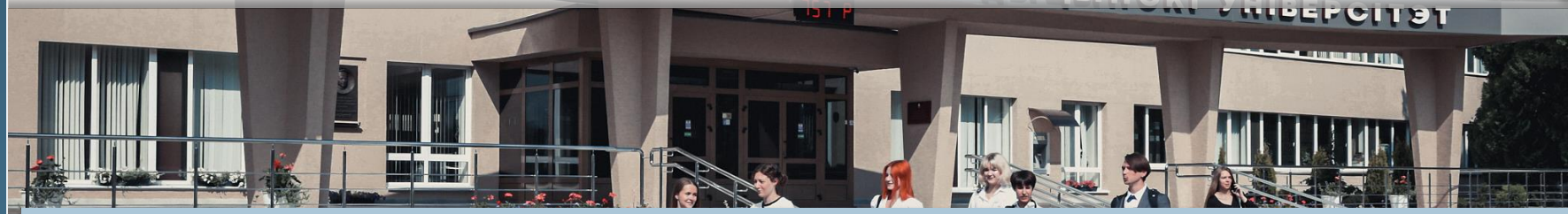
Республиканская научно-практическая конференция с международным участием«Актуальные вопросы социально значимых инфекционных болезней», посвященная памяти профессора В.С.Васильева





Полиморфизм гена АМФ-дезаминазы (AMPD1, C34T) как потенциальный маркер лекарственного поражения печени при терапии ВИЧ-инфекции



Курбат Михаил Николаевич,
проректор по научной работе
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

При финансовой поддержке БРФФИ
(Проект М25-067 «Роль аденозиндезаминазы и полиморфизма гена AMPD1 в возникновении лекарственного поражения печени при антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции»).



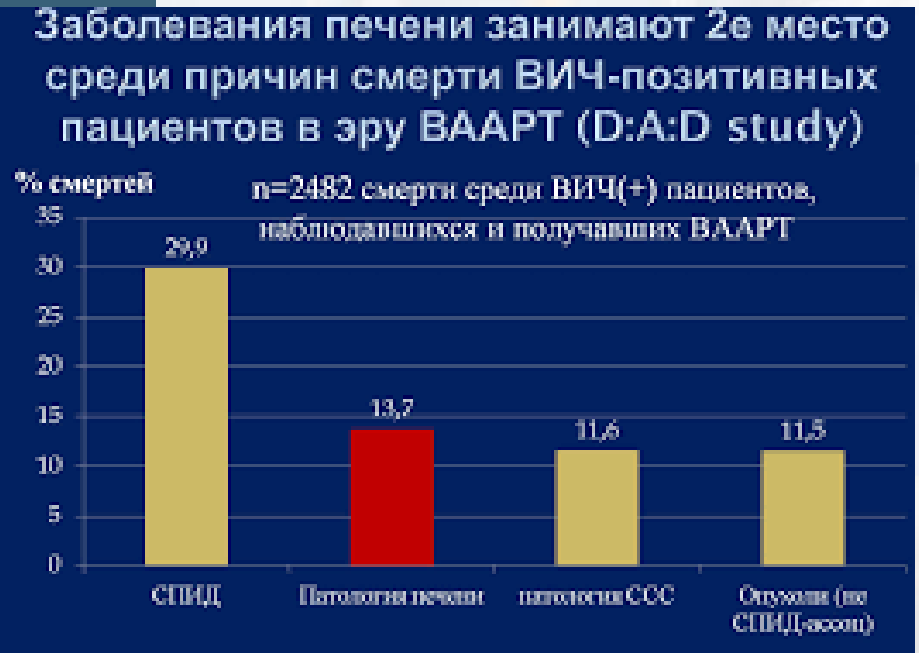


Антиретровирусная терапия ВИЧ

Проблемы:

1. .....
2. **Побочные эффекты АРТ**

NB! ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ



The Correlated Risk Factors for Severe Liver Damage Among HIV-Positive In patients With Abnormal Liver Tests /Sheng Liu et al. // Front Med (Lausanne). 2022 Feb 22;9:817370. doi: 10.3389

Deciphering the Molecular Mechanisms of HAART-Induced Hepatotoxicity.Ezhilarasan D, Karthick M, Sharmila M, Sanjay S, Mani U.J Biochem Mol Toxicol. 2025 Feb;39(2):e70174. doi: 10.1002/jbt.70174.

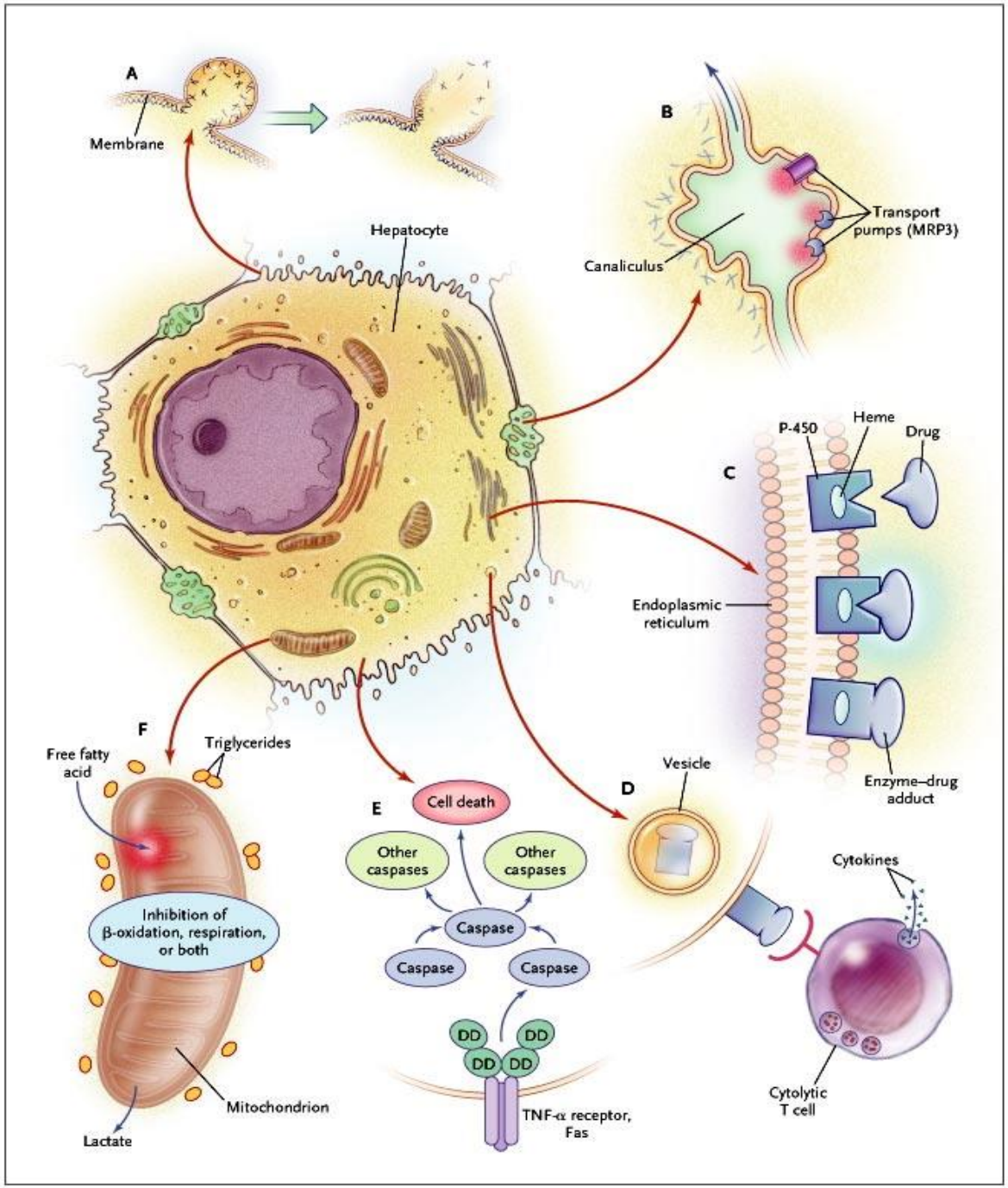






6 механизмов токсического повреждения печени

«Drug-induced hepatotoxicity». Lee WM. N Engl J Med 2003; 349:474-485.







Критерии гепатотоксичности

(National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program: Common Toxicity Criteria. Veers. 2.0. 1999. http://ctep.info.nih.gov)

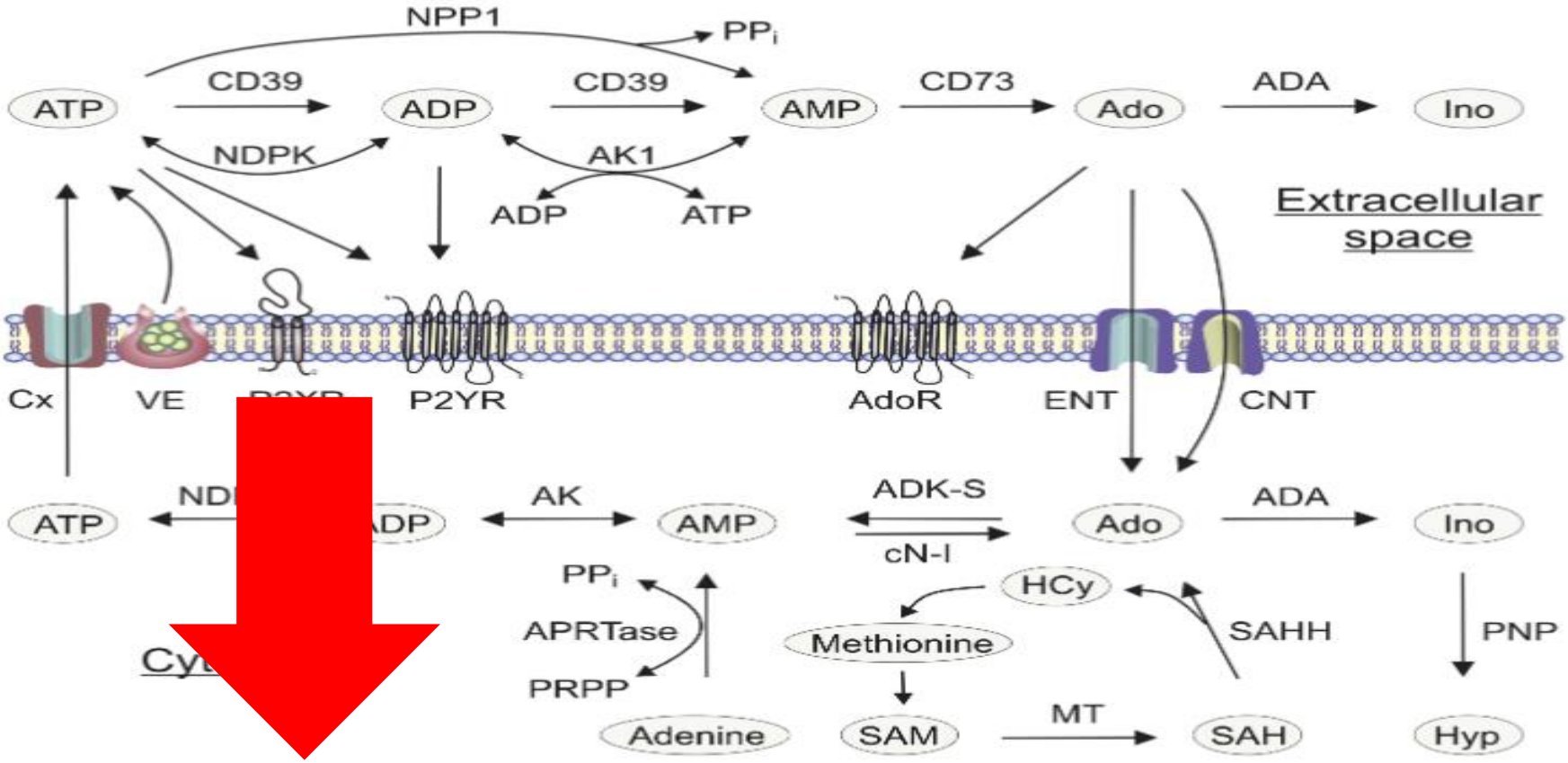
Показатели	Степень гепатотоксичности			
	I	II	III	IV
Билирубин	1,5 раза выше нормы	> 1,5-3 раза выше нормы	> 3-10 раза выше нормы	> 10 раз выше нормы
ЩФ	< 2,5 раз выше нормы	2,5-5 раз выше нормы	> 5-20 раза выше нормы	> 20 раз выше нормы
ГГТП	< 2,5 раза выше нормы	> 2,5-5 раз выше нормы	> 5-20 раза выше нормы	> 20 раз выше нормы
АсАТ	< 2,5 раза выше нормы	2,5-5 раз выше нормы	> 5-20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
АлАТ	< 2,5 раза выше нормы	2,5-5 раз выше нормы	> 5-20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы

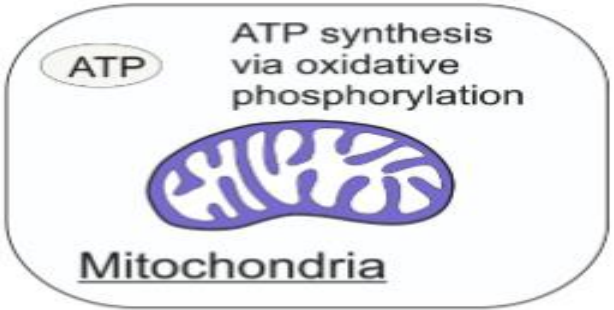


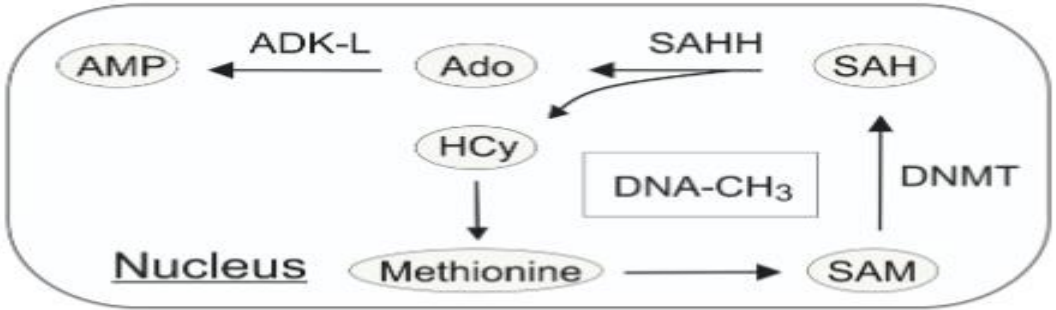




Некоторые пути метаболизма аденозина









Схемы антиретровирусной терапии первого ряда для взрослых и детей в возрасте 10 лет и старше

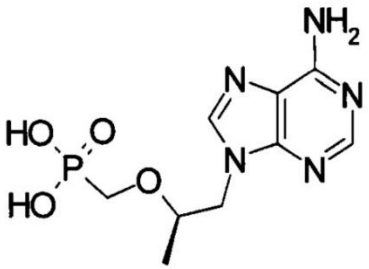
Предпочтительные	**TDF+FTC+EFV** **TDF+3TC+EFV**
Альтернативные	TDF+FTC+NVP TDF+3TC +NVP AZT+3TC+NVP AZT+3TC+EFV

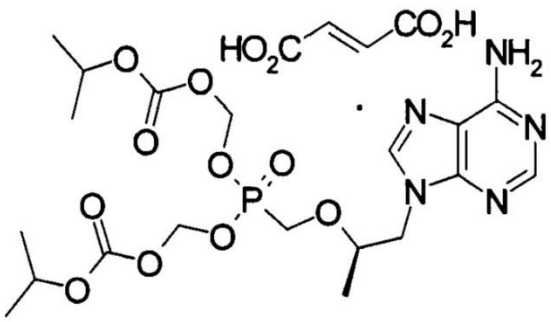
Клинический протокол «Оказание медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией», утвержденный Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 25.07.2022 № 73.

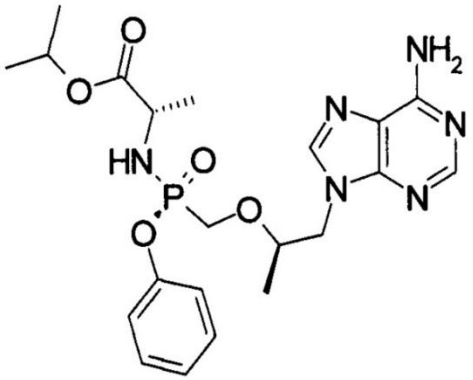




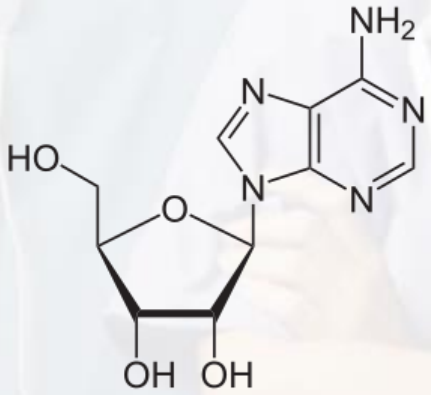






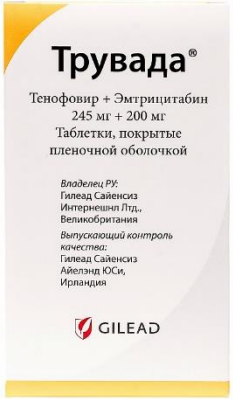


Тенофовир (TFV) **Тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)** **Тенофовир алафенамид (TAF, GS-7340)**

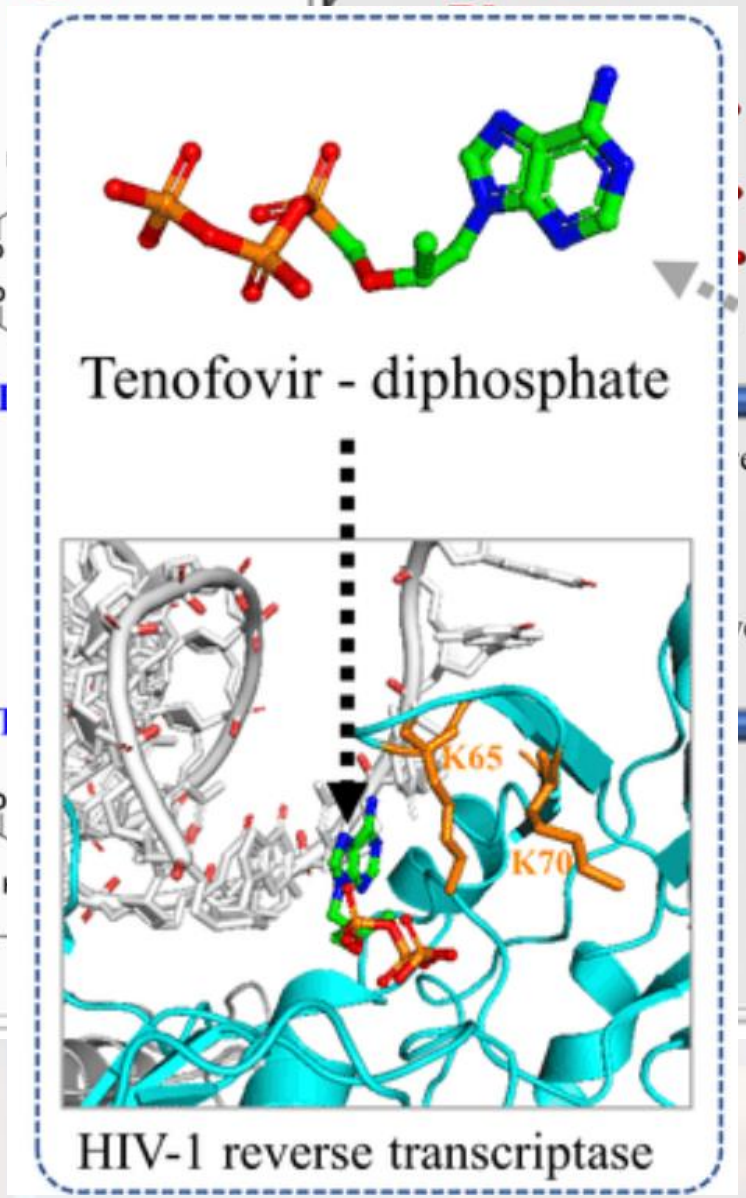


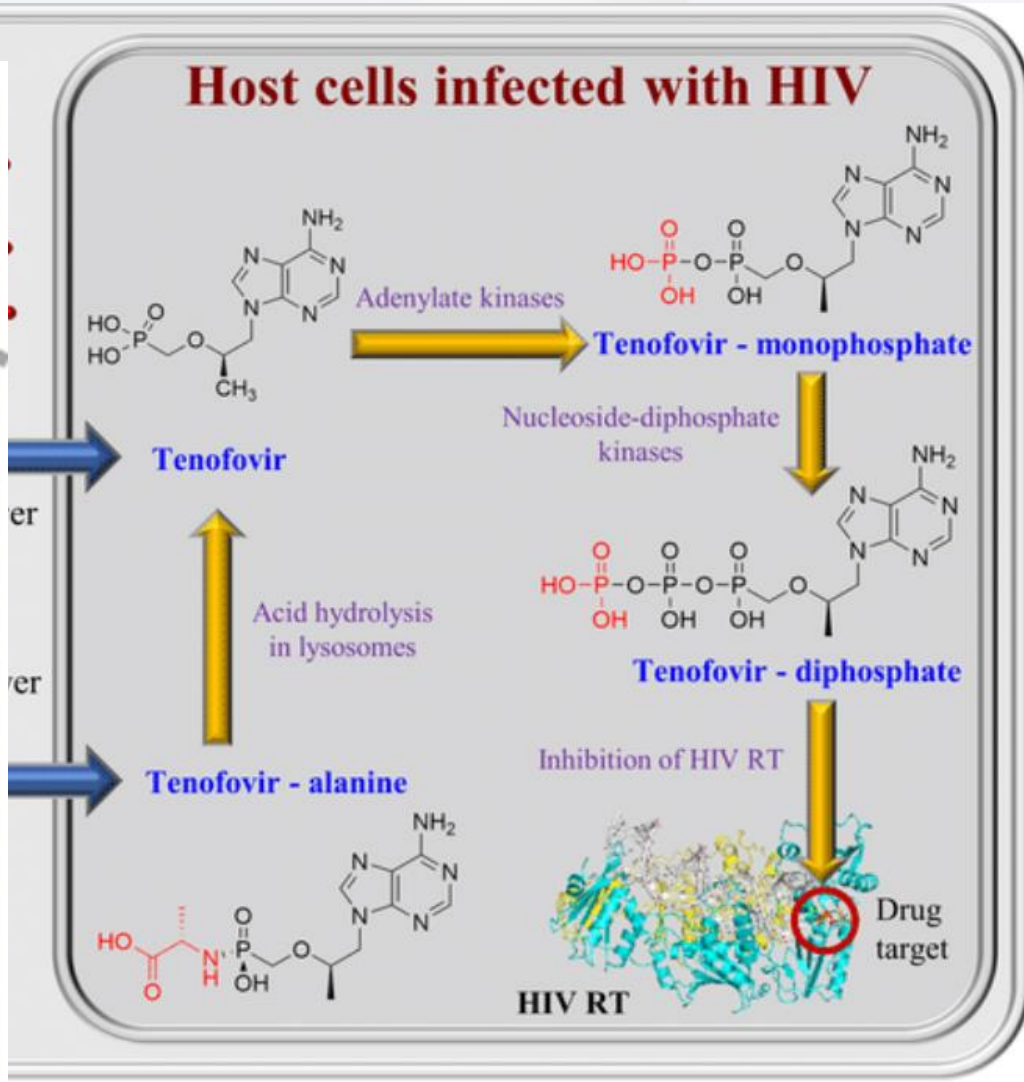
Аденозин





Фармакология TDF



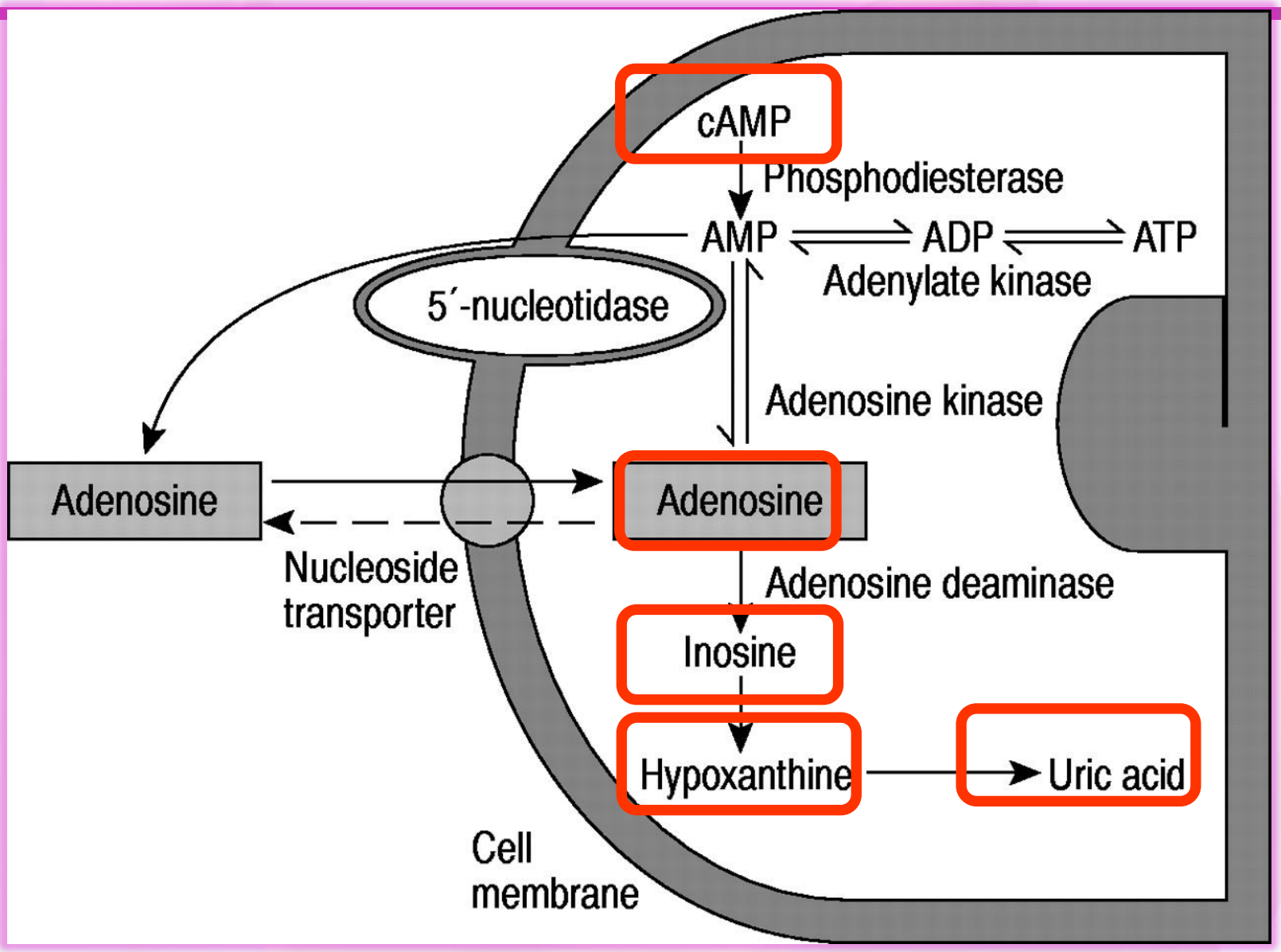


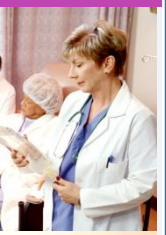
Approved HIV reverse transcriptase inhibitors in the past decade. Li G, et al. Acta Pharm Sin B. 2022. PMID: 35847492







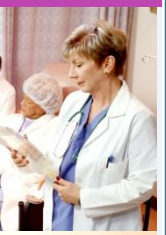

cAMP
Phosphodiesterase
AMP
ADP
ATP
Adenylate kinase
5´-nucleotidase
Adenosine kinase
Adenosine
Adenosine
Nucleoside transporter
Adenosine deaminase
Inosine
Hypoxanthine
Uric acid
Cell membrane


Содержание пуринов в плазме крови экспериментальных животных при введении *тенофовира (TDF)* в/ж в суточной дозе 50 мг/кг (M±m, мкмоль/л)

**- достоверные отличия в сравнении с контролем (p<0,05) по t-критерию Стъюдента*

Показатель	Контроль	7 суток	21 сутки
UA	78,4±5,05	71,2±4,51	58,8±3,61*
Hyp	0,03±0,002	0,03±0,003	0,03±0,003
Xan	0,06±0,007	0,05±0,005	0,06±0,009
Ino	0,17±0,030	0,33±0,147	**0,50±0,138***
cAMP	1,05±0,042	0,82±0,049*	**0,87±0,043***
Ado	0,07±0,018	0,69±0,446	**0,43±0,146***


Содержание пуринов в плазме крови ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих *тенофовир (TDF)*, мкмоль/л (Медиана [LQ; UQ])

** – p<0,05 по сравнению с группой доноров по U-критерию Манна-Уитни*

Показатель	Доноры (относительно здоровые)	Без АРТ	АРТ	
			Гептато-токсичности нет	Гепато-токсичность есть
UA	226,8 [189,18; 278,99]	197,6 [150,95;267,83]	187,65 [150,24; 254,30]	207,5 [163,28; 260,94]
Hyp	13,8 [9,85; 18,55]	22,0 [9,29;53,92]	16,35 [8,42; 36,85]	13,1 [6,08; 31,09]
Xan	3,9 [2,79; 4,44]	3,7 [2,15;5,52]	2,71 [1,76; 5,88]	3,2 [1,92; 5,86]
Ino	2,6 [1,09; 4,65]	**11,1 [2,22;27,66] ***	**11,12 [4,73; 19,15]***	**7,4 [1,21; 16,38]***
cAMP	0,17 [0,133; 0,206]	0,19 [0,136;0,313]	**0,33 [0,15; 0,63]***	**0,21 [0,141; 0,311]***
Ado	0,04 [0,033; 0,053]	**0,09 [0,057;0,135] ***	**0,10 [0,05; 0,16]***	**0,12 [0,071; 0,186]***



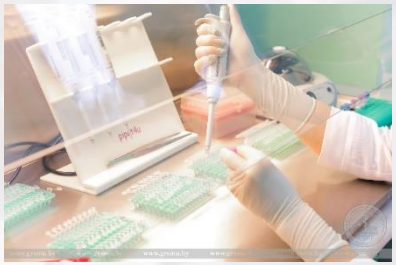


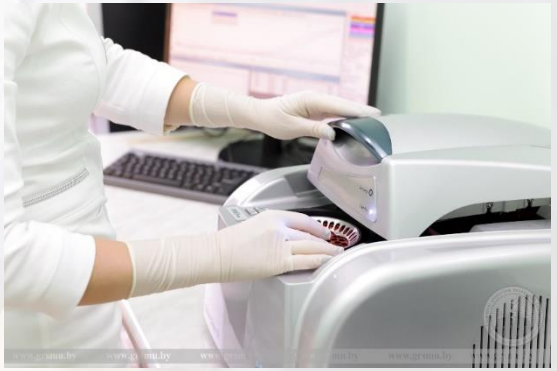


Объектом исследования были пациенты с диагнозом ВИЧ-инфекции, 67% из которых получали АРТ в соответствии с утвержденными клиническими протоколами.

Генотипирование пациентов осуществлялось методом ПЦР с применением наборов реагентов НПФ «СИНТОЛ» (РФ)







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

Оценку достоверности различий по частотам аллелей между исследованными выборками проводили по критерию χ^2.



Наблюдаемые частоты встречаемости возможных генотипов гена АМФ-дезаминазы (AMPD1, C34T) и отношение шансов (OR) развития гепатотоксичности у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих АРЛС

AMPD1, C34T				
Генотип	Гепатотоксичность есть	Гепатотоксичности нет	Достоверность (df=1)	OR, 95% CI
CT	0,46	0,54	χ^2= 0,263 p>0,05	OR=0,725 [0,212-2,480]
CC	**0,16**	**0,08**	**χ^2= 0,655 p>0,05**	**OR=2,400 [0,272-21,161]**
TT	0,38	0,38	χ^2= 0,004 p>0,05	OR=0,960 [0,272-3,388]
Аллель A	0,40	0,35	χ^2= 0,213 p>0,05	OR=1,238 [0,500-3,061]
Аллель G	0,60	0,65		OR=0,808 [0,327-1,999]







Спасибо за внимание!

Курбат Михаил Николаевич,
Проректор по научной работе ГрГМУ
pronauch@grsmu.by