

нанокомпозиції оказують бактериостатичне дієвство по відношенню до вказаних видів мікроорганізмів.

Ключевые слова: активний фармацевтичний інгредієнт, наночастиці срібла, мікробіологічні дослідження, лікарські засоби.

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF NEW ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT — SILVER NANOCOMPOSITION

V.F. Marievsky¹, B.O. Movchan², I.S. Chekman³, Zh.E. Vyalyh¹, N.M. Krolevetska¹, N.M. Ruban¹, S.B. Bilous⁴

¹SI “The L.V. Gromashevsky Institute” of Epidemiology and Infectious diseases of NAMS of Ukraine, Kiev

²E.O. Paton Electric Welding Institute of NAS of Ukraine, Kiev

³A.A. Bogomoletz National Medical University, Kiev

⁴Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv

On the basis of microbiological research the antimicrobial action of silver nanocomposition, obtained in “Laboratory of Electron-Ray Nanotechnology of Inorganic Materials for Medicine” of Paton Electric Welding Institute of NAS of Ukraine, is determined. The least bactericidal concentration of silver composition concerning to the testing strains of *S. aureus* and *Ps. aeruginosa* is 10 mg/l. The lower concentrations of nanocomposition have bacteriostatic action concerning to the indicated strains of microorganisms.

Key words: active pharmaceutical ingredient, silver nanoparticles, microbiological research, drugs.

УДК 616.9.579.828.:616.921.5.:616.9.578.8.25.12-07

М.Г. Люльчук

МОНІТОРИНГ ПОШИРЕННЯ РЕЗИСТЕНТНИХ ШТАМІВ ВІЛ В УКРАЇНІ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ З РІЗНОЮ ТРИВАЛІСТЮ АРТ

ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ

Встановлено частоту формування мутацій резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з різною тривалістю антиретровірусної терапії.

Ключові слова: антиретровірусна терапія (АРТ), нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ), нунуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ), інгібітори протеази (ІП), мутації резистентності ВІЛ.

Розробка принципів високоактивної антиретровірусної терапії, яка полягає в одночасному застосуванні трьох або чотирьох антиретровірусних препаратів, дозволила більш ефективно контролювати прогресування хвороби та суттєво знизити смертність від СНІДу.

Разом з тим, в процесі лікування великого значення набуває проблема формування медикаментозної резистентності, однієї з найважливіших причин неефективності антиретровірусної терапії, яка

проявляється у спроможності вірусу активно репродукуватися в присутності застосованих препаратів, а отже, може ставити під загрозу тривалість життя ВІЛ-інфікованих та формувати епідемічні, резистентні до лікування штами ВІЛ. На сьогоднішній день існують дані стосовно резистентності ВІЛ практично до всіх класів препаратів, що використовуються у АРВ-терапії [1, 7, 8, 12].

Метою роботи було визначити частоту формування резистентності ВІЛ при різній тривалості антиретровірусної терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів в Україні.

Матеріали та методи

Дослідження проводились в рамках наукового співробітництва між ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМНУ” та ДУ “Український центр контролю за соцхворобами МОЗ України”.

© М.Г. Люльчук

Проаналізовано історії хвороб 250 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували АРТ в клініці ДУ “ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського НАМН України” та регіональних центрах профілактики і боротьби зі СНІДом в Україні.

Секвенування геному ВІЛ проведено в 40 зразках крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів з вірусологічною неефективністю АРТ (рівнем вірусного навантаження (ВН) ВІЛ вище 1000 РНК-копій/мл через 6 та більше місяців після початку АРТ).

Для одержання зразків плазми кров відбирали в пробірки типу “Vacuette®” з 6% розчином ЕДТА з розрахунку 50 мкл ЕДТА на 1 мл крові.

При секвенуванні геному ВІЛ використовували зареєстровану в Україні тест-систему “ViroSeq™ Genotyping System v.2.1” (фірма Abbott, США) згідно з інструкцією виробника. Визначали послідовність нуклеотидів гену *pol* ВІЛ-1 в ділянках, які кодують протеазу (кодони 1–99) та зворотну транскриптазу

(кодони 1–335). Тестувалися зразки крові з рівнем ВН ВІЛ більше 2000 РНК-копій/мл, оскільки чутливість тест-системи “ViroSeq™ Genotyping System v.2.1” складає 2000 РНК-копій/мл.

Результати та їх обговорення

Вірусологічна неефективність АРТ, з одного боку, може свідчити про формування стійкості вірусу до певних препаратів (виявити це можна за допомогою методу секвенування геному ВІЛ), з іншого боку — зростання рівня ВН ВІЛ може бути також наслідком тимчасових порушень режиму прийому препаратів (недотримання часу та дози прийому АРВ-препаратів або взагалі відмова від терапії). Вказані порушення прийнято об’єднувати в термін “низька прихильність пацієнта до АРТ” [1, 2, 7].

Для встановлення причин вірусологічної неефективності АРТ проаналізовано наявність мутацій

Таблиця 1. Мутації резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів у зразках крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тривалістю АРТ 6 місяців

№ п/п	Код пацієнта	Заклад, де пацієнт отримує АРТ	Поточна схема АРТ	мутації резистентності ВІЛ		
				до ІП	до НІЗТ	до ННІЗТ
1	310319 Наталя	ДУ “ІЕІХ НАМНУ”	TDF/FTC/EFV	Major: немає; Minor: L10I	D67N, K70E, M184V	V179D, G190S
2	310184 Марсель	ДУ “ІЕІХ НАМНУ”	TDF/3TC/EFV	Major: немає; Minor: L10I	D67DN, M184I	K101E, Y181C, G190S
3	310479 Сергій	ДУ “ІЕІХ НАМНУ”	TDF/FTC/EFV	немає	A62AV, K65R, M184V	K101E
4	32949 ГА	Донецький обл. центр СНІДу	3TC/ABC/EFV	Major: немає; Minor: L10I	L74V, M184V	K101E, Y181C, G190S
5	2555 ПМВ	Донецький обл. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	немає	D67DN, K70KR, M184V	K101EK, K103KN, G190S, P225HP
6	18649 ЯЮ	Кримський республіканськ. центр СНІДу	TDF/FTC/EFV	Major: немає; Minor: L10I	L74V, M184V	K101EQ, Y181C, G190S
7	4356 ТЮА	Кримський республіканськ. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	Major: немає; Minor: L10I	A62V	K103N, P225H
8	2923 ХСВ	Донецький обл. центр СНІДу	3TC/ABC/EFV	немає	K65N, V75L, Y115F	G190S
9	БЛВ1975	Донецький обл. центр СНІДу	3TC/ABC/EFV	немає	K65R, V75L, M184V	K101E, G190S
10	48116 ЧТМ	Донецький обл. центр СНІДу	TDF/3TC/EFV	немає	K70E, M184V	A98G, G190S

резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів зразки плазми крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів з вірусологічною неефективністю АРТ через 6 (10 зразків), 12 (11 зразків) та 24 (19 зразків) місяців лікування.

При дослідженні генетичного матеріалу зразків крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів з вірусологічною неефективністю лікування через 6 місяців АРТ отримано наступні результати (табл. 1).

Як видно, в усіх зразках крові виявлено наявність цілого спектру мутацій резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів. Що стосується нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, то найчастіше визначалася мутація резистентності M184V, яка в гені зворотної транскриптази найчастіше з'являється першою та закріплюється на тлі недостатньої вірусологічної відповіді на більшість схем, що складаються з НІЗТ — ламівудину (ЗТС) та емтрицитабіну (FTC) (чутливість вірусу до цих препаратів знижується більш ніж у 100 разів). Крім того, мутація M184V дещо знижує чутливість вірусу до абакавіру (ABC) і диданозину (ddI) (таке зниження не має клінічного значення за відсутності інших мутацій резистентності) [1, 8, 12].

Разом з тим, мутація M184V значно підвищує чутливість вірусу до азидотимідину (AZT), ставудину (d4T), тенофовіру (TDF), що в ряді випадків обумовлює доцільність збереження штамів з цією мутацією на домінуючому рівні (тому препарати ЗТС і FTC, у відповідь на які сформувалася мутація резистентності M184V, як правило, залишають у складі схем АРТ) [3, 8].

В двох зразках крові виявлено мутації резистентності D67N, K70E/R, які відносяться до комплексу MPAТ (мутації резистентності ВІЛ до аналогів тимідину). Вказані мутації найчастіше виникають на тлі прийому зидовудину або тенофовіру [3, 6, 8]. Згідно літературних даних, ступінь резистентності мутантних штамів ВІЛ, виділених від пацієнтів з вірусологічною неефективністю схем терапії із зидовудином, можна вимірити. Так, дві мутації резистентності з комплексу MPAТ, зазвичай, призводять до зниження чутливості до зидовудину в 5,5 разів, три мутації — у 29 разів, чотири мутації і більше — у 100 разів і вище. Чутливість до зидовудину знижується, як правило, при наявності чотирьох і більше MPAТ [1, 8, 12].

Що стосується тенофовіру, то він, як правило, залишається ефективним при наявності однієї чи двох мутацій з комплексу MPAТ і втрачає ефективність, якщо в зразку крові виявлено чотири чи більше мутацій цього комплексу (особливо за

наявності M41L або L210W). Враховуючи вище сказане, можна зробити висновок, що в зразках крові пацієнтів 310319 Наталя, 310184 Марсель, 2555 ПМВ, 48116 ЧТМ, в яких виявлено по дві мутації резистентності з комплексу MPAТ, не повинна знижуватися чутливість вірусу до TDF або AZT. У вказаних пацієнтів вірусологічна неефективність АРТ пов'язана зі зниженням чутливості вірусу до ННІЗТ. Так, в кожному із перерахованих зразків крові виявлено цілий набір мутацій резистентності до ННІЗТ: K101E, Y181C, G190S. Для розвитку резистентності високого рівня до одного чи більше ННІЗТ достатньою є наявність навіть однієї точкової мутації у вказаних позиціях гену зворотної транскриптази. Мутація резистентності Y181C підвищує стійкість вірусу у 30 разів до невірапіну, також може швидко викликати стійкість й до ефавірензу з втратою вірусологічної ефективності терапії. Значний внесок у підвищення стійкості до ефавірензу вносить також мутація резистентності G190S. У двох зразках виявлено мутацію резистентності K103N, яка призводить до зростання стійкості вірусу до всіх ННІЗТ в 20–30 разів [3, 4, 9, 10, 11].

Аналіз отриманих даних дозволив зробити висновок, що через 6 місяців АРТ причиною вірусологічної неефективності лікування найчастіше стає формування резистентності вірусу до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази.

З метою визначення мутацій резистентності ВІЛ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з вірусологічною неефективністю лікування через 12 місяців АРТ, проаналізовано 11 зразків крові (табл. 2).

Отримані дані свідчать, що формування мутацій резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів стало причиною вірусологічної неефективності АРТ в 10 випадках із 11 (у пацієнтки 212140 РТВ не виявлено основних мутацій резистентності ВІЛ, що дозволило зробити висновок, що рівень ВН ВІЛ зріс внаслідок порушень нею режиму прийому АРТ).

В інших зразках крові виявлено набір мутацій резистентності ВІЛ. Так, у зразку крові n402 БСМ виявлено 3 мутації з комплексу MPAТ та мутацію M184V. Мутація резистентності M184V безпосередньо не впливає на чутливість до абакавіру (ABC), проте спільний вплив мутацій M41L, D67N, T215Y та M184V знижує чутливість вірусу до ABC більш ніж у 7 разів [5,9,10]. В цьому випадку продовжувати терапію абакавіром недоцільно. Що стосується зидовудину, то в літературі [4, 11] описані дані, згідно яких спільний вплив мутацій M41L, D67N, T215Y та M184V, як правило, не при-

Таблиця 2. Мутації резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів у зразках крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тривалістю АРТ 12 місяців

№ п/п	Код пацієнта	Заклад, де пацієнт отримує АРТ	Поточна схема АРТ	мутації резистентності ВІЛ		
				до ІП	до НІЗТ	до ННІЗТ
1	310153 Костянтин	ДУ "ІЕІХ НАМНУ"	ABC/3TC/EFV	немає	K65R, L74IL, Y115F, M184V	K101E, Y181C, G190S
2	212140 РТВ	Чернігівський обл. центр СНІДу	TDF/3TC/Lpv/rtv	немає	немає	немає
3	1385/11 ЛА	Одеський обл. центр СНІДу	TDF/FTC/EFV	Major: немає; Minor: L10I	K65R, Y115FY	K101EQ, Y181C, G190S
4	59 СОІ	Кримський республіканськ. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	немає	M184V	K103N, Y318F
5	16172 МЮМ	Вінницький обл. центр СНІДу	AZT/3TC/NVP	немає	M184V	K103N, K238KT
6	53658 МЄЮ	Донецький обл. центр СНІДу	TDF/3TC/EFV	немає	A62V, L74I, V75I, Y115F, M184V	K101E, G190S
7	n386 КВІ	Київський обл. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	Major: немає; Minor: L10I	M184V	K103N, G190A
8	n402 БСМ	Київський обл. центр СНІДу	AZT/3TC/ABC	Major: немає; Minor: L10I	M41L, D67N, M184V, T215Y	V179T, G190S
9	100694 БЄВ	Київський міськ. центр СНІДу	ABC/3TC/EFV	немає	A62V, T69IV, L74V, Y115F, M184V	K101H, V179AIT, G190S, Y318F
10	020057 ГАО	Київський міськ. центр СНІДу	AZT/3TC/NVP	немає	M184V	V108I, Y181C
11	110404 САЛ	Київський міськ. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	немає	M184V	G190S

гнічує чутливість вірусу до зидовудину. У даної пацієнтки доцільно було б замінити тільки препарат абакавір на будь-який препарат з групи інгібіторів протеази, оскільки до ННІЗТ може бути стійкість за рахунок мутації G190S.

Як видно з таблиці 2, в двох зразках крові (310153 Костянтин, 1385/11 ЛА) виявлено мутацію K65R. Ця мутація частіше викликає стійкість вірусу до тенофовіру, абакавіру, ламівудину [9, 10, 11] та не викликає перехресної стійкості до зидовудину. У порівнянні з іншими мутаціями, мутація K65R зустрічається рідко (приблизно у 5% пацієнтів, які отримували схеми АРТ з тенофовіром). Проте, при лікуванні трьохкомпонентними схемами з НІЗТ (наприклад, TDF/3TC/ABC або TDF/3TC/ddI) при появі мутації K65R може спостерігатися вірусологічна невдача терапії [4, 9]. Головною причиною,

скоріш за все, є низький генетичний бар'єр таких схем: поява мутації K65R призводить до втрати чутливості ВІЛ до всіх трьох препаратів.

При застосуванні схем із зидовудином, частота появи K65R знижується. Справа в тому, що K65R і мутації комплексу MPAT — це антагоністи: мутації MPAT пригнічують чутливість вірусу до зидовудину, а K65R її відновлює. І навпаки, K65R пригнічує чутливість ВІЛ до тенофовіру, абакавіру, диданозину, а MPAT її відновлюють. Як ми бачимо у таблиці 2, в жодному зразку крові пацієнтів, які отримували схеми АРТ з зидовудином, мутації резистентності K65R не виявлено.

Здатністю підвищувати чутливість до зидовудину мутація K65R дуже схожа на M184V. Ця схожість відчувається також у спроможності обох мутацій знижувати реплікативну активність

вірусу на 40–50%. А за наявності обох мутацій (K65R і M184V) вказана активність вірусу знижується майже на 70% [11].

У зразках крові пацієнтів 310153 Костянтин, 53658 МЄЮ, 100694 БЄВ виявлено мутацію резистентності L74I/V. Ця мутація закріплюється на тлі прийому АВС або ddI і викликає зниження чутливості до вказаних препаратів у 2–5 разів [10]. Проте, зростання стійкості ВІЛ до абакавіру у 2–3 рази на клінічну та вірусологічну ефективність цього препарату не впливає: як ми вже згадували, для втрати ефективності лікування чутливість вірусу до АВС повинна знизитися у 5–7 разів. Така можливість з'являється при приєднанні інших мутацій [9, 11]. Як видно з таблиці, в кожному з трьох зразків разом з мутацією L74I/V виявлено цілий перелік інших мутацій, зокрема Y115F, яка також викликає зниження чутливості вірусу до АВС ще майже у 3 рази. Сумарно мутації резистентності K65R, L74I/V, Y115F призводять до формування стійкості ВІЛ високого рівня до АВС. Тому, пацієнтам 310153 Костянтин і 100694 БЄВ вкрай необхідно замінити препарат АВС на інший НІЗТ (наприклад, на зидовудин, до якого за рахунок мутацій K65R та M184V повинна бути збережена гиперчутливість ВІЛ).

Аналіз отриманих даних дозволив зробити висновок, що через 12 місяців АРТ, на тлі збереження набору мутацій до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, збільшується кількість мутацій резистентності до нуклеозидних інгібіторів ЗТ.

Визначення мутацій резистентності ВІЛ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з вірусологічною неефективністю лікування через 24 місяців АРТ.

Проаналізовано 19 зразків крові з рівнем ВН ВІЛ вище 2000 РНК-копій/мл від пацієнтів клініки ДУ “ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського НАМН України” та регіональних центрів СНІДу. Із 19 зразків крові в 5 (26,3%) зразках мутацій резистентності не виявлено (у цих пацієнтів рівень ВН ВІЛ зріс внаслідок порушення ними режиму прийому АРТ). При дослідженні генетичного матеріалу решти зразків отримано наступні результати (табл. 3).

Слід відзначити, що пацієнти вказаної дослідної групи мали в анамнезі неодноразову (3-х, 4-х-кратну) зміну схем терапії з тих чи інших причин. І найчастішою причиною зміни схеми терапії була вірусологічна неефективність лікування. В минулі роки в Україні не було можливості тестувати зразки крові пацієнтів з неефективністю АРТ на наявність мутацій резистентності ВІЛ, тому зміну схем терапії здійснювали без відповідних обстежень.

З таблиці видно, що майже в усіх зразках виявлено мутацію резистентності M184V. В третині зразків крові (280164 Володимир, 300117 Олександра, ЗМЛ1972, 22243 ДЮО, 100396 СВВ) виявлено також набір мутацій резистентності, які відносяться до комплексу МРАТ.

Привернув увагу пацієнт Кримського республіканського центру СНІДу 18312 ШІА. Цей пацієнт розпочав прийом АРТ ще у грудні 2007 року і до липня 2011 року він знаходився під диспансерним наглядом у Російському федеральному науково-методичному центрі профілактики і боротьби зі СНІДом (м. Москва, Росія). Протягом вказаного часу пацієнту чотирикратно змінювали схеми АРТ, і з березня 2010 року по серпень 2012 року він отримував монотерапію калетрою (Lpv/r). У витягу з історії хвороби немає детального опису причин частішої заміни схем, тільки вказано в цілому, що зареєстровано імунологічну неефективність АРТ та була спроба знизити можливий токсичний ефект препаратів на нервову систему. У зразку крові 18312 ШІА виявлено велику кількість (6!) мутацій резистентності до ІП за відсутності мутацій резистентності ВІЛ до інших класів препаратів. Літературні дані свідчать, що специфічних для лопінавіру (Lpv) мутацій поки що не описано, проте чутливість до Lpv знижується за наявності будь-яких з наступних мутацій: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V, L90M [4, 9, 10]. П'ять і менше мутацій резистентності ВІЛ призводять до зниження чутливості вірусу до ІП у 2,7 рази, 6–7 мутацій (як в нашому випадку) — у 13,5 разів, а 8 і більше мутацій — до зростання стійкості вірусу у 44 рази [11]. Дуже значний вплив на стійкість вірусу до ІП мають мутації у положеннях 50, 54, 82 [9]. Разом з тим, літературні дані свідчать, що прийом лопінавір/ритонавіру у складі схем першого ряду АРТ (а не монотерапія) не призводить до формування стійкості високого рівня до нього. Так, у дослідженнях щодо застосування лопінавіру, посиленого ритонавіром, у складі схем першого ряду АРТ, первинних мутацій резистентності до ІП не виявлено [4, 9, 10, 11]. Враховуючи все сказане, пацієнту 18312 ШІА необхідно замінити препарат калетру на будь-яку схему АРТ першого ряду, яка б не вміщувала ІП.

Висновки

1. На основі молекулярно-генетичного аналізу геному ВІЛ встановлено спектр мутацій резистентності вірусу до АРВ-препаратів та частоту їх формування у ВІЛ-інфікованих пацієнтів в залеж-

Таблиця 3. Мутації резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів у зразках крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тривалістю АРТ не менше 24 місяців

№ п/п	Код пацієнта	Заклад, де пацієнт отримує АРТ	Поточна схема АРТ	мутації резистентності ВІЛ		
				до ІП	до НІЗТ	до ННІЗТ
1	280164 Володимир	ДУ "ІЕІХ НАМНУ"	TDF/FTC/EFV	немає	D67G, K70EK, M184V	L100I, K103N
2	300117 Олександра	ДУ "ІЕІХ НАМНУ"	AZT/3TC/TDF	немає	D67DN, K70KR, M184V, T215FS, K219EK	V179E
3	ЗМЛ 1972	Чернігівський обл. центр СНІДу	TDF/FTC/EFV/ AZT	Major: немає; Minor: L10FL	M41L, D67N, T69N, K70R, M184V, T215F, K219E	G190S
4	45053 АМВ	Донецький обл. центр СНІДу	ABC/3TC/Lpv/r	Major: немає; Minor: L10I	M184V	E138EK
5	30977 ФЕМ	Донецький обл. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	немає	A62V, M184V, T215Y	немає
6	49758 ВДО	Донецький обл. центр СНІДу	TDF/3TC/Lpv/r	Major: немає; Minor: L10V	немає	K103KN
7	7010 ЗОВ	Донецький обл. центр СНІДу	3TC/NVP/TDF	немає	K65R, M184V, K219N	K101H, Y181C, G190S
8	22243 ДЮО	Донецький обл. центр СНІДу	TDF/FTC/EFV	Major: немає; Minor: L10IV	M41LM, L74I, M184V, T215Y	K101P, K103S, G190A
9	46215 БРМ	Донецький обл. центр СНІДу	TDF/FTC/Lpv/r	Major: M46I, V82FV; Minor: немає	V75LV, M184V	K103N, P225HP
10	18312 ШІА	Кримський республіканськ. центр СНІДу	Lpv/r	Major: M46I, I54V, V82A; Minor: L24IL, L33F, Q58E	немає	немає
11	6327 ОСВ	Кримський республіканськ. центр СНІДу	TDF/3TC/EFV	Major: немає; Minor: L10IV	K65R, L74I, Y115F, M184V	G190S
12	11813 МВЮ	Кримський республіканськ. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	немає	M184V	K103N, V108IV, P225HP
13	090257 ЗКІ	Київський міськ. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	немає	M184V	K103N, P225H, K238T
14	100396 СВВ	Київський міськ. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	немає	M184V, T215Y	K103N

ності від тривалості прийому АРВ-препаратів та приналежності їх до певної фармакотерапевтичної групи. Виявлено, що причиною вірусологічної неефективності лікування на ранніх строках АРТ

найчастіше стає формування резистентності вірусу до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази. Зі збільшенням тривалості терапії зростає стійкість вірусу до аналогів тимідину.

2. Довготривала монотерапія препаратом групи інгібіторів протеази може призвести до перехресної стійкості ВІЛ до всього класу препаратів ІП. АРВ-препарати доцільно застосовувати тільки у складі схем АРТ.

3. Встановлено, що серед факторів, які впливають на формування вірусологічної неефективності АРТ, одне з головних місць займає низький рівень прихильності ВІЛ-інфікованих пацієнтів до лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции: Пер. с англ. // Дж. Бартлет, Дж. Галант — М.: EnRus, 2012. — 531 с.
2. *Bangsberg D.R.* Comparing Objective Measures of Adherence to HIV Antiretroviral Therapy: Electronic Medication Monitors and Unannounced Pill Counts. / D.R. Bangsberg, F.M. Hecht [et al] // *AIDS and Behavior*. — 2001. — Vol. 5. — P. 275–281.
3. *Casado J.L.* Extend and importance of cross-resistance to efavirenz after nevirapine failure / Casado J.L., Moreno A., Hertods K. [et al]. // *AIDS Res. Hum. Retrovirus*. — 2002. — Vol. 18 (11). — P. 771–775.
4. *Hang J.Q.* Substrate-dependent inhibition or stimulation of HIV RNase H activity by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) / J.Q. Hang, Y. Li, Y. Yang, [et al] // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. — 2007. — Vol. 352. — P. 341–350.
5. *Harrigan P.R.* Resistance profile of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy / Harrigan P.R. [et al] // *J. Infect. Dis*. — 2000. — Vol. 181. — P. 912–920.
6. *Larder B.A.* HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy / B.A. Larder, G. Darby, D.D. Richman // *Science*. — 1989. — Vol. 243(4899). — P. 1731–1734.
7. *Nikolenko G.N.* Mechanism for nucleoside analog-mediated abrogation of HIV-1 replication: Balance between RNase H activity and nucleotide excision / G.N. Nikolenko, S. Palmer, F. Maldarelli [et al]. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* — 2005. — Vol. 102. — P. 2093–2098.
8. *Nikolenko G.N.* A Novel Molecular Mechanism of Dual Resistance to NRTIs and NNRTIs / G.N. Nikolenko, K.A. Delviks-Frankenberry, V.K. Pathak. // *J. Virol*. — 2010. — Vol. 84. — P. 5238–5249.
9. *Paolucci S.* NNRTI-selected mutations at codon 190 of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase decrease susceptibility to stavudine and zidovudine / S. Paolucci, F. Baldanti, G. Campanini [et al]. // *Antiviral Res*. — 2007. — Vol. 76. — P. 99–103.
10. *Sluis-Cremer N.* Mechanisms of inhibition of HIV replication by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors / N. Sluis-Cremer, G. Tachedjian // *Virus Res*. — 2008. — Vol. 134. — P. 147–156.
11. *Tachedjian G.* Efavirenz enhances the proteolytic processing of an HIV-1 pol polyprotein precursor and reverse transcriptase homodimer formation / G. Tachedjian, K.L. Moore, S.P. Goff, N. Sluis-Cremer // *FEBS Lett*. — 2005. — Vol. 579. — P. 379–384.
12. *Wagner T.A.* Clinical significance of HIV-1 Drug Resistance Mutations / T.A. Wagner, L.M. Frenkel // *Lab. Med*. — 2006. — Vol. 37(9). — P. 554–561.

МОНИТОРИНГ РАСПРОСТРАТЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ ВИЧ В УКРАИНЕ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ АРТ

М.Г. Люльчук

ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”
Установлен спектр мутаций резистентности ВИЧ к АРВ-препаратам у ВИЧ-инфицированных пациентов с различной продолжительностью антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: антиретровирусная терапия (АРТ), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП), мутации резистентности ВИЧ.

MONITORING THE EMERGENCE OF HIV DRUG RESISTANCE AMONG HIV-INFECTED PATIENTS WITH DIFFERENT DURATION OF ART IN UKRAINE

M.G. Liulchuk

SI “The L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Disease of NAMS of Ukraine”, Kyiv
Monitoring of acquired HIV drug resistance among HIV-infected adults receiving different duration ART has been implemented.

Key words: antiretroviral therapy (ART), Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NRTI), Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), Protease inhibitor (PI) antiretroviral drugs (ARVs), HIV drug resistance.