

лерену C<sub>60</sub> під час імунної відповіді / Л. Е. Весніна, Т. В. Мамонтова, М. В. Микитюк [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 19–26.

4. Вплив фулеренів на розвиток алергічного запалення в експерименті / Н. Л. Куценко, М. В. Микитюк, Н. О. Боброва, І. П. Кайдашев // Проблеми екології та медицини. – 2009. – Т. 13. – № 5/6. – С. 7–12.

5. Water-soluble C<sub>60</sub> fullerene prevents degeneration of articular cartilage in osteoarthritis via down-regulation of chondrocyte catabolic activity and inhibition of cartilage degeneration during disease development / K. Yudoh, K. Shishido, H. Murayama [et al.] // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56. – P. 3307–3318.

6. Water-soluble fullerene (C<sub>60</sub>) inhibits the development of arthritis in the rat model of arthritis / K. Yudoh, R. Karasawa, K. Masuko, T. Kato // Int. J. Nanomedicine. – 2009. – Vol. 4. – P. 217–225.

7. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Л. В. Беркало, О. В. Бобович, Н. А. Боброва [та ін.] ; за ред. І. П. Кайдашева. – Полтава : Полімет, 2003. – 320 с.

8. Gao J. Suppression of proinflammatory cytokines in functionalized fullerene-exposed dermal keratinocytes / J. Gao, H.-L. Wang, R. Iyer // J. Nanomaterials. – 2010. – Vol. 2010. – P. 9–15.

9. Tsuchiya T. A novel promoting action of fullerene C<sub>60</sub> on the chondrogenesis in rat embryonic limb bud cell culture system / T. Tsuchiya, Y. N. Yamakoshi, N. A. Miyata // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1995. – Vol. 206. – P. 885–894.

#### REFERENCES

1. Ma H.L., Liang H.J. Fullerenes as unique nanopharmaceuticals for disease treatment. *Science China Chemistry* 2010; 53 (11): 2233–2240.

2. Vesnina L.E., Mamontova T.V., Mikityuk M.V. et al. Effect of fullerene C<sub>60</sub> on the functional activity of phagocytic cells. *Exp. Clin. Pharmacol.* 2011; 74 (6): 26–29.

3. Vesnina L.E., Mamontova T.V., Mikityuk M.V. et al. The condition of lipid peroxidation in mice and the effect of fullerene C<sub>60</sub> during immune response. *Fisiol. J.* 2012; 58 (3): 19–26.

4. Kutsenko N.L., Mykytyuk M.V., Bobrova N.A., Kaidashev I.P. Effect of

fullerenes on the allergic inflammation development in experiment. *Probl. Ecol. ta Meditsyny* 2009; 13 (5/6): 7–12.

5. Yudoh K., Shishido K., Murayama H. et al. Water-soluble C<sub>60</sub> fullerene prevents degeneration of articular cartilage in osteoarthritis via down-regulation of chondrocyte catabolic activity and inhibition of cartilage degeneration during disease development. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 3307–3318.

6. Yudoh K., Karasawa R., Masuko K., Kato T. Water-soluble fullerene (C<sub>60</sub>) inhibits the development of arthritis in the rat model of arthritis. *Int. J. Nanomedicine* 2009; 4: 217–225.

7. Berkalo L.V., Bobovich O.V., Bobrova N.A. et al. *The clinical and experimental methods in medicine*. Ed. I.P. Kaidashev, Polava, Polimet, 2003, 320 p.

8. Gao J., Wang H.-L., Iyer R. Suppression of proinflammatory cytokines in functionalized fullerene-exposed dermal keratinocytes. *J. Nanomaterials* 2010; 2010: 9–15.

9. Tsuchiya T., Yamakoshi Y.N., Miyata N.A. A novel promoting action of fullerene C<sub>60</sub> on the chondrogenesis in rat embryonic limb bud cell culture system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 206: 885–894.

Надійшла 21.03.2013

УДК 616.36-002.12-085.246.9:575.174.015.3

К. В. Остапчук, В. В. Годован

## АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ПЕГІЛЬОВАНИМ ІНТЕРФЕРОНОМ І РИБАВІРИНОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ ІНТЕРФЕРОНУ ТА ГЕНОТИПУ ХВОРИХ ЗА ГЕНАМИ *GSTs*

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.36-002.12-085.246.9:575.174.015.3

Е. В. Остапчук, В. В. Годован

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПЕГИЛИРОВАННЫМ ИНТЕРФЕРОНОМ И РИБАВИРИНОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ИНТЕРФЕРОНА И ГЕНОТИПА БОЛЬНЫХ ПО ГЕНАМ *GSTs*

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Изучили эффективность лечения больных хроническим гепатитом С (ХГС) по схеме пегилированный (ПЕГ) интерферон + рибавирин в зависимости от вида интерферона (ПЕГ-интерферон альфа-2а или ПЕГ-интерферон альфа-2b) и генотипа больных по генам *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1*.

Установили, что эффективность лечения ХГС выше в группе больных, которые получали терапию ПЕГ-интерферон альфа 2а + рибавирин. На эффективность лечения влияет А313G полиморфизм гена *GSTP1*. Худшие результаты наблюдаются у больных с генотипом АА, чем с генотипами АГ + ГГ.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, ПЕГ-интерферон альфа-2а, ПЕГ-интерферон альфа-2b, гены *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, полиморфизм генов.



## EFFICACY OF PEGYLATED INTERFERON PLUS RIBAVIRIN TREATMENT FOR PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON THE TYPE OF INTERFERON AND GENOTYPE OF THE PATIENTS FOR GSTs GENES

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

Two licensed products of peginterferon alfa (peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b) are available for the treatment of chronic hepatitis C (CHC). The efficacy of this treatment depends on the virus genotype, baseline viral load, and several host factors, e.g. age, ethnicity, and genetic polymorphisms.

**Aim.** To investigate efficacy of peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b in treatment of CHC patients and the influence of polymorphisms of genes *GSTT1*, *GSTM1* and *GSTP1* on this treatment.

**Materials and methods.** We studied efficacy of treatment in 29 patients with CHC. The patients were divided into 2 groups: I group — 21 patients who were treated by the peginterferon alfa-2a plus ribavirin; II group — 8 patients — peginterferon alfa-2b plus ribavirin. Rapid virological response (RVR), early virological response (EVR), non-response rate, and ALT level were compared between 2 groups. Deletion polymorphisms of genes *GSTM1*, *GSTT1* and A313G polymorphism of *GSTP1* were studied by PCR.

**Results.** RVR + EVR were lower in patients of II group than in patients of I group (25.00 vs. 66.68%,  $p=0.044$ ). We defined significant association of AA genotype of the gene *GSTP1* with slow virological response (60.00 vs. 17.65%,  $p=0.024$ ) and higher levels of serum ALT after 12 weeks of treatment ( $1.06\pm 0.77$  vs.  $0.60\pm 0.31$ ) mmol/l,  $p=0.03$ ).

**Conclusions.** The efficacy of treatment by peginterferon alfa-2a was better than by peginterferon alfa-2b. Patients with AA genotype of the gene *GSTP1* demonstrated higher virological levels and higher levels of serum ALT after 12 weeks of treatment than patients with AG + GG genotypes.

**Key words:** chronic hepatitis C, peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, gene polymorphisms.

Вірусним гепатитом С (ВГС) інфіковано приблизно 200 млн осіб в усьому світі [1]. Приблизно у 70–80 % хворих із гострим ВГС захворювання перебігає без клінічних симптомів. Це ускладнює діагностику даного захворювання. Хворі не отримують відповідного лікування, тому хронізація цього процесу спостерігається майже у 80 % пацієнтів [1]. Хронічний гепатит С може призвести до розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми (приблизно 20 % усіх випадків) [2].

Сьогодні розроблено кілька схем лікування ХГС. Стандартом лікування вважається комбінація пегільованого (ПЕГ) інтерферону альфа з рибавірином [3]. Стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) при застосуванні цієї схеми лікування можна досягти тільки у 56–63 % хворих [4]. На фармацевтичному ринку представлені 2 групи рекомбінантних ПЕГ-інтерферонів: ПЕГ-інтерферон альфа-2a та ПЕГ-інтерферон альфа-2b [5]. Дані багатьох досліджень свідчать, що комбіна-

ція ПЕГ-інтерферону альфа-2a з рибавірином є більш ефективною, а саме: у більшого відсотка хворих спостерігається СВВ, ніж при використанні ПЕГ-інтерферону альфа-2b у комбінації з рибавірином [5–7]. Проте в літературі трапляються повідомлення про відсутність такої закономірності [8]. Слід зауважити, що на ефективність лікування значною мірою впливає генотип збудника. Установлено, що серед пацієнтів, інфікованих вірусом з 1b генотипом, СВВ спостерігається у 41–56 % хворих. У інфікованих 2 та 3a генотипами вірусу СВВ досягається у 74–80 % хворих [6; 7]. На результати лікування також впливають особливості пацієнта, такі як чоловіча стать, похилий вік, надмірна маса, резистентність до інсуліну, діабет, стеатогепатоз, вживання алкоголю та наркотиків [9]. Є повідомлення щодо різної відповіді на лікування за схемою ПЕГ-інтерферон альфа з рибавірином у представників різних етнічних груп. Так, у корейців спостерігаються кращі результати ліку-

вання порівняно з європейцями [10]. Таким чином, важливим є аналіз ефективності лікування хворих за різними схемами у різних популяціях.

На ефективність лікування можуть впливати генетичні особливості імунної системи та ферментативних систем хворих, залучених у біотрансформацію ксенобіотиків [9]. Установлено, що поліморфізми генів, які кодують ферменти біотрансформації ксенобіотиків, можуть впливати на індивідуальні особливості фармакокінетики, а отже, і фармакологічної відповіді [11]. Одними з найбільш важливих ферментів, що беруть участь у другій фазі біотрансформації ксенобіотиків, є глутатіон-S-трансферази (GST) [12]. Найбільш вивченими класами GST у печінці є *GSTT1*, *GSTM1* та *GSTP1*. Основні поліморфізми генів *GSTM1* та *GSTT1* — це делеції (null-алелі). У гомозигот за null-алелем відповідні ферменти не синтезуються. Це призводить до зниження здатності клітин метаболізувати токсичні сполуки, які утворюються в



І фазі метаболізму ксенобіотиків [12]. Відомим поліморфізмом гена *GSTP1*, який впливає на активність відповідного ферменту, є однонуклеотидний поліморфізм в екзоні 5 (A313G) — заміна (транзиція) нуклеотиду А на Г у 105-му кодоні [13]. У літературі відсутні дані щодо впливу поліморфізмів генів *GSTT1*, *GSTM1* та *GSTP1* на ефективність лікування хворих на ХГС.

**Мета** даної роботи — аналіз ефективності лікування хворих на ХГС за схемами ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин і ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин в Одеському регіоні, а також аналіз впливу на ефективність лікування поліморфізмів генів *GSTT1*, *GSTM1* та *GSTP1*.

#### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено згідно з вимогами комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 23 від 22.06.2012 р.). Обстежено 29 хворих на ХГС, які лікувалися в Одеській клінічній міській інфекційній лікарні у період з 2009 по 2013 рр. за схемою ПЕГ-інтерферон + рибавірин. Проведено ретроспективний аналіз особливостей перебігу захворювання та лікування хворих на підставі їх історій хвороб. Клінічний діагноз підтверджено за допомогою клініко-лабораторних і молекулярно-генетичних методів дослідження. Критерії відбору: жителі Одеського регіону, хворі на ХГС, жінки і чоловіки віком від 18 років. У дослідження не включали хворих на гепатит іншої етіології.

Хворі на ХГС поділені на дві групи залежно від схеми фармакотерапії. Перша група (n=21, 19 чоловіків і 2 жінки, середній вік 34 роки) — отримувала

фармакотерапію за схемою ПЕГ-інтерферон альфа-2а (підшкірно в ділянку передньої черевної стінки і стегон по 180 мкг на тиждень) + рибавірин (перорально по 1000 мг на добу). Друга група (n = 8, усі чоловіки, середній вік 33 роки) отримувала фармакотерапію за схемою ПЕГ-інтерферон альфа-2b (підшкірно в ділянку передньої черевної стінки і стегон по 1,5 мкг/кг на тиждень) + рибавірин (перорально по 1000 мг на добу).

До початку лікування було проаналізовано біохімічні показники крові (активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), рівень загального білірубину у сироватці крові), проводили якісну та кількісну оцінку фіброзу і некрозапальних змін у печінці за даними стандартного тесту "FibroMax" і визначали вірусне навантаження. Характеристика пацієнтів двох груп до початку лікування наведена у табл. 1. Ефек-

тивність лікування оцінювали за вірусологічною та біохімічною відповіддю.

Відповідно до протоколів лікування хворих на ХГС, вірусне навантаження визначали через 4, 12 та 24 тиж. після початку лікування. У пацієнтів, у яких вірусну РНК визначали після 24-го тижня лікування, інтерферотерапію припиняли та вважали неефективною. Пацієнти, у яких після 24 тиж. лікування не визначали РНК вірусу, продовжували терапію ще протягом 24 тиж. Для оцінки ефективності терапії аналізували такі показники: швидку вірусологічну відповідь (ШВВ) — відсутність РНК вірусу через 4 тиж. лікування, ранню вірусологічну відповідь (РВВ) — відсутність РНК вірусу через 12 тиж. лікування, уповільнену вірусологічну відповідь (УВВ) — відсутність РНК вірусу через 24 тиж. лікування та відсутність відповіді (ВВ) — безперервна вірусемія.

Біохімічну відповідь аналізували за відновленням рівня

Таблиця 1

#### Характеристика хворих на хронічний гепатит С, які отримують фармакотерапію за різними схемами

Характеристика хворих на ХГС	ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин, n=21	ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин, n=8	p
Чоловіки, абс. (%)	19 (90,78)	8 (100)	0,366
Жінки, абс. (%)	2 (9,52)	—	0,366
Середній вік	34 (22–44)	33 (21–48)	0,807
1b генотип вірусу, абс. (%)	12 (57,14)	6 (75,00)	0,376
2 генотип вірусу, абс. (%)	1 (4,76)	—	0,530
3а генотип вірусу, абс. (%)	8 (38,09)	2 (25,00)	0,507
Середній рівень АлАТ, ммоль/л	1,78±1,66	1,88±1,22	0,854
Середній рівень АсАТ, ммоль/л	0,61±0,39	0,66±0,52	0,793
Середній рівень загального білірубину, кмоль/л	13,84±5,19	20,00±13,54	0,224
Середній рівень вірусного навантаження, копій/мл	(6,28±15,8) × 10 <sup>6</sup>	(3,42±3,49) × 10 <sup>6</sup>	0,623
F0, абс. (%)	9 (42,85)	4 (50,00)	0,730
F1–2, абс. (%)	4 (19,05)	2 (25,00)	0,724
F3, абс. (%)	4 (19,05)	—	0,184
F4, абс. (%)	4 (19,05)	2 (25,00)	0,724



АлАТ через 12 та 24 тиж. лікування. Оцінку фіброзу печінки після завершення лікування не проводили внаслідок відмови більшості пацієнтів від даного дослідження.

Геномну ДНК виділяли з венозної крові пацієнтів. Поліморфні ділянки *GSTT1* та *GSTM1* ампліфікували за допомогою мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції за M. Arand et al. (1996) [14]. Генотипування поліморфного A313G варіанта гена *GSTP1* проводили згідно з методикою, описаною T. Ishii et al. (1999) [15]. Ампліфікацію проводили на ампліфікаторі «Терцик» фірми «ДНК технологія» (Росія). У реакції використовували набір реактивів фірми «Литех» (Росія, Москва). При аналізі поліморфізму генів *GSTT1* та *GSTM1* гомозигот за null-алелем позначали як *GSTT1null* та *GSTM1null* відповідно. Генотипи, які зумовлюють синтез ферменту, позначали як *GSTT1+* та *GSTM1+* (це можуть бути як гомозиготи, так і гетерозиготи за диким алелем). Гомозигот за диким алелем гена *GSTP1* позначали AA, гомозигот за мутантним алелем — GG і гетерозигот — AG.

Статистичну обробку результатів проведено за допомогою програм «Statistica v.5.0» та «Microsoft Excel».

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень було проаналізовано вірусологічну та біохімічну відповіді у хворих обох груп. Швидкості вірусологічної відповіді наведено на рис. 1. Встановлено, що у хворих I групи, які отримували терапію за схемою ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин, достовірно частіше відмічається ШВВ і РВВ, ніж у пацієнтів II групи, які отримували

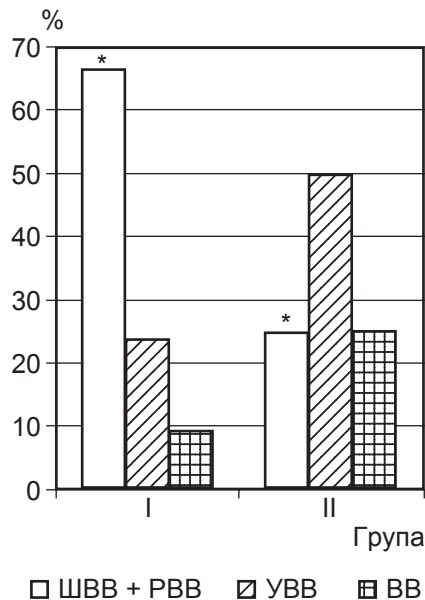


Рис. 1. Оцінка ефективності лікування хворих на хронічний гепатит С за вірусологічною відповіддю: \* — достовірно щодо двох схем фармакотерапії ( $p < 0,05$ )

вали терапію ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин (66,68 проти 25,00 %;  $p = 0,044$ ). Також у II групі хворих спостерігається більший відсоток хворих, у яких була відсутня ефективність фармакотерапії, ніж у I групі (25,00 проти 9,52 %;  $p > 0,05$ ).

За біохімічною відповіддю групи, що досліджувалися, істотно не відрізнялися (табл. 2). Нормалізація рівня АлАТ спостерігалась у 16 (76,19 %) хво-

рих I групи та у 6 (75,00 %) хворих II групи ( $p = 0,947$ ).

Таким чином, у пацієнтів, які отримували лікування за схемою ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин, спостерігаються більш швидка вірусологічна відповідь і менший відсоток хворих, які не відповідали на лікування за цією схемою, ніж у тих, які проходили лікування за схемою ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин. Проте біохімічна відповідь не відрізнялась у даних групах.

Проаналізовано частоти поліморфізмів генів *GSTT1*, *GSTM1* і *GSTP1* у двох групах хворих (табл. 3). У хворих I групи частоти генотипів за генами *GSTT1* і *GSTM1* розподілилися таким чином: *GSTT1+* виявлено у 16 (76,19 %) осіб, *GSTT1null* — у 5 (23,81 %), *GSTM1+* — у 14 (66,68 %) і *GSTM1null* — у 7 (33,33 %). За геном *GSTP1*: генотип AA мали 8 (38,10 %) осіб, AG — 12 (57,14 %), GG — 1 (4,76 %) і AG + GG — 13 (61,90 %). У хворих на ХГС II групи частоти генотипів за генами *GSTT1* і *GSTM1* становили: *GSTT1+* — 7 (87,50 %) осіб, *GSTT1null* — 1 (12,50 %), *GSTM1+* — 6 (75,00 %), *GSTM1null* — 2

Таблиця 2

### Біохімічна відповідь на фармакотерапію за схемами ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин і ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин

Біохімічний показник	ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин, n=21	ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин, n=8	p
Через 12 тиж. лікування			
АлАТ, ммоль/л	0,83±0,75	0,44±0,14	0,137
АсАТ, ммоль/л	0,28±0,13	0,23±0,11	0,321
Загальний білірубін, мкмоль/л	16,79±6,61	18,83±8,26	0,577
Через 24 тиж. лікування			
АлАТ, ммоль/л	0,49±0,35	0,43±0,19	0,391
АсАТ, ммоль/л	0,26±0,17	0,23±0,12	0,692
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,70±5,79	18,83±10,59	0,226

Таблиця 3

**Частота генотипів за генами GSTs  
у хворих двох груп залежно від схеми фармакотерапії**

Генотипи хворих	ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин, n=21, абс. (%)	ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин, n=8, абс. (%)	p
<b>GSTT1/GSTM1</b>			
GSTT1+	16 (76,19)	7 (85,50)	0,502
GSTT1null	5 (23,81)	1 (12,5)	0,502
GSTM1+	14 (66,68)	6 (75,00)	0,665
GSTM1null	7 (33,33)	2 (25,00)	0,665
<b>GSTP1</b>			
AA	8 (38,10)	3 (37,50)	0,976
AG	12 (57,14)	4 (50,00)	0,730
GG	1 (4,76)	1 (12,50)	0,462
AG + GG	13 (61,90)	5 (62,50)	0,976

(25,00 %). За геном *GSTP1* генотип AA мали 3 (37,50 %) особи, AG — 4 (50,00 %), GG — 1 (12,50 %) та AG + GG — 5 (62,50 %) (див. табл. 3). Не зазначалося істотних відмінностей щодо частоти генотипів у групах, що досліджувалися.

Вплив поліморфізмів генів *GSTs* на ефективність лікуван-

ня оцінювали у змішаній групі хворих, яких лікували за двома схемами, внаслідок невеликої кількості хворих II групи (табл. 4).

Відсутня різниця у вірусологічній відповіді на лікування ПЕГ-інтерфероном + рибавірином у хворих, які мають генотипи *GSTT1+* та *GSTT1null*, а

також *GSTM1+* і *GSTM1null*, та їх комбінації. Проте звертає на себе увагу те, що відсутність вірусологічної відповіді спостерігається тільки у хворих, які мають комбінацію генотипів *GSTT1+/GSTM1+*.

Серед хворих, які мають алель G у генотипі (генотипи AG + GG) за геном *GSTP1*, частіше спостерігається ШВВ і РВВ, ніж у хворих із генотипом AA (68,42 проти 30,00 %;  $p=0,048$ ). Уповільнена вірусологічна відповідь, навпаки, частіше виявляється у хворих з генотипом AA (60,00 проти 17,65 %;  $p=0,024$ ). Водночас відсоток хворих із ВВ не відрізняється у групах із генотипами AA та AG + GG (20,00 проти 17,65 %;  $p>0,05$ ). Таким чином, на швидкість вірусологічної відповіді при лікуванні за схемою ПЕГ-інтерферон + рибавірин впливає A313G поліморфізм гена *GSTP1*.

Біохімічну відповідь на лікування за схемою ПЕГ-інтерферон + рибавірин у хворих із різними генотипами за генами *GSTs* аналізували за динамікою рівня АлАТ через 12 та 24 тиж. після початку лікування (табл. 5). У хворих з генотипом *GSTM1null* до початку лікування спостерігається більш високий рівень АлАТ, ніж у хворих з генотипом *GSTM1+*: ( $2,64 \pm 0,99$ ) проти ( $1,41 \pm 1,47$ ) ммоль/л ( $p=0,012$ ). Середні рівні АлАТ у хворих з генотипами *GSTT1+* і *GSTT1null* до початку лікування суттєво не відрізняються. Через 12 та 24 тиж. у групах хворих, що аналізуються за делеційними поліморфізмами генів *GSTT1* і *GSTM1*, середні рівні АлАТ суттєво не відрізняються. Через 24 тиж. рівні АлАТ у межах, характерних для здорових осіб, мали 59,01 % хворих з генотипом *GSTT1+*, 50,00 % — з генотипом *GSTT1null* ( $p>0,05$ ), 70,00 % хворих з ге-

Таблиця 4

**Вірусологічна відповідь на фармакотерапію  
ПЕГ-інтерфероном + рибавірином  
залежно від генотипу хворих, абс. (%)**

Генотип	ШВВ + РВВ	УВВ	ВВ
<b>GSTT1</b>			
GSTT1+, n=23	13 (56,52)	6 (26,09)	4 (17,39)
GSTT1null, n=6	3 (50,00)	3 (50,00)	—
<b>GSTM1</b>			
GSTM1+, n=20	11 (55,00)	5 (25,00)	4 (20,00)
GSTM1null, n=9	5 (55,56)	4 (44,44)	—
<b>GSTT1/GSTM1</b>			
GSTT1+/GSTM1+, n=16	9 (56,25)	3 (18,75)	4 (25,00)
GSTT1null/GSTM1null, n=2	1 (50,00)	1 (50,00)	—
GSTT1+/GSTM1null, n=7	4 (57,14)	3 (42,86)	—
GSTT1null/GSTM1+, n=4	2 (50,00)	2 (50,00)	—
<b>GSTP1</b>			
AA, n=10	3 (30,00)*	6 (60,00)*	1 (10,00)
AG, n=17	11 (64,71)	3 (17,65)	3 (17,65)
GG, n=2	2 (100,00)	—	—
AG + GG, n=19	13 (68,42)*	3 (17,65)*	3 (17,65)

Примітка. У табл. 4, 5: \* — достовірно щодо двох генотипів ( $p<0,05$ ).



**Біохімічна відповідь (рівень АлАТ, ммоль/л)  
на фармакотерапію ПЕГ-інтерфероном + рибавірином  
залежно від генотипу хворих**

Генотип	До початку лікування	Через 12 тиж. після початку лікування	Через 24 тиж. після початку лікування
<i>GSTT1</i>			
<i>GSTT1+</i>	1,72±0,29	0,72±0,47	0,67±0,58
<i>GSTT1null</i>	1,99±1,27	0,81±0,85	0,71±0,48
<i>GSTM1</i>			
<i>GSTM1+</i>	1,41±0,99*	0,74±0,49	0,65±0,49
<i>GSTM1null</i>	2,64±1,47*	0,86±0,81	0,52±0,45
<i>GSTP1</i>			
AA	1,70±1,26	1,06±0,77*	0,68±0,38
AG + GG	1,82±0,92	0,60±0,31*	0,54±0,54

нотипом *GSTM1+* та 88,10 % — з генотипом *GSTM1null* ( $p>0,05$ ). Таким чином, делеційні поліморфізми генів *GSTT1* і *GSTM1* не впливають на біохімічну відповідь при лікуванні хворих за схемою ПЕГ-інтерферон + рибавірин. Однак делеційний поліморфізм гена *GSTM1* може впливати на тяжкість перебігу ХГС, що потребує більш детального дослідження.

У хворих з генотипом AA та генотипами AG + GG за геном *GSTP1* до початку та через 24 тиж. лікування немає суттєвої різниці у середньому рівні АлАТ, але через 12 тиж. лікування хворі з генотипом AA мають суттєво більший рівень АлАТ порівняно із хворими з генотипами AG + GG: ( $1,06\pm 0,77$ ) проти ( $0,60\pm 0,31$ ) ммоль/л ( $p=0,03$ ). Ці результати збігаються з даними вірусологічної відповіді (див. табл. 5). Отримані дані свідчать про вплив A313G поліморфізму гена *GSTP1* на ефективність лікування хворих на ХГС за схемою ПЕГ-інтерферон + рибавірин.

### Висновки

1. У хворих на ХГС, які отримують терапію ПЕГ-інтерфе-

рон альфа-2а + рибавірин, достовірно частіше відмічається ШВВ та РВВ, ніж у пацієнтів, які отримують терапію ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин.

2. У пацієнтів, які отримують терапію ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин, відсутність ефекту від фармакотерапії спостерігається частіше, ніж у пацієнтів, які отримують терапію ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин.

3. Біохімічна відповідь на терапію за схемами ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин і ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин істотно не відрізняється.

4. Відсутній вплив делеційних поліморфізмів генів *GSTT1* і *GSTM1* на швидкість вірусологічної відповіді та на біохімічну відповідь при терапії ПЕГ-інтерфероном + рибавірином.

5. Відсутність вірусологічної відповіді спостерігається тільки у хворих, які мають комбінацію генотипів *GSTT1+/GSTM1+*.

6. У хворих з генотипом AA за геном *GSTP1* достовірно частіше спостерігається УВВ та уповільнена нормалізація рівня АлАТ, ніж у хворих з генотипами AG + GG.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Блюм Х. Е. Гепатит С: современное состояние проблемы / Х. Е. Блюм // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — Т. 15, № 1. — С. 20–25.

2. *Hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis* / V. Pecic, D. Stankovic-Djordjevic, M. Nestorovic [et al.] // J. Buon. — 2011. — Vol. 16, N 2. — P. 277–281.

3. *Chevaliez S. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy* / S. Chevaliez, J. M. Pawlotsky // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, N 17. — P. 2461–2466.

4. *Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose* / S. J. Hadziyannis, H. Sette, T. R. Morgan [et al.] // Ann Intern Med. — 2004. — Vol. 140. — P. 346–355.

5. *Pegylated interferon-α2a and ribavirin versus pegylated interferon-α2b and ribavirin in chronic hepatitis C: a meta-analysis* / N. Flori, N. Funakoshi, Y. Duni [et al.] // Drugs. — 2013. — Vol. 73, N 3. — P. 263–277.

6. *Factors associated with early virological response to peginterferon-α-2a/ribavirin in chronic hepatitis C* / J. Garcia-Samaniego, M. Romero, R. Granados [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 28, N 19. — P. 1943–1952.

7. *Efficacy and Tolerability of Peginterferon α-2a and Peginterferon α-2b, Both plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials* / Z. Yang, L. Zhuang, L. Yang [et al.] // Gastroenterol Res Pract. — 2013. — Vol. 11. — P. 215–218.

8. *Efficacy and tolerability of pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin versus pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin in treatment-naive chronic hepatitis C patients* / S. Lee, I. H. Kim, S. H. Kim [et al.] // Intervirology. — 2010. — Vol. 53, N 3. — P. 146–153.

9. *Role of viral and host factors in interferon based therapy of hepatitis C virus infection* / M. Imran, S. Manzoor, J. Ashraf [et al.] // Virology Journal. — 2013. — Vol. 10. — P. 299.

10. *Efficacy and Tolerability of Peginterferon Alpha Plus Ribavirin in the Routine Daily Treatment of Chronic Hepatitis C Patients in Korea: A Multi-Center, Retrospective Observational Study* / S. H. Park, C. K. Park, J. W. Lee [et al.] // Gut and Liver. — 2012. — Vol. 6, N 1. — P. 98–106.

11. *Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике* / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев, Г. В. Раменская [и др.] // Биомедицина. — 2007. — № 6. — С. 29–47.



12. Hayes J. D. Glutathione transferases / J. D. Hayes, J. U. Flanagan, I. R. Jowsey // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. – 2005. – Vol. 45. – P. 51–88.

13. *On-line Mendelian inheritance in man* [Electronic resource]. – Access mode : <http://www.omim.org/entry/134660?search=gstp1&highlight=gstp1>

14. *A Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms* / M. Arand, R. Muhlbauer, J. Hengstler [et al.] // *Analytical biochemistry*. – 1996. – Vol. 236, N 1. – P. 184–186.

15. *Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease* / T. Ishii, T. Matsuse, S. Teramoto [et al.] // *Thorax*. – 1999. – N 54. – P. 693–696.

#### REFERENCES

1. Blum H.E. Hepatitis C: the current state of the problem. *Rosiyanskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2005; 15 (1): 20-25.

2. Pecic V., Stankovic-Djordjevic D., Nestorovic M., Radojkovic M., Marjanovic H., Ilic B. Hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. *J. Buon* 2011; 16 (2): 277-281.

3. Chevaliez S., Pawlotsky J.M. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13 (17): 2461-2466.

4. Hadziyannis S.J., Sette H., Morgan T.R., Balan V., Diago M., Marcelin P., Ramadori G., Bodenheimer H., Bernstein D., Rizzetto M., Zeuzem S., Pockros P.J., Lin A., Ackrill A.M. Peginterferon-alpha2a and ribavirin com-

ination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-355.

5. Flori N., Funakoshi N., Duny Y., Valats J.C., Bismuth M., Christophorou D., Daurès J.P., Blanc P. Pegylated interferon- $\alpha$ 2a and ribavirin versus pegylated interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin in chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Drugs*. 2013; 73 (3): 263-277.

6. Javier García-Samaniego, Miriam Romero, Rafael Granados, Remedios Alemán, Miguel Jorge Juan, Dolores Suárez, Ramyn Pérez, Gregorio Castellano, Carlos González-Portela. Factors associated with early virological response to peginterferon- $\alpha$ -2a/ribavirin in chronic hepatitis. *World J. Gastroenterol* 2013; 19 (12): 1943-1952.

7. Yang Z., Zhuang L., Yang L., Chen X. Efficacy and Tolerability of Peginterferon  $\alpha$ -2a and Peginterferon  $\alpha$ -2b, Both plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterol Res Pract.* 2013; 11: 215-218.

8. Lee S., Kim I.H., Kim S.H., Kim S.W., Lee S.O., Lee S.T., Kim D.G., Lee C.S., Choi C.S., Cho E.Y., Kim H.C. Efficacy and tolerability of pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin versus pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin in treatment-naive chronic hepatitis C patients. *Intervirology* 2010; 53 (3): 146-153.

9. Muhammad Imran, Sobia Manzoor, Javed Ashraf, Madiha Khalid, Muqddas Tariq, Hafiza Madeha Khaliq, Sikandar Azam. Role of viral and host factors in interferon based therapy of hepatitis C virus infection Imran et al. *Virology Journal* 2013; 10: 299.

10. Sang Hoon Park, Choong Kee Park, Jin Woo Lee, Young Seok Kim, Sook-Hyang Jeong, Yun Soo Kim, Ju Hyun Kim, Seong Gyu Hwang, Kyu Sung Rim, Hyung Joon Yim, Jae Youn Cheong, Sung Won Cho, June Sung Lee, Young Min Park, Jeong Won Jang, Chun Kyon Lee, Joo Hyun Shon, Jin Mo Yang, and Young Soo Ju. Efficacy and Tolerability of Peginterferon Alpha Plus Ribavirin in the Routine Daily Treatment of Chronic Hepatitis C Patients in Korea: A Multi-Center, Retrospective Observational Study. *Gut and Liver* 2012; 6 (1): 98-106.

11. Kuckes V.G., Sichev D.A., Ramenskaya G.V., Ignatyev I.V. Pharmacogenetics of biotransformation and drug transporters: from theory to practice. *Biomeditsina* 2007; 6: 29-47.

12. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione transferases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2005; 45: 51-88.

13. *On-line Mendelian inheritance in man*. Access mode: <http://www.omim.org/entry/134660?search=gstp1&highlight=gstp1>.

14. Arand M., Muhlbauer R., Hengstler J., Jäger E., Fuchs J., Winkler L., Oesch F.A. Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms. *Analytical biochemistry* 1996; 236 (1): 184-186.

15. Ishii T., Matsuse T., Teramoto S., Matsui H., Miyao M., Hosoi T., Takahashi H., Fukuchi Y., Ouchi Y. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 5: 693-696.

Надійшла 14.11.2013

УДК 615.3:547.792]616.831-005.4-036.11-018

С. В. Павлов

## ВПЛИВ АНТИОКСИДАНТІВ НА СИСТЕМУ ОКСИДУ АЗОТУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ГОСТРІЙ ЦЕРЕБРАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 615.3:547.792]616.831-005.4-036.11-018

С. В. Павлов

### ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ НА СИСТЕМУ ОКСИДА АЗОТА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Исследовано состояние системы оксида азота и NO-опосредованных звеньев патогенеза церебральной ишемии на фоне ее коррекции антиоксидантными препаратами (Тиотриазолин, Мексидол). Проведенными экспериментальными исследованиями установлено, что двухсторонняя перевязка сонной артерии у крыс приводила к существенным изменениям системы оксида азота, начиная с первых суток ишемии. Регистрировалось достоверное увеличение общей актив-

