початку лікування кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну та МСНС вірогідно не відрізнялися між групами хворих на туберкульоз з різним генотипом *CYP2E1* ( $p > 0,05$ ) (табл. 1, рис. 1).

Також майже не відрізнялися кількість та формула лейко-

цитів у периферичній крові між носіями різних генотипів *2E1*. Водночас серед носіїв генотипу *CC* децю вищим був рівень лейкоцитів у периферичній крові та нижчим показник ШОЕ, ніж у пацієнтів з генотипом *CD*, *DD* (табл. 2). У 29,5 % пацієнтів з генотипом *CC* і третини хворих з генотипом *CD*, *DD* діагностовано лейкоцитоз у периферичній крові; 62,3 % пацієнтів з ге-

Таблиця 1

### Показники «червоної крові» та швидкість осідання еритроцитів залежно від генотипу *CYP2E1*, Mean $\pm$ SEM

Група	Кількість еритроцитів, Т/л	Гемоглобін, г/л	МСНС	ШОЕ
На початку лікування				
<i>CC</i> , n=73	4,72 $\pm$ 0,04	122,90 $\pm$ 1,51	275,62 $\pm$ 0,98	22,56 $\pm$ 1,62
<i>CD</i> , <i>DD</i> , n=9	4,76 $\pm$ 0,06	120,00 $\pm$ 2,61	274,14 $\pm$ 1,42	25,00 $\pm$ 2,34
Після стаціонарного лікування				
<i>CC</i> , n=73	4,69 $\pm$ 0,05	125,05 $\pm$ 1,42	285,41 $\pm$ 2,64 <sup>#</sup>	9,80 $\pm$ 0,80 <sup>#</sup>
<i>CD</i> , <i>DD</i> , n=9	4,77 $\pm$ 0,12	116,43 $\pm$ 2,78 <sup>*</sup>	274,57 $\pm$ 3,04 <sup>*</sup>	12,00 $\pm$ 2,38 <sup>#</sup>

Примітка. У табл. 1–3: \* —  $p < 0,05$  щодо відповідної групи з генотипом *CC*; # —  $p < 0,05$  щодо відповідної групи на початку лікування.

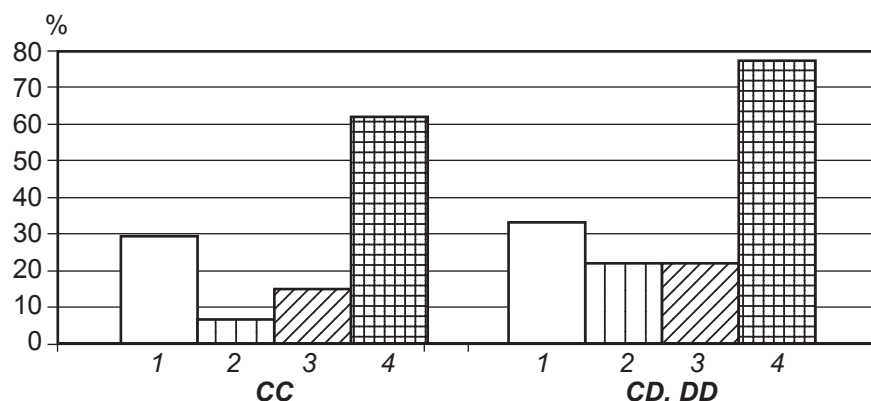


Рис. 1. Кількість хворих із патологічними зрушеннями у периферичній крові на початку стаціонарного лікування згідно з генотипом *CYP2E1*. На рис. 1, 2: 1 — лейкоцитоз; 2 — відносний лімфоцитоз; 3 — відносний гранулоцитоз; 4 — підвищена ШОЕ

Таблиця 2

### Показники «білої крові» залежно від генотипу *CYP2E1*, Mean $\pm$ SEM

Група	Кількість лейкоцитів, Г/л	Лімфоцити, %	Моноцити, %	Гранулоцити, %
На початку лікування				
<i>CC</i> , n=73	8,15 $\pm$ 0,23	29,87 $\pm$ 0,78	4,96 $\pm$ 0,14	64,69 $\pm$ 0,83
<i>CD</i> , <i>DD</i> , n=9	7,39 $\pm$ 0,54	31,01 $\pm$ 1,92	4,76 $\pm$ 0,37	64,21 $\pm$ 1,98
Після стаціонарного лікування				
<i>C</i> , n=73	6,43 $\pm$ 0,19 <sup>#</sup>	36,38 $\pm$ 0,90 <sup>#</sup>	5,11 $\pm$ 0,14	58,34 $\pm$ 0,92 <sup>#</sup>
<i>CD</i> , <i>DD</i> , n=9	6,58 $\pm$ 0,68	37,69 $\pm$ 2,31 <sup>#</sup>	4,94 $\pm$ 0,29	57,33 $\pm$ 2,21 <sup>#</sup>



нотипом *CC* і 77,8 % хворих з генотипом *CD, DD* (рис. 2).

Наприкінці стаціонарного лікування рівень еритроцитів у хворих на туберкульоз практично не змінився порівняно з початковими показниками. Водночас рівень гемоглобіну та МСНС були на 7,4 % ( $p=0,035$ ;  $CI=0,64...16,60$ ) і 3,9 % ( $p=0,030$ ;  $CI=-30,69...-1,63$ ) відповідно вищими у хворих з генотипом *CC*, ніж у носіїв генотипу *CD, DD*. У результаті стаціонарного лікування МСНС у хворих з генотипом *CC* зросла на 3,6 % ( $p<0,001$ ;  $CI=-15,36...-4,22$ ). Показник ШОЕ на момент виписування у пацієнтів з генотипом *CC* зменшився в 2,3 разу ( $p<0,001$ ;  $CI=11,13...14,39$ ), у хворих з генотипом *CD, DD* — майже в 2,1 разу ( $p=0,001$ ;  $CI=5,99...20,01$ ) щодо вихідного рівня. Кількість хворих з генотипом *CC* і підвищеною ШОЕ зменшилася в 1,9 разу ( $p<0,05$ ;  $\chi^2=7,45$ ), з генотипом *CD, DD* — на 22,2 % ( $p>0,05$ ) щодо початкового рівня. У результаті стаціонарного лікування середній рівень лейкоцитів знизився у носіїв генотипу *CC* на 26,7 % ( $p<0,001$ ;  $CI=1,13...2,31$ ), генотипів *CD, DD* — на 12,3 % ( $p>0,05$ ) щодо початкового рівня. По завершенні стаціонарного лікування відсоток лімфоцитів у лейкоцитарній формулі у хворих з генотипом *CC* зріс на 21,8 % ( $p<0,001$ ;  $CI=-8,86...-4,16$ ), з генотипами *CD, DD* — на 21,5 % ( $p=0,039$ ;  $CI=-12,99...-0,37$ ). Також під час лікування кількість хворих з генотипом *CC* з відносним лейкоцитозом зросла в 4,6 разу ( $p<0,05$ ;  $\chi^2=11,78$ ), з генотипами *CD, DD* — удвічі ( $p>0,05$ ). Тим же часом, зменшилася частка гранулоцитів у лейкоцитарній формулі — на 10,9 % у хворих з генотипом *CC* ( $p<0,001$ ;  $CI=3,90...8,80$ ) і на 12,0 % — з генотипами *CD, DD* ( $p=0,033$ ;  $CI=0,64...13,12$ ).

Водночас як на початку, так і наприкінці стаціонарного лікування відносна кількість моноцитів не відрізнялася між хворими із різним генотипом *CYP2E1*.

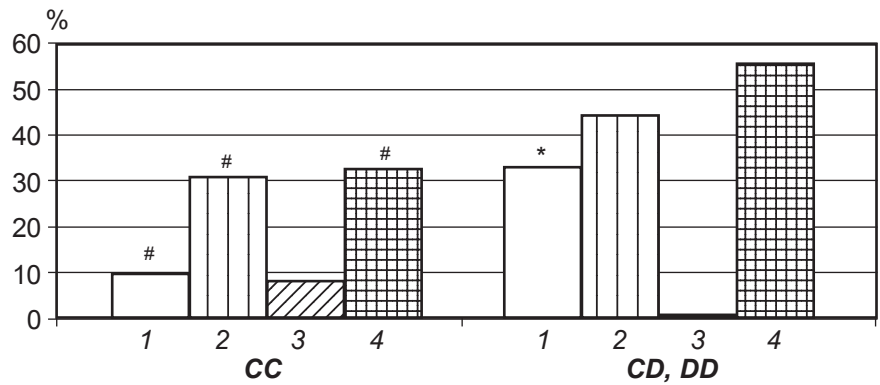


Рис. 2. Кількість хворих із патологічними зрушеннями у периферичній крові наприкінці стаціонарного лікування згідно з генотипом *CYP2E1*. На рис. 2, 4: \* —  $p<0,05$  щодо відповідної групи з генотипом *CC*; # —  $p<0,05$  щодо відповідної групи на початку лікування

На початку лікування у хворих з генотипом *CC* рівень білірубину був вищим, ніж у носіїв генотипів *CD, DD*, на 33,2 % ( $p=0,042$ ;  $CI=0,13...7,17$ ), АлТ — на 65,6 % ( $p=0,006$ ;  $CI=2,79...15,97$ ), ГГТ — на 41,0 % ( $p=0,020$ ;  $CI=1,48...16,72$ ) (табл. 3). Крім того, серед хворих з geno-

типом *CC* частіше траплялися хворі з підвищеними біохімічними показниками, ніж серед носіїв генотипів *CD, DD*, хоча різниця була невірогідною у зв'язку з малою кількістю хворих в останній групі (рис. 3). Збігалися з початковими біохімічними показниками й індика-

Таблиця 3

**Біохімічні показники крові залежно від генотипу *CYP2E1*, Mean±SEM**

Група	Білірубін	Тимолова проба	АлТ	АсТ	ГГТ
На початку лікування					
<i>CC</i> , n=73	14,63±0,64	2,14±0,15	23,67±1,20	26,65±1,12	31,27±1,39
<i>CD, DD</i> , n=9	10,98±0,77*	2,02±0,29	14,29±1,30*	20,29±1,07	22,17±1,44*
Після стаціонарного лікування					
<i>CC</i> , n=73	13,12±0,48	2,29±0,16	28,02±1,11#	29,37±1,15	33,43±1,26
<i>CD, DD</i> , n=9	11,96±0,51	1,56±0,13	18,71±1,09##	23,71±1,07##	29,14±2,18#

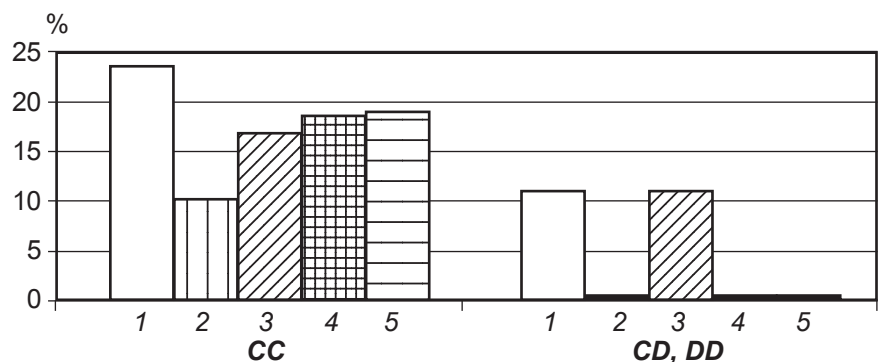


Рис. 3. Кількість хворих із патологічними зрушеннями біохімічних показників крові на початку стаціонарного лікування згідно з генотипом *CYP2E1*. На рис. 3, 4: 1 — білірубін; 2 — тимолова проба; 3 — АлТ; 4 — АсТ; 5 — ГГТ



Показники про- й антиоксидантної систем залежно від генотипу *CYP2E1*, Mean±SEM

Генотип <i>CYP2E1</i>	Дієнові кон'югати, моль/л	Каталаза, мкат/л	Антиоксидантний індекс
CC, n=73	1,686±0,019	0,146±0,005	0,086±0,003
CD, DD, n=9	1,553±0,107*	0,287±0,032*	0,193±0,026*

Примітка. \* —  $p < 0,05$  щодо відповідної групи з генотипом CC.

тори про-, антиоксидантної систем крові у хворих на туберкульоз. Зокрема, рівень ДК у носіїв генотипів *CD*, *DD* був на 8,6 % вищим ( $p=0,041$ ;  $CI=0,06...2,60$ ), а активність каталази і антиоксидантний індекс — удвічі ( $p < 0,001$ ;  $CI=-1,78...-1,04$ ) і 2,2 разу ( $p < 0,001$ ;  $CI=-1,33...-0,75$ ) більшими, ніж у носіїв генотипу *CC* (табл. 4).

На момент завершення стаціонарного лікування в усіх групах хворих спостерігалось певне зниження загального білірубину, але цей процес мав невірогідний характер. Також зменшилася кількість хворих з генотипом *CC*, які мали гіпербілірубінемію, — у 2,4 разу ( $p < 0,05$ ;  $s^2=4,17$ ) і зовсім були відсутні такі випадки серед хворих з генотипами *CD*, *DD* (рис. 4). Показники тимолової проби мали тенденцію до зростання у носіїв генотипу *CC* і тенденцію до зниження у хворих з генотипами *CD*, *DD* ( $p > 0,05$ ). Під час стаціонарного лікування показники АлТ зросли на 18,4 % ( $p=0,009$ ;  $CI=-7,58...-1,12$ ) у носіїв генотипу *CC* і на 30,9 % ( $p=0,018$ ;  $CI=-7,98...-0,86$ ) у хворих з генотипом *CD*, *DD*. Також майже удвічі зросла кількість хворих з підвищеною активністю АлТ серед хворих з генотипом *CC* ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2=4,01$ ). Наприкінці стаціонарного лікування рівень АсТ у носіїв генотипу *CC* зріс на 10,2 % ( $p > 0,05$ ), у хворих з генотипами *CD*, *DD* — на 16,9 % ( $p=0,036$ ;  $CI=-6,59...-0,25$ ). Рівень ГГТ у плазмі крові у носіїв генотипу *CC* збільшився на 6,9 % ( $p > 0,05$ ), у пацієнтів з генотипами *CD*, *DD* — на 31,4 % ( $p=0,016$ ;  $CI=-12,46...-1,48$ ). Наприкінці лікування у хворих з генотипом *CC* рівні АсТ і АлТ були вищими, ніж у хворих з генотипами *CD*, *DD*, відповідно на 49,5 % ( $p < 0,001$ ;  $CI=9,37...21,95$ ) і на 23,9 % ( $p=0,003$ ;  $CI=3,21...15,41$ ). Також серед пацієнтів з генотипами *CD*, *DD* взагалі були відсутні хворі з підвищеною активністю АлТ і АсТ, водночас у індивідів з генотипом *CC* цей показник сягав 32,8 % ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2=$

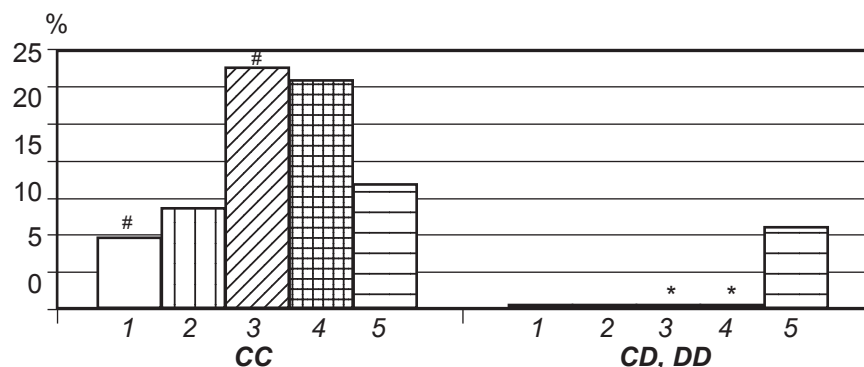


Рис. 4. Кількість хворих із патологічними зрушеннями біохімічних показників крові наприкінці стаціонарного лікування згідно з генотипом *CYP2E1*

$=4,13$ ) і 31,1 % ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2=3,85$ ) відповідно.

Отже, в результаті стаціонарного лікування було встановлено, що незалежно від генотипу *2E1* у хворих на туберкульоз відбулося зниження ШОЕ, кількості лейкоцитів, відносної кількості гранулоцитів, водночас зросла відносна кількість лімфоцитів, що розцінюється як ознака ефективного лікування [12]. Причому наприкінці лікування хворі з генотипами *CD*, *DD* мали менший рівень гемоглобіну і МСНС, а також більшу кількість лейкоцитів у периферичній крові і вищий показник ШОЕ, ніж хворі з генотипом *CC*. Це свідчило про більш тяжкий перебіг туберкульозного процесу у хворих з генотипами *CD*, *DD*, ніж у пацієнтів з генотипом *CC*.

Вже на початку стаціонарного лікування біохімічні показники були вищими у хворих з генотипом *CC*, ніж у носіїв генотипів *CD*, *DD*, особливо це стосувалося таких показників, як АлТ, ГГТ, білірубін. Під час стаціонарного лікування у всіх категорій хворих на туберкульоз легенів зросли маркери функціонування печінки (АлТ, АсТ, ГГТ), водночас вміст білі-

рубину дещо знизився. Важливо, що наприкінці стаціонарного лікування більш високі біохімічні показники крові, особливо АлТ, АсТ, ГГТ, спостерігалися у носіїв генотипу *CC*, що зумовлює більш високий ризик розвитку ураження печінки під час хіміотерапії туберкульозу саме у цієї категорії хворих. Це корелювало з більшою концентрацією ДК у крові та низькою активністю каталази плазми крові у хворих з генотипом *CC* порівняно з хворими, які мали генотипи *CD*, *DD*.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006–2010 роки / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 5–10.
2. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі не вирішені питання [Текст] / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич, М. І. Ліннік // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 1. – С. 5–7.
3. Ramachandran G. Role of pharmacogenomics in the treatment of tuberculosis : a review / Geetha Ramachandran, Soumya Swaminathan // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. – 2012. – N 5. – P. 89–98.
4. Cytochrome P450 and NAT2 polymorphisms and drug metabolism in

DOTS / Mde J. Castillejos-Lypez, M. C. García-Sancho, F. Quicones-Falconi, J. R. Pérez-Padilla // *Rev. Invest. Clin.* – 2008. – Vol. 60, N 1. – P. 47–57.

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

6. Фармакокінетика ізоніазиду у хворих на туберкульоз з різним генотипом ацетилювання / В. Й. Кресюн, В. В. Філюк, П. Б. Антоненко [та ін.] // *Український пульмонологічний журнал.* – 2013. – № 3. – С. 24–27.

7. Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз : Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. [Текст] : нормативні директивні правові документи. – К., 2006. – 87 с.

8. *Susceptibility to esophageal cancer and genetic polymorphisms in glutathione-S-transferases T1, P1 and cytochrome P450 2E1* / Dong-Xin Lin, Yong-Ming Tang, Qiong Peng [et al.] // *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention.* – 1998. – Vol. 7. – P. 1013–1018.

9. *Cytochrome P4502E1 genetic polymorphisms, racial variation, and lung cancer risk* / S. Kato, P. G. Shields, N. E. Caporaso [et al.] // *Cancer research.* – 1992. – Vol. 52. – P. 6712–6715.

10. *Стальная И. Д.* Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная. – М., Медицина, 1977. – С. 63.

11. *Метод определения активности каталазы* / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарева // *Лабораторное дело.* – 1988. – № 1. – С. 16-19.

12. *Результати застосування ПАСК в комплексній хіміотерапії хворих деструктивним, раніш неефективно лікованим, хіміорезистентним туберкульозом легень* / Й. Б. Бялик, Л. М. Циганкова, В. В. Давиденко, І. В. Слuch // *Український пульмонологічний журнал.* – 2006. – № 1. – С. 56–60.

#### REFERENCES

1. Feshchenko Yu.I., Melnyk V.M., Matushevych V.G. Linnik N.I., Novozhylova I.O., Shtanko V.L., Dubrov V.P., Shuripa V.P., Zagorulko V.M., Yegorova O.B., Lishchenko N.V., Kaminskaya V.V., Korotchenko S.P. Assessment of tuberculosis control in Ukraine for period 2006-2010. *Ukrainian Pulmonology Journal* 2011; 4: 5-10.

2. Melnyk V.M., Novozhylova I.O., Matushevych V.G., Linnik M.I. Analytical view on a problem of drug-resistant tuberculosis: current status, achievements and unsolved issues. *Ukrainian Pulmonology Journal* 2012; 1: 5-7.

3. Ramachandran G., Swaminathan S. Role of pharmacogenomics in the treatment of tuberculosis: a review. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2012; 5: 89-98.

4. Castillejos-Lypez Mde J., García-Sancho M.C., Quicones-Falconi F., Pérez-Padilla J.R. Cytochrome P450 and NAT2 polymorphisms and drug metabolism in DOTS. *Rev. Invest. Clin.* 2008; 60(1): 47-57.

5. Antonenko P.B. Peculiarities of tuberculosis course according to NAT2 genotype. *Tuberculosis, lung diseases, HIV infection* 2014; 1(16): 40-44.

6. Kresyuk V.I., Filuk V.V., Antonenko P.B., Rogach K.K., Danilenko Yu.M., Mozolevich G.V. Pharmacoki-

netics of isoniazid in tuberculosis patients with different acetylation genotype *Ukrainian Pulmonology Journal* 2013; 3: 24-27.

7. Order from Ministry of Healthcare of Ukraine № 384 since 09.06.2006 "Pro zatverdjenya protokolu nadanya medichnoy dopomogu chvorum na tuberculos" ["About approval of the protocol of medical aid for tuberculosis patients"] [Text]: documents. Kyiv, 2006. 87 p.

8. Lin D.X., Tang Y.M., Peng Q., Lu S.X., Ambrosone C.B., Kadlubar F.F. Susceptibility to esophageal cancer and genetic polymorphisms in glutathione S-transferases T1, P1, and M1 and cytochrome P450 2E1. *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention* 1998; 7: 1013-1018.

9. Kato S., Shields P.G., Caporaso N.E., Hoover R.N. Cytochrome P4502E1 genetic polymorphisms, racial variation, and lung cancer risk. *Cancer research* 1992; 52: 6712-6715.

10. Stalnaya I.D. *Sovremenyje metody v biochimii* [Modern methods in biochemistry]. M., Medicina, 1977. P. 63.

11. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokareva V.E. *Metod opredeleniya aktivnosti katalazy* [Method of measurement of catalase activity]. *Laboratornoye delo.* 1988; 1: 16-19.

12. Byalyk I.B., Tsygankova L.M., Davidenko V.V., Slouch I.V. Results of PASA application in complex chemotherapy of patients with destructive, ineffectively treated previously, resistant pulmonary tuberculosis *Ukrainian Pulmonology Journal* 2006; 1: 56-60.

Надійшла 15.04.2014

УДК 616.314-002+616.316-008.8

О. В. Деньга, В. А. Цибульська\*

## КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ВТОРИННОГО КАРІЄСУ ЗУБІВ

ДУ «Інститут стоматології НАМН України», Одеса, Україна,

\* Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.314-002+616.316-008.8

О. В. Деньга, В. А. Цибульська\*

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВТОРИЧНОГО КАРИЕСА ЗУБОВ

ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса, Украина,

\* Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Комплексное лечение кариозных полостей с использованием гиомера "Beautifil II", высоких концентраций озона и кариеспрофилактического комплекса позволяет достичь за два года наблюдаемый кариеспрофилактический эффективности в 42,5 %, нормализовать уровень гигиены по-

