

ВИЧ-инфекции, вследствие нарушения синтеза компонентов митохондриальных мембран либо их деструкции под влиянием активных форм кислорода.

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что митохондрии обладают исключительной ролью, как в поддержании жизнедеятельности клетки, так и высоким разрушающим потенциалом. Нарушение любой из функций митохондрий – энергетической, апоптотической или активизация продукции ими свободных радикалов может послужить причиной развития функциональных и морфологических нарушений в печени при развитии токсического поражения гепатоцитов при АРТ.

Литература

1. Friedman, J.R. Mitochondrial form and function / J.R.Friedman, J.Nunnari // Nature. – 2014. – Vol. 505. – P. 335–343.
2. Antonello, V.S. HAART and liver: is it safe? / V.S. Antonello // J. Infect. Dev. Ctries. – 2014. – Vol. 8, № 3. – P.1444-1450.
3. Identification of metabolites, clinical chemistry markers and transcripts associated with hepatotoxicity / A. Bunes [et al.] // PLoSOne. – 2014. – Vol. 16, N. 9 (5). – e97249.
4. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В.С. Камышников. – 2-е изд. – Мн.: Беларусь, 2002. – Т. 1. – 465 с.

ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕНОТИПОВ CYP2C9*2 И CYP2C9*3 И ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ РАЗВИТИЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ У ЛИЦ, ПРИНИМАЮЩИХ АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Курбат М.Н., Цыркунов В.М., Степура Т.Л., Кондратович И.А.¹

Гродненский государственный медицинский университет

¹УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница»

Существуют данные, что полиморфизм в гене CYP2C9 оказывает существенное влияние на токсичность терапии и связан с риском развития нежелательных побочных реакций у индивидов в ответ на применение ряда лекарственных средств.

CYP2C9 – изофермент подсемейства цитохромов CYP2C, куда также входят CYP2C8, CYP2C18, CYP2C19. Их относят к микросомальной фракции цитохромов P450. Аминокислотный состав этих ферментов идентичен более чем на 82 %. CYP2C составляет примерно 20 % от общего содержания цитохромов в микросомах печени человека. Изофермент CYP2C9 имеет размер 55,6 кДа и состоит из 490 аминокислотных остатков, вовлечен в биоактивацию таких канцерогенов, как полициклические ароматические гидрокарбонаты и гетероциклические ароматические амины. Ген CYP2C9 локализован на 10-й хромосоме в области 10q24, содержит 9 экзонов и входит в состав кластера CYP2C8 – CYP2C9 – CYP2C19 – CYP2C18 [1].

По сравнению с аллелем «дикого» типа, обозначаемым как CYP2C9*1, варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 обеспечивают синтез фермента со сниженной метаболизирующей активностью. Поэтому

носителей вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии считают «медленными» метаболизаторами: у них снижен метаболизм лекарственных средств, которые в высоких концентрациях накапливаются в организме, что приводит к появлению нежелательных лекарственных реакций, вплоть до интоксикаций и лекарственных гепатитов. В связи с этим таким лицам следует назначать лекарственные средства в дозе, меньшей средней терапевтической. Однако в ряде случаев данный фармакологический подход невозможен. К одной из таких ситуаций относится терапия ВИЧ-инфицированных пациентов с помощью антиретровирусной терапии (АРТ).

Цель исследования – установить частоту встречаемости полиморфных вариантов генов CYP2C9*2 (Arg144Cys) и CYP2C9*3 (Ile359Leu) у пациентов с ВИЧ-инфекцией, принимающих с развитием гепатотоксичности, вследствие приема антиретровирусных лекарственных средств (АРЛС) для терапии ВИЧ-инфекции.

Объектом исследования были 70 пациентов с диагнозом ВИЧ-инфекции, 47 (67%) из которых получали АРТ в соответствии с утвержденными клиническими протоколами. Критерии включения: верификация диагноза ВИЧ-инфекция (ИФА, иммунный блотинг, ПЦР), наличие иммунологического (CD4) и вирусологического (вирусная нагрузка) мониторинга эффективности АРТ, добровольное с письменным информированным согласием участие пациентов, отсутствие перерывов в приеме АРЛС (при их назначении).

Генотипирование пациентов осуществлялось методом ПЦР с применением наборов реагентов НПФ «ЛИТЕХ» (РФ) для выявления полиморфизмов гена CYP2C9*2 (Arg144Cys) (кат. № t01104-100) и CYP2C9*3 (Ile359Leu) (кат. № № t01111-100). Выделение геномной ДНК пациентов проводилось из лейкоцитов цельной венозной крови набором реагентов «ДНК-экспресс-кровь» производства НПФ «ЛИТЕХ» (РФ). С образцом выделенной ДНК параллельно проводили две реакции амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Образование продуктов амплификации оценивали по росту флуоресценции интеркалирующего красителя в режиме реального времени на амплификаторе Rotor Gene-Q («Qiagen», Германия).

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета Statistica 10.0 (серийный номер AXAR207F394425FA-Q). Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга проводили с использованием критерия χ^2 (Пирсона), применяя on-line тест-программу <http://www.had2know.com/academics/hardy-weinberg-equilibrium-calculator-2-alleles.html> (при $p > 0,05$ равновесие выполняется). Оценку достоверности различий по частотам аллелей между исследованными выборками проводили

по критерию χ^2 (при $p < 0,05$ результаты считали статистически значимыми).

Анализ исследуемых полиморфных вариантов генов CYP2C9*2 (Arg144Cys) и CYP2C9*3 (Ile 359 Leu) в исследуемой выборке показал соответствие наблюдаемого распределения генотипов для всех изученных вариантов гена ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга. Такое равновесие говорит о том, что на генетическую структуру популяции по изучаемым полиморфизмам не оказывают никакого влияние различные воздействия (не действует отбор, не идет мутационный процесс, отсутствует обмен особями с другими популяциями, не происходит дрейф генов, все скрещивания случайны). Согласно нашим данным, доминирующим генотипом гена CYP2C9*2 является гомозиготное носительство CC, а по гену CYP2C9*3 – AA, частота встречаемости которых в популяции одинакова и составляет 80%. Примечательно, что полученные нами результаты согласуются с результатами исследования встречаемости данных генотипов в популяциях коренных жителей Северной Сибири. Согласно данному исследованию в самодийских популяциях численно преобладают индивиды с «нормальными» генотипами CYP2C9*2-CC и CYP2C9*3-AA [2, 3].

На последующем этапе нашего исследования изучена взаимосвязь ЛПП с носительством определенного генотипа CYP2C9. Для этого проанализирована активность ключевых диагностических органоспецифических печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ) и концентрации общего билирубина. При превышении верхней границы нормы хотя бы по одному из перечисленных лабораторных тестов, свидетельствовало о развивающейся гепатотоксичности вследствие приема АРЛС. По нашим данным, гепатотоксичность, диагностированная на основе общепринятых лабораторных признаков проявляется у 75% ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ.

Далее проанализирована частота генотипов генов CYP2C9*2 (Arg144Cys) и CYP2C9*3 (Ile 359 Leu) у пациентов с токсическим поражением печени, вследствие приема АРТ. Данные представлены в таблице. Наблюдаемые частоты встречаемости возможных генотипов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у лиц, принимающих АРЛС, представлена в таблице.

CYP2C9*2 (Arg144Cys)			
Генотип	Гепатотоксичность		Достоверность
	Есть	Нет	
CC	0,82	0,75	$\chi^2=0,305$ $p>0,05, df=1$
CT	0,18	0,25	
TT	0,0	0,0	
Аллель С	0,91	0,88	$\chi^2=0,272$ $p>0,05, df=1$
Аллель Т	0,09	0,12	

CYP2C9*3 (Ile 359 Leu)			
Генотип	Гепатотоксичность		Достоверность
	Есть	Нет	
AA	0,78	0,92	$\chi^2=1,140$ $p>0,05, df=1$
AC	0,22	0,08	
CC	0,0	0,0	
Аллель А	0,89	0,96	$\chi^2=1,022$ $p>0,05, df=1$
Аллель С	0,11	0,04	

Таким образом, нами не обнаружена взаимосвязь генотипов CYP2C9*2 (Arg144Cys) и CYP2C9*3 (Ile 359 Leu) с вероятностью развития гепатотоксичности при назначении АРТ. Вероятно, точкой приложения токсического воздействия АРЛС (в особенности ингибиторов обратной транскриптазы) является не микросомальное окисление с вовлечением CYP2C9, а воздействие на метаболизм в митохондриях, путем прямого ингибирования матричных синтезов с участием митохондриального генома и опосредованно, вследствие нарушения энергетических процессов, генерации активных форм кислорода, а также запуском митохондриального пути апоптоза гепатоцита.

Литература

1. Влияние полиморфизма генов CYP2C9 и VKORC1 на безопасность терапии варфарином / И.В.Зотова и др. // Клин. практика. – 2013. – N. 4. – С.3-10.
2. Генетический полиморфизм цитохрома P450 2C9, участвующего в метаболизме лекарственных препаратов, в популяциях коренных жителей северной Сибири / Р.П. Корчагина и др. // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Т. 31, N. 6. – С. 39-46.
3. Herman, D. Genetic polymorphism of Cytochrome P450 2C9 and 2C19 in Slovenian population / D.Herman, V.Dolzan, K.Breskvar // Zdrav. Vestn. – 2003. V. 72. – 347–351.

ПСИХОГИГИЕНА, КАК ВЕДУЩИЙ ФАКТОР В ФОРМИРОВАНИИ И ПОДДЕРЖАНИИ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

Лазаренко К.П.

Харьковский национальный медицинский университет

Учитывая актуальные вопросы современного общества, связанные со снижением показателей психического здоровья населения мира, с повышением показателей депрессии, наркомании и алкоголизма, антисоциального поведения молодого поколения, снижение рейтинга культуры межнациональных отношений, современная медицина требуют коррекции в плане применения психогигиенических и психопрофилактических знаний .[1]

Вопрос психологического оздоровления нации становится все более актуальным на сегодняшнее время. Человечество испытывает дефицит психологических знаний и различными путями пополняет их. И эти пути не всегда бывают полезными. Мозг человека требует единого подхода в усвоении психологических знаний. Разноплановый взгляд психологов, врачей психотерапевтов и психиатров в психологии, который существует на данном этапе, для человека