

## РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Полуденко Ганни Олексіївни  
на тему «Клініко-фармакологічні особливості цитохрому-Р4503А4 при  
лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз легень»  
на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
за спеціальністю 222 – «Медицина»

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної фтизіатрії і клінічної фармакології, а саме підвищенню ефективності і безпечності фармакотерапії у хворих на туберкульоз легень шляхом визначення генотипу цитохрому-Р4503А4 (СYP3A4).

Таке захворювання як туберкульоз являє собою серйозну проблему сучасного суспільства, яка має величезне соціальне і економічне значення. Згідно доповіді ВООЗ у 2021 р. Україна належить до країн зі значним поширенням мультирезистентних штамів *M.tuberculosis*. В 2021 р. кількість уперше зареєстрованих захворювань на туберкульоз, включно з його рецидивами, становила в Україні 44,0 випадки на 100 тис. населення, що дещо перевищувало показник 2020 р. - 42,4 на 100 тис. населення. Тривогу викликає значне збільшення осіб молодого і середнього працездатного віку серед хворих на цю патологію. На жаль, за рівнем уперше зареєстрованих захворювань на туберкульоз Одеська область займає сумне перше місце в Україні з показником 105,9 на 100 тис населення, що майже вдвічі перевищує загальнонаціональний показник. Згідно даних 2020 року Одеська область також має найвищу поширеність ко-інфекції ТБ/ВІЛ на теренах України, перевищуючи загальноукраїнський рівень майже в три рази, водночас рівень успішного лікування туберкульозу серед ВІЛ-позитивних хворих залишається низьким. Значна поширеність медикаментозної резистентності штамів *M. tuberculosis* ускладнює лікування туберкульозу. Одночасна резистентність *M. tuberculosis* до ізоніазиду та рифампіцину, яка відома як мультирезистентність, зазвичай асоціюється з гіршою ефективністю протитуберкульозної терапії. В

Україні встановлено високий рівень циркуляції мультирезистентних штамів *M. tuberculosis* - серед хворих з новими випадками туберкульозу цей показник сягає 24,1%; серед хворих, які раніше лікувались - до 58,1%. Пацієнти із полі-та мультирезистентністю, яким несвоєчасно проведена корекція лікування, мають більш тривалий термін загоєння порожнин розпаду, що в подальшому призводить до формування великих залишкових змін у хворих на туберкульоз легень.

Серед факторів, що визначають концентрацію в крові та протимікробну дію найбільш ефективних протитуберкульозних препаратів, зокрема ізоніазиду і рифампіцину, важливе місце посідає етнічний фактор. Це пов'язано з різною поширеністю серед різних популяцій так званих «швидких» і «повільних» метаболізаторів. Тому після отримання однакової дози ізоніазиду (наприклад, 300 мг на день), відсоток хворих, у яких буде досягнуто терапевтичну концентрацію ізоніазиду в крові, буде відрізнитись між популяціями. Таким чином, ефективність стандартної дози у пацієнтів в різних популяціях треба перевіряти, що дозволить оптимізувати протитуберкульозну терапію.

Сьогодні незаперечним є той факт, що особливості перебігу захворювань, а також успішність і кінцевий результат їх лікування залежать від фармакогенетичних особливостей людини. Генетичні особливості геному людини, які модулюють фармакологічну відповідь, являють собою одонуклеотидні поліморфізми в генах (SNP), що в свою чергу впливає на фармакокінетичні і фармакодинамічні процеси лікарських препаратів. На сьогоднішній день в практичній медицині визначення генотипу *CYP2C9* проводиться перед введенням антикоагулянту варфарину, генотипу *CYP2C19* – перед введенням антиагреганту клопідогрелу тощо.

Генетичні фактори хворих на туберкульоз можуть впливати на активність ферментів другої фази біотрансформації – N-ацетилтрансферази 2 (*NAT2*), глутатіон-S-трасферази тощо. Поліморфізм гена *NAT2* визначає швидкий, помірний і повільний типи ацетилювання. Поліморфізм *NAT2* має

значення для швидкості інактивації і відповідно концентрації різних лікарських препаратів, включаючи ізоніазид, ко-тримоксазол, новокаїнамід тощо. Попередні дослідження науковців, в тому числі Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) свідчать про відмінності динаміки концентрації ізоніазиду протягом доби згідно генотипу *NAT2*, що свідчить про істотні відмінності у досягненні терапевтичної концентрації ізоніазиду і значення поліморфізму *NAT2* для збереження терапевтичної концентрації ізоніазиду в крові під час лікування туберкульозу. Зокрема, наявність генотипу «повільних ацетиляторів» асоціюється з кращим терапевтичним ефектом лікування туберкульозу і більшим ризиком розвитку гепатотоксичності, порівняно з генотипом «швидких ацетиляторів».

Глутатіон-S-трансферази (GST) є ще однією групою ферментів, що приймають участь в детоксикації низки лікарських препаратів, включаючи і протитуберкульозні. Дослідження науковців ОНМедУ виявили негативний вплив генотипу *del GSTM1*, *del GSTT1* («повільні метаболізатори») у хворих на процеси детоксикації і накопичення метаболітів в організмі, що спричиняє розвиток токсичних і алергічних реакцій під час лікування туберкульозу. У хворих на легеневий туберкульоз генотипи *del GSTM1*, *del GSTT1* асоціюються з розладами екскреторної функції нирок під впливом протитуберкульозних препаратів.

Раніше вже було доведено значення поліморфізму гену біотрансформації *CYP2C9* у хворих на туберкульоз для концентрації найбільш ефективних протитуберкульозних препаратів - ізоніазиду і рифампіцину в крові, а також для ефективності і безпечності лікування туберкульозу. Водночас малознаними залишаються ферментні системи, що відповідають за біотрансформацію рифампіцину. Згідно даних літератури фермент цитохром (CYP) 3A4/5 приймає участь у метаболізмі понад третини лікарських препаратів. Активність ферменту у значній мірі визначається поліморфізмом відповідних локусів гену *CYP3A4*. У зв'язку з цим, актуальність даної дисертації, яка присвячена вивченню особливостей впливу варіативності гену

*CYP3A4* людини на перебіг та ризик розвитку гепатотоксичності під час протитуберкульозної терапії, безперечна.

Наукові положення дисертаційної роботи має суттєву наукову новизну. Вперше встановлено поліморфізм гену *CYP3A4* (локусів *CYP3A4\*1B* і *CYP3A4\*1G*) серед хворих на вперше діагностований туберкульоз легень і здорових контрольної групи в Одеському регіоні, при цьому відповідно до поліморфізму локусу *CYP3A4\*1G* серед хворих на туберкульоз легень частіше зустрічались носії генотипу *\*1/\*1*, ніж серед здорових добровольців. Вперше встановлено, що хворі з генотипом *\*AG* локусу *CYP3A4\*1B* частіше мали субтерапевтичну концентрацію рифампіцину в крові, ніж носії генотипу *\*AA*, при цьому у носіїв генотипу *\*AG* при завершенні інтенсивної фази лікування частіше залишалось бактеріовиділення і обсіменіння легеневої тканини, ніж при генотипі *\*AA*. Вперше показано, що у хворих з мутантним алелем *\*1G* локусу *CYP3A4\*1G* спостерігається значно більше зростання активності маркерів цитолізу АлТ і АсТ, а також вмісту білірубіну в крові у порівнянні з носіями генотипу *\*1/\*1*.

Вищесказане визначає не тільки наукову новизну роботи, але й її важливе практичне значення. Зокрема, обґрунтовано доцільність дослідження генетичних особливостей процесів біотрансформації ксенобіотиків (*CYP3A4*) у хворих на туберкульоз легень, як важливого прогностичного маркера ефективності лікування та ймовірності розвитку гепатотоксичності. Це дозволить персоніфікувати хіміотерапію туберкульозу легень у кожного окремого хворого, що має поліпшити результати його лікування.

Результати роботи впроваджено в навчальний процес низки кафедри медичних закладів вищої освіти України, а також КНП «Одеський обласний центр соціально значущих хвороб ООР».

Обсяг проведених досліджень, ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій базуються на достатньому об'ємі клінічного матеріалу. Матеріали дисертаційної роботи представлені у 6 статтях (в тому числі 1 статті у базі Scopus, 4 статтях наукових видань категорії

«Б»). Обробка результатів дисертаційного дослідження проводилась з використанням адекватних статистичних методів.

Робота має безперечну наукову і практичну значущість, а також високий ступінь оригінальності. У цілому робота характеризується позитивно, суттєвих зауважень немає, але в порядку дискусії є декілька питань:

1. Як Ви вважаєте, з чим пов'язаний механізм впливу поліморфізму гену *CYP3A4* на розвиток гепатотоксичності у хворих на туберкульоз?

2. В дисертаційній роботі застосовано спосіб визначення концентрації рифампіцину в крові з використанням спектрофотометрії з модифікацією. В чому саме полягала модифікація методу визначення вмісту рифампіцину в крові?

Таким чином, дисертаційна робота Полуденко Г.О. на тему «Клініко-фармакологічні особливості цитохрому-Р4503А4 при лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз легень» є завершеним науковим дослідженням; за своєю актуальністю, практичною і теоретичною значущістю, одержаними результатами в повному об'ємі відповідає вимогам щодо дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина», а Полуденко Анна Олексіївна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії.

Професор кафедри клінічної імунології,  
генетики та медичної біології ОНМедУ,  
з.д.н.т. України, д.мед.н., професор

ЦБМУ-

Ю.І. Бажора



Підпис М.І. Бажора

**ЗАСВІДЧУЮ**  
Вчений секретар Одеського  
національного медичного університету