

Г. О. Полуденко

## Визначення генотипу *CYP3A4* як імовірного маркера гепатотоксичності протитуберкульозної терапії

Одеський національний медичний університет

*Ключові слова:* поліморфізм гена, *CYP3A4*, туберкульоз, гепатотоксичність

Незважаючи на певне зменшення поширення туберкульозу (ТБ) в Україні, він все ще залишається важливою проблемою для країн Східної Європи, включаючи Україну [1]. Частими причинами переривань лікування є збільшення кількості побічних реакцій наприкінці основного курсу хіміотерапії [2]. Серед заходів, що можуть попередити розвиток побічних реакцій протитуберкульозної терапії, важливе місце посідає персоніфікація лікування, тобто корекція фармакотерапії залежно від генетичних особливостей хворих [3]. Відомо, що хворі на ТБ, які є «швидкими метаболізаторами» згідно з генотипом *CYP2E1*, або «повільними метаболізаторами» згідно з генотипом *CYP2C9*, мають вищий ризик виникнення ураження печінки [4, 5]. Згідно з даними літератури, фермент цитохром (*CYP*) *3A4/5* бере участь у метаболізмі понад третини лікарських препаратів [6]. Активність ферменту значною мірою визначається поліморфізмом відповідних генів *CYP3A4* [6]. Попередніми дослідженнями було встановлено, що наявність поліморфної алелі гена *CYP3A4\*1G* під час протитуберкульозної терапії супроводжується погіршенням функціонального стану печінки [7], водночас наявність поліморфної алелі гена *CYP3A4\*1B* – навпаки, характери-

зується деяким поліпшенням її функціонального стану [8, 9]. Тому перспективним є одночасне визначення генотипу обох локусів – *CYP3A4\*1G* і *CYP3A4\*1B*, що визначають активність ферменту *CYP3A4*.

*Мета дослідження* – вивчити значення поліморфізму *CYP3A4* для функціонального стану печінки у хворих на ТБ легень під час протитуберкульозної терапії.

*Матеріали та методи.* Був проведений аналіз медичних карт 105 хворих на ТБ легень, що вперше діагностовано, наприкінці стаціонарного лікування в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012–2014 роках. Усі хворі на ТБ отримували стандартну терапію згідно з наказом МОЗ України від 09.06.2006 № 384, яка зазвичай включала щоденну комбінацію – ізоніазид (4–6 мг/кг) + рифампіцин (8–12 мг/кг) + піразинамід (20–30 мг/кг) + стрептоміцин (12–18 мг/кг) (або етамбутол (15–20 мг/кг)). Дослідження були проведені відповідно до Етичного Кодексу Всесвітньої Медичної асоціації (Хельсинська декларація) щодо досліджень, до яких долучають людей. Враховували біохімічні показники – рівень загальноного білірубіну та тимолової проби, активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), гамма-глутамілтрансферази (ГТФ), які вимірювали на автоматичному аналізаторі HumaStar300 («Human GmbH», Німеччина). На першому тижні лікування у хворих

визначали генотип *CYP3A4\*1G*, 20230G > A [10] і генотип *CYP3A4\*1B* [11] за допомогою ПЛР і наступним застосуванням рестриктаз – метод вивчення поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP). Обрахунок статистичних даних проводили зі залученням Statistica 10.0 software (Dell Software, Austin, TX, USA). Під час статистичної обробки експериментальних даних за необхідності використовували як параметричні методи (t-test), так і непараметричні методи (Mann-Whitney, Sign test,  $\chi^2$ -test) статистичної обробки даних.

**Результати та їх обговорення.** Особи-гомозиготи з диким типом щодо обох досліджених генів *CYP3A4\*1B* (\*AA) і *CYP3A4\*1G* (\*1/\*1) визначались як «швидкі метаболізатори» («*rapid metabolizers*», RM); особи, які мали один мутований алель в одному з двох досліджених генів (\*AG+\*1/\*1 і \*AA+\*1/\*1G), визначались як «помірні метаболізатори» («*intermediate metabolizers*», IM); особи з двома мутованими алелями в досліджених генах (\*AA+\*1G/\*1G і \*AG+\*1/\*1G) визначались як «повільні метаболізатори» («*slow metabolizers*», SM). Було

встановлено, що серед 105 хворих на ТБ 84 індивіди (80,0 %) належали до «швидких метаболізаторів», 15 осіб (14,3 %) і 6 осіб (5,7 %) – відповідно до «помірних» і «повільних метаболізаторів». На початку стаціонарного лікування найвищий рівень білірубіну спостерігався в носіїв генотипу «швидких метаболізаторів», дещо менший рівень був у «помірних» і «повільних метаболізаторів», причому в останніх він був на 79,5 % нижче, ніж у «швидких метаболізаторів» ( $p = 0,047$ ) (табл. 1).

Нормальний вміст білірубіну в крові спостерігався майже у двох третин носіїв генотипу «швидких метаболізаторів»; у 73,3 % «помірних метаболізаторів» і в усіх носіїв генотипу «повільних метаболізаторів» (рис. 1).

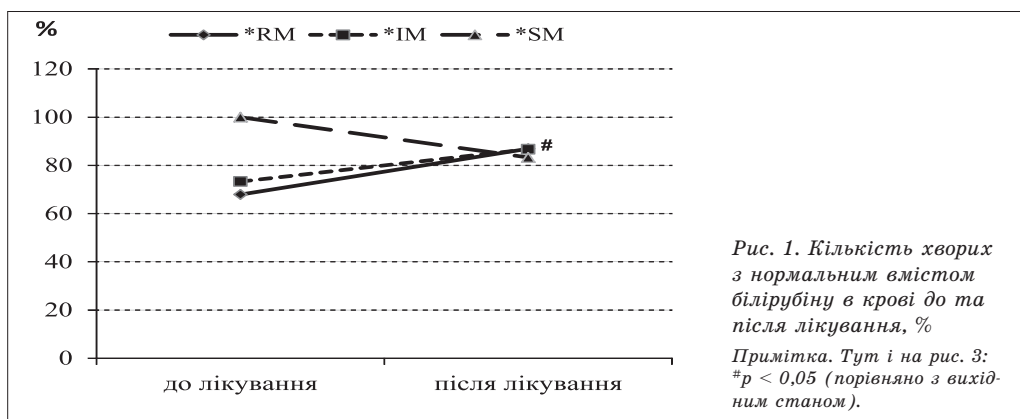
На початку лікування найвищу активність маркерів цитолізу – ферментів АЛАТ і АсАТ спостерігали у «швидких метаболізаторів», найнижчу – у «повільних метаболізаторів». Зокрема, початкова активність АсАТ у плазмі крові носіїв генотипу «повільних метаболізаторів» була на 43,0 % нижчою, ніж у «швидких метаболізаторів» ( $p = 0,025$ ). Серед «швидких метаболізаторів» близько

Таблиця 1

**Біохімічні показники на початку лікування залежно від генотипу *CYP3A4* ( $M \pm SEM$ )**

Показник	Генотип <i>CYP3A4</i>		
	*RM	*IM	*SM
Білірубін загальний, мкмоль/л	15,65 ± 0,71	15,68 ± 1,53	8,72 ± 0,50* $p_1 = 0,047$
Тимолова проба, Од	2,28 ± 0,21	1,83 ± 0,36	2,92 ± 0,40
Активність аланінамінотрансферази, Од/л	21,54 ± 1,42	20,88 ± 2,77	19,20 ± 4,89
Активність аспартатамінотрансферази, Од/л	26,59 ± 1,07	25,13 ± 2,70	18,60 ± 2,79* $p_1 = 0,025$ CI = 1,27... 18,39
Активність гамма-глутамілтрансферази, Од/л	26,04 ± 1,37	31,0 ± 3,39	25,25 ± 4,03

Примітка.  $p_1$  порівняно з групою \*RM.



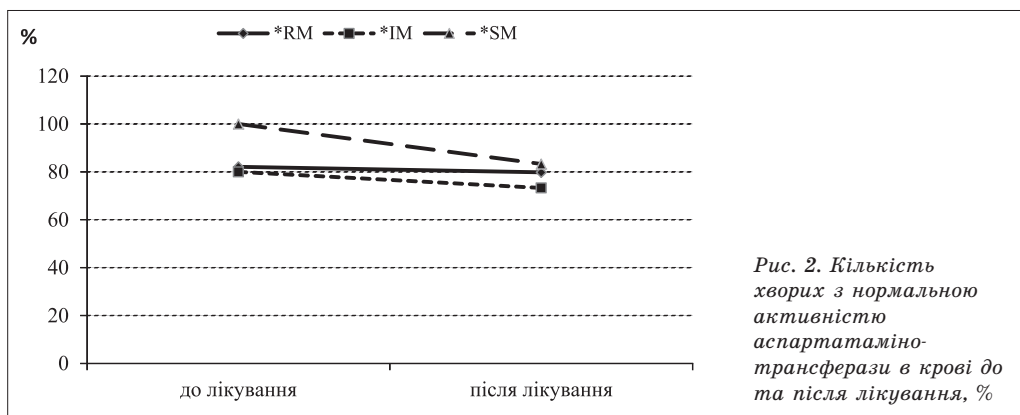
81–83 % на початку лікування мали нормальний рівень активності АлАТ і АсАТ; серед «помірних метаболізаторів» таких було 80–87 %; серед «повільних метаболізаторів» – 100 % (рис. 2).

Кожний п'ятий хворий серед носіїв генотипу «швидких» і «помірних метаболізаторів» на початку лікування мав підвищену активність маркера холестеразу глутатіонтрансферази; близько 13–17 % мали підвищений рівень тимолової проби, водночас серед носіїв генотипу «повільних метаболізаторів» такі хворі були відсутні (рис. 3). Також значних відмінностей щодо середнього рівня активності ГТФ і тимолової проби в носіїв різного генотипу СYP3A4 не спостерігали.

Після закінчення стаціонарного етапу лікування у «швидких метаболізаторів» спостерігалось зниження вмісту загального білірубіну в крові

на 14,2 % ( $p = 0,029$ ); аналогічну тенденцію до зменшення також спостерігали в «помірних метаболізаторів» (табл. 2). Також кількість хворих з гіпербілірубінемією серед «швидких» і «помірних метаболізаторів» зменшилась порівняно з вихідним показником – з 32,1 % до 13,1 % у «швидких метаболізаторів» ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 8,71$  за критичного значення 3,84) і мала тенденцію до зниження з 26,7 % до 13,3 % у «помірних метаболізаторів» ( $p > 0,05$ ) (рис. 1). Водночас у носіїв генотипу «повільних метаболізаторів» спостерігали зворотну закономірність – зростання вмісту загального білірубіну на 42,9 % ( $p < 0,001$ ).

Наприкінці стаціонарного лікування спостерігали тенденцію до зменшення показників тимолової проби в «помірних» і «повільних метаболізаторів», водночас у «швидких метаболізаторів» даний показник дещо зріс (табл. 1 і 2).



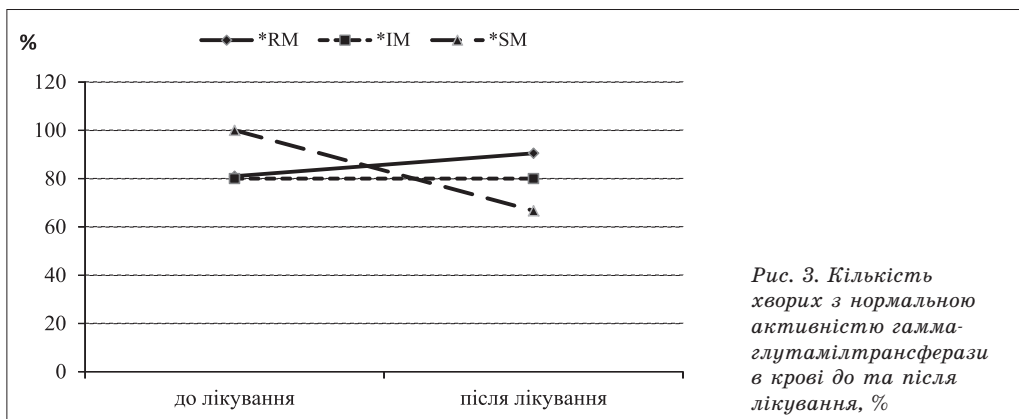


Рис. 3. Кількість хворих з нормальною активністю гамма-глутамілтрансферази в крові до та після лікування, %

Після проведення стаціонарного лікування активність маркерів цитолізу АлАТ і АсАТ у хворих на ТБ з генотипом «швидких» і «помірних метаболізаторів» незначно зросла ( $p > 0,05$ ). У «повільних метаболізаторів» активність АсАТ і АлАТ зросла на 98,9 % ( $p = 0,025$ ) і на 76,1 % ( $p > 0,05$ ); також на 16,7 % збільшилась кількість хворих з активністю АлАТ і АсАТ, що перевищувала нормальний рівень, але зважаючи на відносно невелику кількість хворих у цій групі та значну похибку різниця була недостовірною (табл. 1 і 2, рис. 2). Актив-

ність ГТФ протягом лікування у «швидких метаболізаторів» децю зросла (+ 12,2 %;  $p > 0,05$ ), хоча кількості хворих з перевищенням граничних значень мала тенденцію до зниження – з 19,0 % до 9,5 % ( $p > 0,05$ ). У «помірних» і «повільних метаболізаторів» активність ГТФ децю збільшилась на 27,4 % ( $p > 0,05$ ) і 42,6 % ( $p > 0,05$ ) відповідно; але зважаючи на відносно невелику кількість хворих у цій групі та значну похибку різниця була недостовірною. Серед «помірних» і «повільних метаболізаторів» середня активність ГТФ під

Таблиця 2

Біохімічні показники наприкінці стаціонарного етапу лікування залежно від генотипу CYP3A4 ( $M \pm SEM$ )

Показник	Генотип CYP3A4		
	*RM	*IM	*SM
Білірубін загальний, мкмоль/л	13,71 ± 0,52* $p_2 = 0,029$ (CI = 0,20...3,68)	12,34 ± 1,30	12,46 ± 0,58* $p_2 < 0,001$ (CI = -5,45...-2,03)
Тимолова проба, Од	2,39 ± 0,20	1,72 ± 0,33	1,87 ± 0,15* $p_2 = 0,032$ ; CI = 0,11...1,99
Активність аланінаміно-трансферази, Од/л	21,75 ± 1,18	25,13 ± 4,64	33,80 ± 12,88
Активність аспартатаміно-трансферази, Од/л	29,52 ± 1,68	29,70 ± 3,73	37,0 ± 6,98* $p_2 = 0,034$ CI = -35,14...-1,66
Активність гамма-глутаміл-трансферази, Од/л	29,21 ± 1,21	39,50 ± 5,98* $p_1 = 0,008$ (CI = -17,81...-2,77)	36,0 ± 5,04* $p_1 = 0,040$ (CI = -13,27...-0,31)

Примітка. \* $p_1$  порівняно з групою \*RM, \* $p_2$  порівняно зі станом до лікування.

час завершення стаціонарного лікування була на 35,2 % ( $p = 0,008$ ) і 23,2 % ( $p = 0,040$ ) вище, ніж у «швидких метаболізаторів».

Відомо, що вміст білірубину в крові характеризує детоксикуючу функцію печінки. Отже, на початку лікування найвищий вміст білірубину спостерігався в носіїв генотипу «швидких метаболізаторів» і «помірних метаболізаторів», найменший – у «повільних метаболізаторів». Після проведення інтенсивної фази протитуберкульозної терапії вміст білірубину знизився у «швидких метаболізаторів» одночасно зі збільшенням відсотка хворих з нормальним вмістом білірубину й дещо знизився вміст білірубину в «помірних метаболізаторів». Вказане зниження вмісту білірубину можливо пов'язане зі здатністю протитуберкульозного препарату рифампіцину індукувати ферментативну функцію печінки, що зумовлює поступове зниження вмісту рифампіцину та білірубину в плазмі крові [12]. Водночас лише в «повільних метаболізаторів» вміст білірубину зріс майже в 1,5 разу, що ймовірно пов'язано з меншою здатністю рифампіцину індукувати ферменти печінки та з погіршенням детоксикуючої функції печінки в цієї групи хворих. Аналіз результатів ускладнюється тим, що білірубін сироватки крові при лабораторному визначенні має оптичну інтерференцію з рифампіцином. Загалом, наведені дані свідчать про те, що на початку лікування суттєвих відмінностей функції печінки у «швидких метаболізаторів»

і «помірних метаболізаторів» за генотипом *CYP3A4* не спостерігалось, водночас у «повільних метаболізаторів» функціональні показники печінки (вміст білірубину, активність *AsAT*) були кращими, ніж в інших групах. Після проведення стаціонарного лікування найбільше зростання вмісту білірубину й активності маркерів цитолізу – *AlAT* і *AsAT* – спостерігалась за наявності двох поліморфних алелів досліджених генів *CYP3A4*.

Згідно з джерелами літератури та результатами наших попередніх досліджень, наявність варіантного алелю *\*1G* асоціюється зі зниженням ферментативної активності печінки [10, 13, 14], погіршенням функціонального стану печінки під час протитуберкульозної терапії [7]. Згідно з отриманими даними, наявність двох варіантних алелів супроводжувалась більш інтенсивним цитолізом, а також погіршенням процесів детоксикації.

## Висновки

Носії генотипу «повільних метаболізаторів» *CYP3A4* мали кращий функціональний стан печінки на початку протитуберкульозної терапії.

Наявність генотипу «повільних метаболізаторів» є несприятливим фактором щодо ймовірності виникнення ураження печінки під час протитуберкульозної терапії.

Визначення генотипу *CYP3A4* у хворих на ТБ дозволить виділити групи ризику щодо ураження печінки та проводити своєчасну корекцію фармакотерапії.

1. WHO. Global Tuberculosis Control Report. WHO Report. Switzerland, Geneva : WHO, 2019. 297 p. URL: [<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>].
2. Гранкіна Н. В., Литвиненко Н. А. 8-місячна інтенсивна фаза хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз: наскільки це необхідно? *Український пульмонологічний журнал*. 2016. № 2. С. 29–31. URL: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/16/pdf16-2/29.pdf>.
3. Вплив делеційного поліморфізму генів *GSTM1* та *NAT2* на ефективність лікування хворих на туберкульоз і вибір шляху введення протитуберкульозних препаратів. Л. Д. Тодоріко, П. Б. Антоненко, М. М. Кужко та ін. *Infusion & chemotherapy*. 2019. № 1. С. 9–16. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2019-19-1-9-16>. URL: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/ic/19/pdf19-1/9.pdf>.



4. Antonenko P. B., Kresyun V. I. Polymorphism of the biotransformation gene cytochrome P-450 2C9 in patients with tuberculosis. *Molecular genetics, microbiology and virology*. 2014. № 29 (3). С. 110–114. <https://doi.org/10.3103/S0891416814030033>.
5. Антоненко П. Б. Вплив поліморфізму процесів біотрансформації ліків на ефективність протитуберкульозної хіміотерапії у людини : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. наук : спец. 14.01.28 «Клінічна фармакологія». Одеса, 2015. 38 с. URL: [https://scholar.google.com.ua/scholar?cluster=10314890334467525259&hl=uk&as\\_sdt=2005](https://scholar.google.com.ua/scholar?cluster=10314890334467525259&hl=uk&as_sdt=2005).
6. Guttman Y., Nudel A., Kerem Z. Polymorphism in Cytochrome P450 3A4 Is Ethnicity Related. *Front. Genet.* 2019. V. 10, 224. P. 1–6. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00224>. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2019.00224/full>
7. Полуденко Г. О. Значення поліморфізму гену CYP3A4\*1G у прогнозуванні гепатотоксичності протитуберкульозної терапії. Modern approach of experimental and preclinical pharmacology: Міжнар. дистанційна наук.-практ. конф., 19 лютого 2021 р., Харків, НФУ : матеріали. Харків, 2021. С. 160. URL: [https://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2021/02/Збірник\\_19.02.2021\\_.pdf](https://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2021/02/Збірник_19.02.2021_.pdf).
8. Association between tuberculosis treatment and CYP3A4\*1B polymorphism of the patients. P. Antonenko, H. Poludenko, V. Kresyun, K. Antonenko. Pharmacology for the future. Science, drug development and therapeutics : 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, 1–6 July 2018, Kyoto, Japan : program book. Kyoto, Japan, 2018. PO4-10-32. [https://doi.org/10.1254/jpssuppl.WCP2018.0\\_PO4-10-32](https://doi.org/10.1254/jpssuppl.WCP2018.0_PO4-10-32).
9. Полуденко Г. О., Антоненко П. Б. Значення поліморфізму CYP3A4 \*1B для метаболізму рифампіцину. *Journal of Health Sciences*. 2017. V. 7, No 8. P. 1082–1090. (Фахове видання Польщі). <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1000957>.
10. Gao Y., Zhang Li., Fu Q. CYP3A4\*1G polymorphism is associated with lipid-lowering efficacy of atorvastatin but not of simvastatin. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008. V. 64. P. 877–882. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0502-x>.
11. Estrogen Metabolism–Related Genes and Breast Cancer Risk: The Multiethnic Cohort Study. L. Le Marchand, T. Donlon, L. N. Kolonel et al. *Estrogen Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005. V. 14 (8). P. 1998–2003. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0076>.
12. Rifampin modulation of xeno- and endobiotic conjugating enzyme mRNA expression and associated microRNAs in human hepatocytes. B. T. Gufford, J. D. Robarge, M. T. Eadon et al. *Pharmacol Res Perspect.* 2018. V. 6 (2). P. e00386. <https://doi.org/10.1002/prp2.386>.
13. CYP3A4\*1G and CYP3A5\*3 genetic polymorphisms alter the antihypertensive efficacy of amlodipine in patients with hypertension following renal transplantation. Y. Huang, G. Wen, Y. Lu et al. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2017. V. 55 (2). P. 109–118. <https://doi.org/10.5414/CP202559>.
14. Polymorphisms associated with fentanyl pharmacokinetics, pharmacodynamics and adverse effects. M. Saiz-Rodriguez, D. Ochoa, C. Herrador et al. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019. V. 124 (3). P. 321–329. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13141>.

### **Г. О. Полуденко**

#### **Визначення генотипу CYP3A4 як імовірного маркера гепатотоксичності протитуберкульозної терапії**

Серед заходів, що можуть попередити розвиток побічних реакцій протитуберкульозної терапії, важливе місце посідає корекція фармакотерапії залежно від генетичних особливостей хворих. Відомо, що фермент цитохром (CYP) 3A4/5 бере участь у метаболізмі понад третини лікарських препаратів.

*Мета дослідження* – вивчити значення поліморфізму CYP3A4 для функціонального стану печінки хворих на туберкульоз (ТБ) легень під час протитуберкульозної терапії. Для цього за допомогою ПЛР досліджено поліморфізм генів CYP3A4\*1B, CYP3A4\*1G, що визначають активність ферменту CYP3A4 у 105 хворих на ТБ легень, що вперше виявлено. Враховано біохімічні показники: вміст загального білірубину, тимолову пробу, активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспаратамінотрансферази (АсАТ), гамма-глутамілтрансферази (ГТФ) у плазмі хворих на початку лікування та після завершення стаціонарного лікування.

Було встановлено, що серед 105 хворих на ТБ 84 індивіди (80,0 %) належали до «швидких метаболізаторів», 15 осіб (14,3 %) і 6 осіб (5,7 %) – до «помірних» і «повільних метаболізаторів» відповідно. На початку стаціонарного лікування найвищий рівень загального білірубину спостерігався в носіїв генотипу швидких метаболізаторів, дещо менший рівень був у «помірних» і «повільних метаболізаторів», причому в останніх він був на 79,5 % нижче, ніж у «швидких метаболізаторів» ( $p = 0,047$ ). На початку лікування найвища активність маркерів цитолізу – ферментів АлАТ і АсАТ спостерігалась у «швидких метаболізаторів», найнижча – у «повільних метаболізаторів». Зокрема, початкова активність АсАТ в плазмі крові носіїв генотипу «повільних метаболізаторів» була на 43,0 % нижчою, ніж у «швидких метаболізаторів» ( $p = 0,025$ ). Після закінчення стаціонарного етапу лікування у «швидких метаболізаторів» і «помірних метаболізаторів» спостерігалось зниження вмісту загального білірубину в крові; водночас у носіїв генотипу «повільних метаболізаторів» спостерігали зворотну закономір-

ність – зростання вмісту загального білірубину на 42,9 % ( $p < 0,001$ ). Після проведення стаціонарного лікування активність маркерів цитолізу АлАТ і АсАТ у хворих на ТБ з генотипом «швидких» і «помірних метаболізаторів» незначно й недостоєрно зросла ( $p > 0,05$ ). У «повільних метаболізаторів» активність АсАТ і АлАТ зросла на 98,9 % ( $p = 0,025$ ) і на 76,1 % ( $p > 0,05$ ). Отже, наявність генотипу «повільних метаболізаторів» є несприятливим фактором щодо ймовірності виникнення ураження печінки під час протитуберкульозної терапії. Тому визначення генотипу СYP3A4 у хворих на ТБ дозволить виділити групи ризику щодо ураження печінки та своєчасно проводити корекцію фармакотерапії.

*Ключові слова: поліморфізм гена, СYP3A4, туберкульоз, гепатотоксичність*

**А. А. Полуденко**

### **Определение генотипа СYP3A4 как возможного маркера гепатотоксичности противотуберкулезной терапии**

Среди различных мер, которые могут предупредить развитие побочных реакций противотуберкулезной терапии, важное место занимает коррекция фармакотерапии в зависимости от генетических особенностей пациентов. Известно, что фермент цитохром (СYP) 3A4/5 принимает участие в метаболизме более чем трети всех лекарственных препаратов.

*Цель исследования* – изучить значение полиморфизма СYP3A4 для функционального состояния печени больных туберкулезом (ТБ) легких во время противотуберкулезной терапии. Для этого с помощью ПЦР было проведено определение полиморфизма генов *СYP3A4\*1B*, *СYP3A4\*1G*, которые контролируют активность фермента СYP3A4 у 105 больных с впервые диагностированным ТБ легких. Определяли биохимические показатели: содержание общего билирубина, тимоловую пробу, активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаргатаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГТФ) в плазме больных в начале и после завершения стационарного лечения.

Было установлено, что среди 105 больных ТБ 84 индивида (80,0 %) относились к «быстрым метаболитам» (мутантные аллели отсутствовали), 15 пациентов (14,3 %) и 6 пациентов (5,7 %) – к «умеренным» и «медленным метаболитам». В начале стационарного лечения наиболее высокий уровень билирубина отмечался у носителей генотипа «быстрых метаболитов», несколько меньший уровень был у «умеренных» и «медленных метаболитов», причем у последних он был на 79,5 % ниже, чем у «быстрых метаболитов» ( $p = 0,047$ ). В начале лечения наибольшая активность маркеров цитолізу – ферментов АлАТ и АсАТ наблюдалась у «быстрых метаболитов», наименьшая – у «медленных метаболитов». В частности, исходная активность АсАТ в плазме крови носителей генотипа «медленных метаболитов» была на 43,0 % ниже, чем у «быстрых метаболитов» ( $p = 0,025$ ). После завершения стационарного этапа лечения у «быстрых метаболитов» и «умеренных метаболитов» отмечалось снижение содержания общего билирубина в крови, в то же время у носителей генотипа «медленных метаболитов» отмечалась обратная закономерность – увеличение содержания общего билирубина на 42,9 % ( $p < 0,001$ ). После проведения стационарного лечения активность маркеров цитолізу АлАТ и АсАТ у больных ТБ с генотипом «быстрых» и «умеренных метаболитов» незначительно и недостоєрно выросла ( $p > 0,05$ ). У «медленных метаболитов» активность АсАТ и АлАТ возросла на 98,9 % ( $p = 0,025$ ) и на 76,1 % ( $p > 0,05$ ) соответственно. Таким образом, наличие генотипа «медленных метаболитов» является неблагоприятным фактором относительно возможности возникновения повреждения печени во время противотуберкулезной терапии. Следовательно, определение генотипа СYP3A4 у больных ТБ позволит определять группу риска относительно гепатотоксичности и проводить своевременную коррекцию фармакотерапии.

*Ключевые слова: полиморфизм гена, СYP3A4, туберкулез, гепатотоксичность*

**Н. О. Poludenko**

### **Detection of CYP3A4 genotype as supposed predictor of hepatotoxicity of antituberculosis treatment**

Among the measures that can prevent the development of adverse effects of anti-tuberculosis therapy, the correction of pharmacotherapy depending on the genetic characteristics of patients play an important role. It is known that the enzyme cytochrome (CYP) 3A4/5 takes part in the metabolism of one-third of the medicines.

*The aim of study* was to investigate an impact of CYP3A4 polymorphism on liver function in the patients with pulmonary tuberculosis (TB) during anti-tuberculosis therapy. For this purpose, the PCR-detection of polymorphism of *CYP3A4\*1B*, *CYP3A4\*1G* genes, which determine the activity of CYP3A4 enzyme, was performed in 105 enrolled patients with newly diagnosed pulmonary TB. We have considered their medical records at the beginning and at the end of inpatient treatment including serum activity of biochemical indices such as total bilirubin, alanineaminotransferase (ALAT), aspartateaminotransferase (ASAT), and gamma-glutathione transferase (GGT) activities.

It was established that out of 105 enrolled TB-patients 84 individuals (80.0 %) carried the genotype of «rapid metabolizers», rest – 15 individuals (14.3 %) and 6 individuals (5.7 %) were «intermediate

---

---

metabolizers» and «slow metabolizers» correspondently. At the beginning of the treatment the highest level of total bilirubin had been observed in «rapid metabolizers», a little bit lower level of the bilirubin was in «intermediate metabolizers» and «slow metabolizers», furthermore in the last group it was 79.5 % less, than in «rapid metabolizers» ( $p = 0.047$ ). Initially the highest activity of cytolysis indices – ALAT and ASAT enzymes had been observed in «rapid metabolizers», while the lowest activity – in «slow metabolizers». For instance, the initial ALAT activity in serum in «slow metabolizers» was 43.0 % lower, than in «rapid metabolizers» ( $p = 0.025$ ). At the end of inpatient treatment the lowering of serum total bilirubin occurred in «rapid metabolizers» and «intermediate metabolizers»; in the same time the opposite tendency – increasing of serum bilirubin on 42,9 % ( $p < 0,001$ ) appeared in «slow metabolizers». At the end of inpatient treatment, the ALAT and ASAT activity in «rapid metabolizers» and «intermediate metabolizers» has increased insignificantly ( $p > 0.05$ ). The activity of ASAT and ALAT raised in «slow metabolizers» on 98,9 % ( $p = 0.025$ ) and on 76,1 % ( $p > 0.05$ ) correspondently. Thus, the genotype of «slow metabolizers» is a predictor of hepatotoxicity development during anti-tuberculosis therapy. That is why the detection of CYP3A4 genotype in TB patients at the beginning of TB treatment could help to recognize a group of the individuals with increased risk of liver injury during therapy, that in turn allows the doctors to provide timely correction of pharmacotherapy.

*Key words: gene polymorphism, CYP3A4, tuberculosis, hepatotoxicity*

---

*Надійшла: 20 липня 2021 р.*

*Прийнята до друку: 20 серпня 2021 р.*

---

**Контактна особа:** Полуденко Ганна Олексіївна, асистентка, кафедра загальної фармації з циклом клінічної фармакології, Одеський національний медичний університет, буд. 2, пров. Валіховський, м. Одеса, 65082. Тел.: + 38 0 97 210 96 50. Електронна пошта: petrosantonenko@gmail.com