



М.Н. Курбат, В.М. Цыркунов, И.Э. Гуляй

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

Активация процессов перекисного окисления липидов антиретровирусными препаратами

Цель работы — изучить состояние системы перекисного окисления липидов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусные препараты, и выявить роль промежуточных продуктов перекисного окисления в развитии токсического поражения печени антиретровирусными препаратами.

Материалы и методы. В исследование было включено 132 ВИЧ-инфицированных пациента, получающих антиретровирусные препараты (АРП) по протокольным схемам. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию первичных (диеновые и триеновые конъюгаты, кротоновый альдегид) и вторичных (малоновый диальдегид) продуктов ПОЛ в плазме крови и в эритроцитах.

Результаты и обсуждение. Применение АРП у 74,3 % пациентов вызывает активацию процессов ПОЛ в организме и является патогенетическим механизмом повреждения гепатоцита. Отсутствие активации ПОЛ у 25,7 % пациентов обеспечивается физиологической компенсацией антиоксидантной системы, которая в условиях иммунодефицитного состояния ограничивает неферментативное свободнорадикальное окисление липидов в организме. При нарушении функционирования гепатоцита и развитии гепатотоксичности на фоне АРТ уровень первичных и вторичных продуктов ПОЛ в плазме крови возрастает, особенно триеновых конъюгатов.

Выводы. Назначение АРП пациентам без лабораторных признаков гепатотоксичности не приводит к активации процессов ПОЛ в плазме крови и эритроцитах, в то время как на фоне токсического поражения печени АРП наблюдается активация каскада ПОЛ. Наиболее вероятной точкой приложения токсического эффекта АРП являются митохондрии, нарушение функции которых лежит в основе лекарственного поражения печени.

Ключевые слова

ВИЧ, антиретровирусные препараты, перекисное окисление липидов, токсическое поражение печени, митохондрии.

Интерес к перекисному окислению липидов (ПОЛ) как к одному из важнейших механизмов повреждения ткани печени, проявившийся валом научных публикаций в 70–80-е годы минувшего века, в последующее десятилетие значительно ослабел. Внимание исследователей переключилось на изучение этиологии гепатитов, клеточных и гуморальных иммунных реакций, взаимодействия провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Сплеск повторного изучения ПОЛ вполне закономерен и

обусловлен совокупностью нескольких причин [14]. Во-первых, накоплен значительный фактический материал по взаимоотношениям окислительного стресса, продукции цитокинов, программированной гибели клеток и фиброгенеза, которые однотипны для многих болезней печени различной этиологии. Во-вторых, прямое токсическое повреждение гепатоцитов обусловлено образованием большого количества токсических субстанций и высокорепреактивных молекул, участием энзиматической системы цитохрома P450, усиливающих ПОЛ в мембранах, сопровождающееся повышением их проницаемости, дисбалансом клеточных ионов, снижени-

ем уровня АТФ, нарушением жизненно важных функций и развитием некроза клеток [19, 22]. Механизм цитолиза гепатоцитов лежит в основе большинства острых и хронических лекарственных гепатитов, включая и токсические, вследствие приема АРП при лечении ВИЧ-инфекции.

Поскольку дальнейшая жизнь ВИЧ-инфицированного, ее ритм после начала лечения АРП будет регулироваться медикаментами и жестким соблюдением схемы, важно установить патогенетические пути развития гепатотоксичности лекарственных средств для своевременного мониторинга начальных этапов повреждения печени и выбора дальнейшей лечебной тактики для предотвращения прогрессирования деструкции гепатоцитов в целях снижения ранней летальности, включая печеночные причины, и повышения качества жизни пациентов [12].

В последнее время в литературе появилось много данных о митохондриальных ферментах, способных генерировать активные формы кислорода (АФК). Основную роль в этом процессе в митохондриях отводят ферментам дыхательной цепи [6].

Кроме патологического влияния на жизнедеятельность клетки, показано, что АФК принимают участие в таких естественных физиологических процессах, как фагоцитоз, синтез гормонов, апоптоз и т. д. Предполагают, что пероксид водорода может принимать участие в сигнальных путях клетки, выступая в роли вторичного посредника и реализуя эффекторные механизмы действия гормонов и некоторых биологически активных веществ на метаболизм в клетке [1].

Цель работы — изучить состояние системы ПОЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРП, и установить роль промежуточных продуктов ПОЛ в развитии токсического поражения печени АРП.

Материалы и методы

В исследование включено 132 ВИЧ-инфицированных пациента. У 34 (25,7 %) из них диагностирована HCV/HBV ко-инфекция, по поводу которой противовирусную этиотропную терапию не проводили. Критерии включения: верификация диагноза ВИЧ-инфекция (ИФА, иммунный блоттинг, ПЦР), иммунологический (CD4) и вирусологический (вирусная нагрузка) мониторинги эффективности терапии, добровольное с письменным информированным согласием на участие пациентов в исследовании. Все пациенты разделены на две группы: 1-я (27 пациентов) — не получающие АРП и 2-я (105 пациентов) — получающие АРП в соответствии с утвержденными клиническими прото-

колами [8]. Средняя длительность назначения АРП составила 25,17 [12,88; 35,52] мес. В качестве нуклеозидной основы в лечении в 2/3 назначений доминировала комбинация нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) зидовудин + ламивудин, третьим АРП в данной схеме в 1/3 случаев был эфавиренз и с такой же частотой — комбинация лопинавир/ритонавир.

Диагностическими показателями констатации гепатотоксичности у пациентов, принимающих АРП, были международные критерии гепатотоксичности Национального института изучения рака (National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program: Common Toxicity Criteria. Veers. 2.0. 1999) [2], включающие: уровень общего билирубина, показатели активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатамино-трансферазы (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Исходя из этих критериев, пациенты 2-й группы были разделены на подгруппы: подгруппа 2А (n = 27) — без превышения верхней границы нормы вышеуказанных лабораторных показателей (отсутствие гепатотоксичности) и подгруппа 2Б (n = 78) — с наличием гепатотоксичности (в случае превышения хотя бы одним из перечисленных показателей гепатотоксичности верхней границы нормы). Длительность назначения АРП в группах 2А и 2Б составила 29,70 [16,80; 51,50] и 22,47 [12,37; 34,57] сут соответственно (p = 0,08), что свидетельствовало об отсутствии разницы в продолжительности терапии. Выявление превышения верхней границы нормы концентрации общего билирубина, активности АлАТ, АсАТ, ГГТП и ЩФ у пациентов, не получающих АРП, было основанием для исключения их из наблюдения.

Для исследования показателей ПОЛ у пациентов проводили забор крови из вены утром натощак, через 12–14 ч от последнего приема пищи. При заборе крови в качестве антикоагулянта использовали 6 % раствор ЭДТА на изотоническом растворе NaCl. Для получения эритроцитарной массы кровь центрифугировали 5 мин при 3000 об./мин при температуре +2–+4 °С. После плазму отбирали, а эритроциты трижды отмывали от плазмы охлажденным до температуры 4 °С изотоническим раствором натрия хлорида и вновь центрифугировали, каждый раз удаляя надосадочную жидкость.

Активность ПОЛ оценивали по содержанию первичных — диеновые (ДК) и триеновые конъюгаты (ТК), кротоновый альдегид (КА), и вторичных — малоновый диальдегид (МДА), продуктов ПОЛ в плазме крови и в эритроцитах.

Таблиця 1. **Содержание продуктов ПОЛ в эритроцитах и плазме крови у ВИЧ-инфицированных пациентов**

Показатель	На фоне приема АРП		
	Без приема АРП	Отсутствие гепатотоксичности	Наличие гепатотоксичности
	Группа 1	Группа 2А	Группа 2Б
<i>Эритроциты</i>			
ДК, Ед./мл	34,08 [30,48; 38,88]	35,28 [27,48; 41,40]	36,66 [30,66; 46,14]
КА, Ед./мл	45,72 [27,60; 49,68]	41,04 [15,60; 57,12]	41,76 [18,36; 52,56]
ТК, Ед./мл	14,16 [10,80; 18,00]	16,50 [12,00; 29,52]	22,92 [13,20; 36,24]*
МДА, мкмоль/л	12,89 [8,68; 17,62]	9,47 [8,41; 13,67]	11,83 [8,41; 14,73]
<i>Плазма крови</i>			
ДК, Ед./мл	5,12 [3,60; 7,84]	5,48 [4,64; 8,40]	8,00 [4,80; 10,24]**
КА, Ед./мл	9,92 [8,16; 14,40]	10,08 [3,04; 13,12]	9,16 [2,56; 12,24]
ТК, Ед./мл	2,08 [1,36; 4,32]	2,48 [1,68; 9,44]	9,08 [2,32; 13,88]**
МДА, мкмоль/л	2,19 [1,97; 2,61]	2,04 [1,62; 2,47]	2,40 [2,12; 2,75] [#]

Примечание. * $p < 0,05$ по U-критерию Манна—Уитни в сравнении с группой 1; [#] $p < 0,05$ по U-критерию Манна—Уитни в сравнении с группой 2А.

Уровень первичных молекулярных продуктов ПОЛ определяли по интенсивности поглощения липидным экстрактом монохроматического светового потока в области спектра 220—278 нм, характерного для конъюгированных диеновых и триеновых структур гидроперекисей липидов [4, 7]. При этом экстинция при длине волны 220 нм отражала содержание изолированных двойных связей в экстрагированных липидах и использовалась для расчета относительного содержания КА. Оптическая плотность при 233 нм отражала содержание ДК. Поглощение при 278 нм соответствовало содержанию ТК.

Уровень МДА (ТБК-активных продуктов) в плазме и эритроцитах определяли по взаимодействию с 2'-тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [7, 16]. Концентрацию МДА выражали в мкмоль/л для эритроцитов и плазмы крови.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета Statistica 10.0 (серийный номер AXAR207F394425FA-Q). Нормальность выборок проверяли критериями Колмогорова—Смирнова с поправкой Лиллифорса и Шапиро—Уилка. Вследствие отклонения распределения показателя от нормального достоверность различий для независимых выборок проверяли с помощью U-критерия Манна—Уитни [3, 10]. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (между 25 и 75 процентилями). Для изучения взаимосвязей между биохимическими показателями рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Одной из теорий развития токсического поражения гепатоцитов при назначении АРП, в пер-

вую очередь НИОТ, является развитие митохондриальной цитопатии и стеатогепатита [17]. Механизм митохондриальной токсичности обусловлен блокадой ферментов дыхательной цепи митохондрий. Митохондриальная цитопатия может быть следствием непосредственного ингибирования ферментов дыхательной цепи, а также опосредованного через снижение продукции АТФ. В результате свободные жирные кислоты перестают метаболизироваться, а недостаток аэробного окисления приводит к накоплению лактата и свободных радикалов и активации процессов ПОЛ.

Результаты исследования концентрации первичных и вторичных продуктов ПОЛ в эритроцитах и плазме крови ВИЧ-инфицированных пациентов представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, не было выявлено достоверных различий между содержанием продуктов ПОЛ в плазме и эритроцитах пациентов, не получающих АРП, и пациентов, находящихся на терапии без гепатотоксических побочных эффектов АРП. Эти данные позволяют заключить, что применение АРП у ряда пациентов (вероятно, благодаря генетической устойчивости) не влечет за собой активацию процессов ПОЛ в организме либо процессы активации их с генерацией активных гидроперекисей компенсируются индивидуальными механизмами физиологически полноценной системы антиоксидантной защиты, которая ограничивает неферментативное свободнорадикальное окисление липидов в организме.

Генерация этой активной формы кислорода при токсическом воздействии на гепатоцит ксенобиотиков, в том числе и лекарственных средств, применяемых для АРТ, происходит при

участии НАДН-дегидрогеназы, флавопротеина, частично убихинона (CoQ) и цитохрома В. В нормально функционирующей дыхательной цепи электроны переносятся от НАДН к окисленной форме CoQ, при этом получают восстановленные формы CoQ. Эта форма затем передает электроны на цитохром С оксидазу и превращается обратно в окисленную форму, проходя через форму свободного радикала. Такой процесс вначале происходит на цитоплазматической поверхности внутренней митохондриальной мембраны, а затем повторяется на матриксной поверхности мембраны [20].

Длительное протекание ПОЛ при стимуляции железом в митохондриях приводит к образованию митохондриальных теней. Такие частицы не имеют дыхательного контроля и не способны к окислительному фосфорилированию [18]. Поврежденные митохондрии теряют барьерную функцию и способность накапливать ионы кальция. Ионы Ca^{2+} активируют многие внутриклеточные процессы, например, повышают активность мембранных фосфолипаз. Это приводит к накоплению свободных жирных кислот и лизофосфатидов, нарушающих структурную организацию липидных и белковых комплексов в мембранах, что в свою очередь увеличивает интенсивность ПОЛ. В результате недостатка энергии может наступить гибель клетки [15].

В нашем исследовании при нарушении функционирования гепатоцита и развитии гепатотоксичности уровень первичных и вторичных продуктов ПОЛ в плазме крови возрастал, особенно концентрация ТК (табл. 1, группы 2А и 2Б).

Крайне интересным результатом было отсутствие повышения метаболитов (ДК и МДА) в эритроцитах при изменении их уровня в плазме. Однако наблюдалось увеличение концентрации ТК в эритроцитах, что могло быть связано с диффузией субстрата из окружающей плазмы через мембрану эритроцита вследствие нарушения барьерной функции мембран в условиях активации ПОЛ [5, 13]. Это подтверждается положительным коэффициентом корреляции Спирмена (R) между содержанием ТК в плазме и эритроцитах у пациентов 2Б группы, который составил 0,60 ($p < 0,05$), что свидетельствует о взаимосвязи фондов только ТК в эритроците и плазме (табл. 2).

Хорошо известно, что зрелые эритроциты не содержат митохондрий [9], соответственно, нет мишени для приложения токсического действия

Таблица 2. Коэффициенты корреляции Спирмена между продуктами ПОЛ в плазме крови и эритроцитах у ВИЧ-инфицированных пациентов с развившейся гепатотоксичностью на фоне приема АРТ (группа 2В)

Показатель ПОЛ	Плазма крови				
	ДК	КА	ТК	МДА	
Эритроциты	ДК	0,01	-0,11	0,07	-0,31
	КА	-0,42*	0,50*	-0,44*	-0,16
	ТК	0,47*	-0,63*	0,60*	-0,31
	МДА	-0,07	0,04	-0,11	-0,02

Примечание. * $p < 0,05$.

АРП и запуска цепи ПОЛ вследствие утечки электронов с функционирующей митохондриальной цепи переноса электронов.

Как установлено [21], в нормально функционирующих митохондриях освобождение АФК во время восстановления кислорода цитохром С оксидазой не происходит в связи с его высоким сродством с цитохромом С. Ввиду этого образование супероксида путем моноэлектронного восстановления кислорода на уровне цитохром С оксидазы несущественно. Однако в последнее время приведено значительное количество данных о том, что митохондрии постоянно генерируют супероксид и пероксид водорода [11].

Выводы

1. Длительный прием антиретровирусных препаратов (более 2 лет) у 25,7 % ВИЧ-инфицированных пациентов не приводит к активации процессов перекисного окисления липидов в плазме крови и эритроцитах, что, вероятно, обусловлено индивидуальной генетической устойчивостью к активации перекисного окисления липидов.

2. На фоне токсического поражения печени антиретровирусными препаратами у 74,3 % наблюдается активация каскада перекисного окисления липидов, проявляющаяся повышением концентрации ДК, ТК и МДА в плазме крови.

3. Наиболее вероятной точкой приложения гепатотоксического эффекта антиретровирусных препаратов являются митохондрии гепатоцитов, повреждение которых происходит через активацию утечки свободных радикалов с митохондриальной цепи переноса электронов, приводящую впоследствии к гибели гепатоцита и развитию лекарственного поражения печени.

Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов: концепция и дизайн исследования — М. Курбат, В. Цыркунов; сбор и обработка материала — М. Курбат, И. Гуляй; статистическая обработка данных — М. Курбат; написание текста — М. Курбат; редактирование — М. Курбат, В. Цыркунов.

Список літератури

1. Андреев А.Ю., Кушнарева Ю.Е., Старков А.А. Метаболизм активных форм кислорода в митохондриях // Биохимия.— 2005.— Т. 74.— С. 246–264.
2. Бабанина Н.В. Опыт применения гепатопротектора «Гептор» (Адеметионин) у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение // Медиаль.— 2013.— № 2.— С. 59–61.
3. Боровиков В.П. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере // Санкт-Петербург: Питер, 2003.— 688 с.
4. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело.— 1983.— № 3.— С. 33–36.
5. Горюжанская Э.Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях // Клини. лаб. диагн.— 2010.— № 6.— С. 28–44.
6. Гривенникова В.Г., Виноградов А.Д. Генерация активных форм кислорода митохондриями. // Успехи биологической химии.— 2013.— Т. 53.— С. 245–296.
7. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т.— 2-е изд. // Мн.: Беларусь, 2002.— Т. 1.— 465 с.
8. Карпов И.А. и др. Метод оптимизации обследования и проведения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков. Инструкция по применению Министерства здравоохранения Республики Беларусь // Минск, 2012.— 44 с.
9. Ксейко Д.А., Генинг Т.П. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в печени и эритроцитах в условиях острой кровопотери // Фундаментальные исследования.— 2012.— № 9 (часть 2).— С. 304–307.
10. Лакин Л.С. Биометрия: учеб.пособие для ВУЗов биол. спец. 4-е изд. // Москва: Высшая школа, 1990.— 252 с.
11. Лобанова М.В. Особенности реализации окислительного стресса в мультипотентных мезенхимальных стромальных клетках при различном содержании кислорода. Автореф. дисс. канд. биол. наук. // Москва 2015.— 24 с.
12. Матиевская Н.В. и др. Печеночная летальность ВИЧ-инфицированных пациентов // Мед. панорама.— 2011.— № 1.— С. 3–6.
13. Меринова Н.И., Козлова Н.М., Колесниченко Л.С. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система в патогенезе хронического панкреатита // Сиб. Мед. Журнал.— 2012.— № 3.— С. 17–20.
14. Тодорико Л.Д. Общие закономерности функционирования отдельных звеньев противооксидантной защиты при хронических obstructивных заболеваниях легких в зависимости от варианта тиреоидного дисбаланса на фоне гипокортизолеми в пожилом и старческом возрасте // Вісник Вінницького нац. мед. ун-ту.— 2009.— № 1.— С. 126–130.
15. Antonello V.S. HAART and liver: is it safe? // J. Infect. Dev. Ctries.— 2014.— Vol. 8, N 3.— P. 1444–1450.— Doi: 10.3855/jidc.5012.
16. Bartosz G. Druga twarz tlenu.— Warszawa: Wydawnictwo naukowe PWN, 2003.— 447 p.
17. Begrich K. Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: Mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver // Journal of Hepatology.— 2011.— Vol. 54.— P. 773–794.— Doi: 10.1016/j.jhep.
18. Buness A. et al. Identification of metabolites, clinical chemistry markers and transcripts associated with hepatotoxicity // PLoSOne.— 2014.— Vol. 16, N 9 (5).— e97249. DOI: 10.1371.
19. Chandel N.S. Mitochondria as signaling organelles // BMC Biol.— 2014.— Vol. 27.— P. 12–34.— Doi: 10.1186/1741-7007-12-34.
20. Friedman J.R., Nunnari J. Mitochondrial form and function // Nature.— 2014.— Vol. 505.— P. 335–343.— Doi: 10.1038/nature12985.
21. Li C., Jackson R.M. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury // Am. J. Physiol. Cell Physiol.— 2002.— Vol. 282.— P. 227–241.— Doi: 10.1152/ajpcell.00112.2001.
22. Lucena M.I. et al. Recurrent Drug-Induced Liver Injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: The dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis // J. Hepatol.— 2011.— Vol. 55, N. 4.— P. 820–827.— Doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.041.

М.М. Курбат, В.М. Циркунов, І.Е. Гуляй

30 «Гродненський державний медичний університет», Республіка Білорусь

Активация процесів перекисного окиснення ліпідів антиретровірусними препаратами

Мета роботи — вивчити стан системи перекисного окиснення ліпідів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують антиретровірусні препарати, і виявити роль проміжних продуктів перекисного окиснення в розвитку токсичного ураження печінки антиретровірусними препаратами.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 132 ВІЛ-інфікованих пацієнти, які отримують антиретровірусні препарати (АРП) за протокольними схемами. Активність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом первинних (дієнові і трієнові кон'югати, кротоновий альдегід) і вторинних (малоновий діальдегід) продуктів ПОЛ у плазмі крові і в еритроцитах.

Результати та обговорення. Застосування АРП у 74,3 % пацієнтів викликає активацію процесів ПОЛ в організмі і є патогенетичним механізмом пошкодження гепатоцитів. Відсутність активації ПОЛ у 25,7 % пацієнтів забезпечується фізіологічною компенсацією антиоксидантної системи, яка в умовах імунодефіцитного стану обмежує неферментативне вільнорадикальне окиснення ліпідів в організмі. При порушенні функціонування гепатоцитів і розвитку гепатотоксичності на тлі АРТ рівень первинних і вторинних продуктів ПОЛ у плазмі крові зростає, особливо трієнових кон'югатів.

Висновки. Призначення АРП пацієнтам без лабораторних ознак гепатотоксичності не призводить до активації процесів ПОЛ у плазмі крові та еритроцитах, у той час як на тлі токсичного ураження печінки АРП спостерігається активація каскаду ПОЛ. Найбільш імовірною точкою докладання токсичного ефекту АРП є мітохондрії, порушення функції яких лежить в основі лікарського ураження печінки.

Ключові слова: ВІЛ, антиретровірусні препарати, перекисне окиснення ліпідів, токсичне ураження печінки, мітохондрії.

M.M. Kurbat, V.M. Tsyркunov, I.E. Gulyai
EE «Grodno State Medical University», Republica Belarus

Activation of lipid peroxidation by antiretroviral drugs

Objective – to examine the state of the system of lipid peroxidation (LPO) in HIV infected patients receiving antiretroviral therapy (ART) and to identify the role of intermediate of LPO products in the development of a drug-induced liver disease (DILI) by ART.

Materials and methods. The study included 132 HIV infected patients receiving ART according schemes. LPO activity was evaluated by the content of the primary (diene and triene conjugates, crotonaldehyde) and secondary (malondialdehyde) lipid peroxidation products in plasma and erythrocytes.

Results and discussion. ART in 74.3 % of patients causes activation of POL processes in the body and this is a pathogenetic mechanism of hepatocyte damage. The lack of activation of lipid peroxidation in 25.7 % of patients provided by physiological compensation of the antioxidant system, which in the conditions of immune deficiency restricts nonenzymatic free radical oxidation of lipids in the body. In case of violation of functioning hepatocytes and the development of hepatotoxicity with ART the level of primary and secondary lipid peroxidation products in blood plasma increases, especially the concentration of triene conjugates.

Conclusions. Treatment of HIV patients without laboratory signs of hepatotoxicity by ART do not lead to activation of LPO in blood plasma and erythrocytes, while HIV patients with DILI observed activation cascade of LPO. The most likely point of the toxic effect of the ART applications are mitochondrial dysfunction that underlies drug liver damage.

Key words: HIV, antiretroviral drugs, lipid peroxidation, liver toxicity, the mitochondria.

Контактна інформація:

Курбат Михайло Миколайович, к. мед. н., доц., зав. науково-дослідної лабораторії
230009, Білорусь, м. Гродно, вул. Горького, 80
Тел. +375 (296) 74-46-63, +375 (152) 43-34-99
E-mail: vwmisha@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 31 березня 2016 р.