

## **КОИНФЕКЦИЯ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И ДЕЛЬТА: МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ**

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, <sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва

Вирус гепатита дельта (ВГдельта) является дефектным вирусом и облигатным спутником вируса гепатита В (ВГВ). Клиническое значение ВГдельта и ВГВ коинфекции связано с более тяжелыми формами острого или хронического вирусного гепатита, более высоким риском развития цирроза печени и гепатоклеточной карциномы по сравнению с ВГВ-моноинфекцией. Современный уровень знаний по молекулярной биологии возбудителей подтверждает существование очень сложных взаимоотношений между ВГВ, ВГдельта, зараженными гепатоцитами и клетками иммунной системы. Несмотря на то, что вiremия ВГВ в настоящее время может контролироваться у подавляющего большинства лиц с помощью нуклеозидных аналогов, проблема лечения ВГдельта и ВГВ коинфекции далека от своего решения. Фундаментальные исследования последних лет позволили добиться значительного прогресса в понимании биологии ВГдельта и создают основу для разработки и внедрения в клиническую практику высокоэффективных противовирусных препаратов.

Журн. микробиол., 2018, № 2, С. 95—102

Ключевые слова: вирус гепатита дельта, вирус гепатита В, коинфекция, молекулярная биология вирусов, противовирусная терапия

*I.P.Balmasova<sup>1,2</sup>, R.I.Sepiashvili<sup>1</sup>, T.A.Slavyanskaya<sup>1</sup>, E.S.Malova<sup>1</sup>, Ya.R.Sepiashvili<sup>1</sup>*

## **COINFECTION BY HEPATITIS B AND HEPATITIS DELTA VIRUSES: MOLECULAR BIOLOGY OF PATHOGENS AND PROSPECTS OF PHARMACOTHERAPY**

<sup>1</sup>People's Friendship University, Moscow; <sup>2</sup>Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, Russia

Hepatitis delta virus (HDV) is a defective virus and obligate companion of hepatitis B virus (HBV). The clinical significance of HDV and HBV coinfection is associated with more severe forms of acute or chronic viral hepatitis, a higher risk of developing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma compared to BGV-monoinfection. Current knowledge of the molecular biology of pathogens confirms the existence of a very complex relationship between the HBV, HDV, infected hepatocytes and cells of the immune system. Despite the fact that HBV viremia can now be controlled by using nucleoside analogues in the majority of patients, the problem of treating HDV and HBV coinfection is far from being resolved. Fundamental studies in recent years have led to significant progress in understanding the biology of HDV and provide the basis for the development and introduction into clinical practice highly effective antiviral drugs.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), No. 2, P. 95—102

Key words: hepatitis delta virus, hepatitis B virus, coinfection, molecular biology of viruses, antiviral therapy

Среди всего разнообразия вирусно-вирусных взаимодействий при коинфицировании существует один уникальный вариант, представляющий огромный интерес не только с медицинской, но и с биологической точки зрения. Речь идет о коинфекции вирусами гепатита В (ВГВ) и D (ВГдельта), а уникаль-

ность проблемы определяется биологическими особенностями одного из возбудителей — вируса гепатита дельта.

Вирус гепатита дельта является дефектным вирусом и облигатным спутником вируса гепатита В. Его геномная РНК является уникальной среди животных вирусов, при этом ВГдельта имеет общие черты с некоторыми вирионами растений, включая механизм репликации, в процессе которого используются РНК-полимеразы [17]. Он заражает людей одновременно с ВГВ (коинфекция) или после развития ВГВ-инфекции (суперинфекция), при этом коинфекция обычно проявляется как острый гепатит, а суперинфекция ВГдельта приводит к хроническому течению заболевания. Клиническое значение ВГдельта-инфекции связано с более тяжелыми формами вирусного гепатита В — острого или хронического — и с более высоким риском развития цирроза печени и гепатоклеточной карциномы по сравнению с ВГВ-моноинфекцией [27, 31].

В последние десятилетия были разработаны системы для экспериментального исследования взаимодействия вирусов гепатита В и дельта. К ним относятся, в частности, hNTCP клеточные культуры [26], а также получение линий гуманизированных мышей, которым трансплантированы клеточные линии иммунодепрессанта и гепатоцита человека [18]. Именно эти и другие технологии позволили детально исследовать взаимодействие ВГВ и ВГдельта, а также работать над получением новых противовирусных препаратов.

Как уже упоминалось, ВГдельта известен как дефектный вирус, спутник вируса гепатита В [13]. В глобальном масштабе 350 миллионов человек являются носителями ВГВ, среди них 15 — 20 миллионов человек инфицированы еще и ВГдельта [6, 21]. Несмотря на то, что эта коинфекция известна во всем мире, ее распространенность не является равномерной. В эндемичные регионы по ВГдельта-инфекции входят Средняя Азия, Средняя и Южная Америка, Западная и Центральная Африка, страны Средиземноморья [28, 32]. После внедрения вакцинации против гепатита В распространенность ВГдельта-инфекции сократилась в несколько раз [29], однако до сих пор проблема окончательно не решена.

Вирус гепатита дельта (HDV) был обнаружен в 1977 году Маркусом Ризетто. По последней классификации ВГдельта делят на 8 генотипов [7], генотип 1 является наиболее частым и регистрируется во всем мире, распространение же других генотипов ограничено определенными географическими районами: ВГдельта 2 и 4, в основном, встречаются на Дальнем Востоке и в России; генотип 3 связан с наиболее тяжелой формой хронического гепатита и наблюдается, главным образом, в северной части Южной Америки в районе Амазонки; генотипы 5, 6, 7 и 8 обычно встречаются в Африке или среди африканских мигрантов [23].

В России в связи с отсутствием официальной регистрации гепатита дельта и определения антител к ВГдельта (anti-HDV) у лиц, положительных по HBsAg, представления об эпидемиологии и клинико-вирусологическом характере этой инфекции довольно ограничены, хотя известно, что ряд территорий страны (Республика Тыва, Республика Саха) являются эндемичными для ВГдельта [3].

В инфицированных клетках репликация генома ВГдельта и формирование рибонуклеопротеида (РНП) происходит независимо от ВГВ, однако РНП не может выйти из клетки и, следовательно, распространиться в печени в отсутствие ВГВ, так как последний дает возможность РНП вируса гепатита дельта

соединиться с белками конверта ВГВ для выхода из клеток и доставки вирионов ВГДельта в другие гепатоциты человека [31].

Вирион дельта содержит наименьшую РНК среди всех патогенов человека, эта одноцепочечная циркулярная РНК (геномная РНК ВГДельта) кодирует один единственный белок — НDAg. Для репликации в гепатоцитах ВГДельта использует РНК-полимеразы клетки-хозяина, которые участвуют в преобразовании геномной РНК в ее точную комплементарную форму — антигеномную РНК, а затем в новый вирусный геном [8, 34], при этом уникальный открытый для чтения участок на антигеномной РНК ВГДельта после транскрипции мРНК приводит к синтезу НDAg, который существует в двух различных формах: малый НDAg и большой НDAg [19]. Оба белка присоединяются к РНК ВГДельта с образованием рибонуклеопротеидного (РНП) комплекса дефектного вируса. При этом малый НDAg (24 кДа) имеет важное значение для репликации вируса и присоединения к РНК большого НDAg, тогда как большие формы (27 кДа) подавляют репликацию, вступая во взаимодействие с РНК-полимеразами, и приводят к формированию РНП [14, 19], который самостоятельно не может покинуть клетку.

При наличии в клетке еще и реплицирующего ВГВ оба вируса вступают в сложный цикл взаимодействий. Во-первых, большой НDAg не только ограничивает репликацию ВГДельта, но и через взаимодействие с РНК-полимеразой II препятствует транскрипции кольцевой комплементарной ДНК ВГВ, что нарушает процесс репликации этого вируса [19]. Более того, малый и большой антигены ВГДельта нарушают синтез белков «усилителей» репликации ВГВ — Enh1 и Enh2, а большой НDAg еще и активирует промотор гена интерферона  $\alpha$ , что также препятствует репликации вируса-помощника [35]. Одновременно с этим эффектом большой НDAg активирует экспрессию отдельных генов ВГВ, воздействуя на синтез pre-S, S белков конверта ВГВ. В результате в клетке накапливаются все три белка конверта ВГВ, которые вместе с липидами клетки через большой НDAg присоединяются к РНП и завершают формирование вириона гепатита дельта, который уже может покидать пораженный гепатоцит [24]. Функции белков ВГДельта обобщены в табл.

Механизм экспорта ВГДельта из клетки обеспечивается белками конверта ВГВ, которые имеют способность после их синтеза включаться в везикулы в аппарате Гольджи для дальнейшей секреции из клетки. Помимо экспорта РНП ВГДельта, белки конверта ВГВ предоставляют собой средство для доставки этого комплекса в неинфицированные клетки путем присоединения полиальбумина и взаимодействия с клеточными рецепторами для этого комплекса на поверхности гепатоцитов — hNTCP, обеспечивая тем самым распространение не только ВГВ, но еще и ВГДельта [12, 24].

Все это в совокупности приводит к тому, что одновременное инфицирование обоими вирусами оказывает довольно неблагоприятное воздействие на течение вирусного гепатита. Дело в том, что ВГВ рассматривается как вирус, который в большинстве случаев не оказывает прямого цитопатического эффекта на инфицированные гепатоциты. В то же время, данные, полученные в экспериментах на шимпанзе и в клинике при биопсии печени, предполагают прямое цитопатическое воздействие ВГДельта на клетки печени, при этом малый НDAg считается ответственным за прямой цитопатический эффект в отношении гепатоцитов, тогда как большой НDAg является нецитотоксичным, но способствует выживанию ВГДельта и может делать гепатоциты восприим-

## Функциональное значение белков ВГдельта при коинфицировании ВГВ/ВГдельта

Белки ВГдельта	Объекты воздействия	Эффекты воздействия
Малый HDAg	РНК ВГдельта РНК ВГдельта + большой HDAg Гепатоцит	Репликация ВГдельта Формирование рибонуклеопротеида ВГдельта Цитопатическое действие
Большой HDAg	РНК ВГдельта + малый HDAg  Рибонуклеазы гепатоцитов  Промотор гена интерферона $\alpha$ Промоторы генов рге-S и S белков конверта ВГВ Белки HBSAg	Формирование рибонуклеопротеида ВГдельта Подавление репликации ВГдельта Подавление репликации ВГВ Синтез интерферона $\alpha$ и ограничение репликации ВГВ Синтез белков HBSAg
	Гепатоциты  STAT3 и NF- $\kappa$ B сигнальные пути продукции цитокинов и активных форм кислорода Гистоны промоторов гена кластерина в гепатоцитах	Формирование вириона гепатита дельта, способного к выходу из клетки и к проникновению в клетку Выживание ВГдельта в клетке, рост чувствительности гепатоцита иммунному повреждению Активация, приводящая к клеточному стрессу, некрозу, воспалению, канцерогенезу, снижению эффективности терапии интерфероном $\alpha$ H3 ацетилирование, гиперэкспрессия гена и рост риска гепатоклеточной карциномы
Малый HDAg + большой HDAg	Гены белков Ehf 1/2 в гепатоцитах Клетки адаптивного иммунного ответа Клетки врожденного иммунного ответа	Репрессия генов, подавление синтеза «усилителей» ВГВ, ограничение репликации ВГВ Слабый адаптивный иммунный ответ Преобладание цитотоксических реакций естественных киллеров
Большой HDAg + HBxAg	SRE-сывороточный фактор экспрессии генов клеточного роста, дифференцировки, канцерогенеза	Риск развития гепатоклеточной карциномы
HBsAg	Большой HDAg в составе рибонуклеопротеида ВГдельта  Клетки адаптивного иммунного ответа	Включение ВГдельта в секреторные везикулы и выход его из клетки Присоединение полиальбумина, обеспечивающего взаимодействие ВГдельта с рецепторами гепатоцитов Преобладание CD4+ опосредованного адаптивного иммунного ответа в печени при выраженности цитотоксического эффекта этих клеток и активной секреции супрессорного цитокина ИЛ-10, относительно слабая индукция иммунологической памяти

чивыми к иммунному повреждению [8, 10]. По этой причине коинфекция ВГВ/ВГдельта обычно дает более тяжелое клиническое течение, чем моноинфекция ВГВ [15].

В тех случаях, когда вирус гепатита дельта попадает в организм уже инфицированный вирусом гепатита В, то есть развивается суперинфекция, события принимают еще более драматичный характер. Как уже упоминалось, при суперинфекции ВГВ/ВГдельта инфекция протекает как хроническое заболевание. При этом в печени неуклонно нарастают некротические и воспалительные изменения с интенсивным отложением коллагена, а кульминацией этих процессов является развитие цирроза печени и гепатоклеточной карциномы [27]. В настоящее время доказано, что суперинфекция ВГдельта и высокий

уровень его виремии значительно увеличивают риск быстрого прогрессирования цирроза и гепатоклеточной карциномы по сравнению с инфекцией только ВГВ [8, 10]. Особенно неблагоприятная ситуация отмечена при сочетании генотипа III ВГДельта и генотипа F ВГВ [10].

В этом случае срабатывает несколько механизмов, один из которых связан, например, со способностью большого HDAgs вируса гепатита дельта поднимать в гепатоцитах уровень p27-фактора, способствующего внутриклеточной активации STAT-3 и NFκB [36]. Возможным следствием этого явления служит усиление повреждения печени в целом, а также вирусиндуцированного канцерогенного эффекта, что частично объясняет более тяжелое течение ВГДельта-ассоциированных заболеваний печени и тот факт, почему у ВГВ/ВГДельта коинфицированных пациентов первичная гепатоклеточная карцинома развивается раньше, чем при моноинфекции ВГВ [22, 32].

Есть еще один механизм: гепатоклеточная карцинома часто ассоциируется с гиперэкспрессией кластерина — белка, расщепляющего клеточный «мусор», регулирующего апоптоз и вызывающего зависящую от гена src раковую трансформацию, а большой HDAg способствует такой гиперэкспрессии через увеличение H3 ацетилирования гистонов промоторов кластерина [8].

Не последнюю роль в патогенезе ВГВ/ВГДельта коинфекции играют иммунные процессы. Адаптивный иммунный ответ при ВГДельта-инфекции является довольно слабым [25], а основная роль в элиминации этого вируса принадлежит естественным киллерам (ЕК) как клеткам врожденного иммунного ответа, активация которых происходит в связи с экспрессией пораженными гепатоцитами лигандов для активирующих рецепторов этих клеток — молекул HLA-E [2, 11, 16]. Что касается адаптивного иммунного ответа, то у хронически коинфицированных ВГВ/ВГДельта больных ответ Т-хелперов сопряжен с высоким уровнем секреции интерлейкина-10 и трансформирующего фактора роста β, которые обладают иммуносупрессорными эффектами, подавляют сигнальные пути интерферона и способствуют не только хронизации процесса, но и развитию гепатоклеточной карциномы [33]. Кроме того, перфорин-позитивные CD4+ Т клетки, связанные с цитотоксическим повреждением гепатоцитов, накапливаются у хронически коинфицированных больных, что может объяснить более тяжелое течение ВГДельта-ассоциированных заболеваний печени [9]. Ответ CD8+ Т клеток (ЦТЛ) гораздо слабее и был обнаружен только у больных с ВГДельта-инфекцией в анамнезе, неактивной в настоящее время [20]. Эти нарушения Т-клеточного ответа наблюдаются в условиях хронической ВГВ/ВГДельта коинфекции, вероятнее всего, благодаря наличию ВГВ и его связи с дефектными реакциями Т-клетки [15].

Таким образом, полученные данные подтверждают существование очень сложных взаимоотношений между ВГВ, ВГДельта, зараженными гепатоцитами и клетками иммунной системы [17]. Как уже отмечалось, исследование молекулярных механизмов этих взаимодействий создает основу для разработки средств противовирусной терапии.

Оценивая существующее положение вещей, следует отметить следующее. Лечение пегилированным интерфероном α, долгие годы применявшееся при коинфекции ВГВ+Вгдельта, дает устойчивый вирусологический ответ (через шесть месяцев от начала противовирусной терапии) только у одной четверти пациентов. Нуклеозидные аналоги довольно широко протестированы при

гепатите дельта, но они, как представляется, оказались неэффективными. Разочаровало и сочетание нуклеозидных аналогов с интерфероном [6].

Особые надежды современные исследователи связывают с использованием ингибиторов проникновения вирусов в клетку [4, 5]. Выше отмечено, что для ВГдельта, как и ВГВ, рецептором для этих вирусов на гепатоцитах человека является полипептид, участвующий в транспорте таурохолата натрия — hNTCP. В настоящее время получен синтетический N-ацетилированный липопептид Myrcludex B, способный блокировать этот рецептор. Первая апробация этого препарата показала, что лучше его применять в комбинации с пегилированным ИФН $\alpha$  [1].

Существуют и другие препараты, влияющие на метаболическую функции hNTCP. К ним относятся некоторые лекарственные препараты, известные как фармацевтические средства, используемые для других лечебных целей. К ним относятся, в частности, ирбесартан, эзетимиб, ритонавир, циклоспорин А, подтверждение анти-дельта эффективности которых требует дальнейших испытаний [6].

Довольно значительная регуляторная роль в реализации инфекционных свойств ВГдельта принадлежит внутриклеточному большому HDAg и его взаимодействию HBsAg ВГВ. В связи с этим, особую группу составляют препараты, ингибирующие образование вирусных белков, в частности, HBsAg, с участием фарнезилтрансфераз. К этой категории относится, например, проходящий в настоящее время клинические испытания препарат Lonafarnib (Sarasar) [4]. Использование таких ингибиторов представляет интересный новый подход, поскольку выраженное снижение уровня HBsAg, как ожидается, будет влиять на количество циркулирующих дельта-вирионов [5].

В заключение необходимо подчеркнуть следующее. Несмотря на то, что в течение ВГВ в настоящее время может контролироваться у подавляющего большинства лиц с помощью нуклеозидных аналогов, лечение ВГдельта-инфекции долгое время проводилось интерфероном  $\alpha$ , было сравнительно неэффективным и плохо переносимым. Фундаментальные исследования последних лет позволили добиться значительного прогресса в понимании биологии ВГдельта и создают основу для разработки и внедрения в клиническую практику высокоэффективных противовирусных препаратов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Богомолов П.О., Воронкова Н.В., Буеверов А.О., Мациевич М.В., Alexandrov A., Wedermeyer H. Первый опыт применения препарата «Myrcludex B» при хроническом гепатите D (Предварительные результаты). Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2015, 2: 23-26.
2. Балмасова И.П., Сепиашвили Р.И., Малова Е.С. Молекулярная биология вируса гепатита В и иммунопатогенез хронического гепатита В. Журн. микробиол. 2016, 2: 119-126.
3. Кожанова Т.В., Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И. Вирусный гепатит дельта. Существует ли в Российской Федерации проблема дельта-инфекции? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014, 12 (112): 4-12.
4. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Иммунные синапсы: от теории к клинической практике. Молекулярная медицина. 2008, 1: 14-22.
5. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. Роль цитокинов в иммунопатологии. Аллергология и иммунология. 2005, 6 (2): 42.
6. Abbas Z., Abbas M. Management of hepatitis delta: Need for novel therapeutic options. World J. Gastroenterol. 2015, 21 (32): 9461-9465.

7. Alvarado-Mora M.V., Locarnini S., Rizzetto M., Pinho J.R. An update on HDV: virology, pathogenesis and treatment. *Antivir. Ther.* 2013, 18 (3 Pt. B): 541-548.
8. Abbas Z., Afzal R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. *World J. Hepatol.* 2013, 5 (12): 666-675.
9. Aslan N., Yurdaydin C., Wiegand J. et al. Cytotoxic CD4 T cells in viral hepatitis. *J. Viral. Hepat.* 2006, 13 (8): 505-514.
10. Botelho-Souza L.F., Vasconcelos M.P.A. et al. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virology*. 2017, 14 (1): 177-191.
11. Balmasova I.P., Yushchuk N.D., Mynbaev O.A. et al. Immunopathogenesis of chronic hepatitis B. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20 (39): 14156-14171.
12. Fu L., Hu H., Liu Y. et al. Woodchuck sodium taurocholate cotransporting polypeptide supports low-level hepatitis B and D virus entry. *Virology*. 2017, 505: 1-11.
13. Goyal A., Murray J.M. Dynamics of in vivo hepatitis D virus infection. *J. Theor. Biol.* 2016, 398: 9-19.
14. Griffin B.L., Chasovskikh S., Dritschilo A., Casey J.L. Hepatitis delta antigen requires a flexible quasi-double-stranded RNA structure to bind and condense hepatitis delta virus RNA in a ribonucleoprotein complex. *J. Virol.* 2014, 88 (13): 7402-7411.
15. Giersch K., Dandri M. Hepatitis B and delta virus: advances on studies about interactions between the two viruses and the infected hepatocyte. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2015, 3 (3): 220-229.
16. Giersch K., Allweiss L., Volz T. et al. Hepatitis Delta co-infection in humanized mice leads to pronounced induction of innate immune responses in comparison to HBV mono-infection. *J. Hepatol.* 2015, 63 (2): 346-353.
17. Huang C.-R., Lo S.J. Hepatitis D virus infection, replication and cross-talk with the hepatitis B virus. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20 (40): 14589-14597.
18. Higuchi Y., Kawai K., Yamazaki H. et al. The human hepatic cell line HepaRG as a possible cell source for the generation of humanized liver TK-NOG mice. *Xenobiotica.* 2014, 44 (2): 146-153.
19. Huang H.C., Lu H.F., Lai Y.H. et al. Tat-enhanced delivery of the C terminus of HDAG-L inhibits assembly and secretion of hepatitis D virus. *Antiviral. Res.* 2017, 150: 69-78.
20. Huang Y.H., Tao M.H., Hu C.P. et al. Identification of novel HLA-A\*0201-restricted CD8+ T-cell epitopes on hepatitis delta virus. *J. Gen. Virol.* 2004, 85 (Pt 10): 3089-3098.
21. Jelen M.M., Hosnjak L., Stunf S. et al. Hepatitis D virus infection in Slovenian patients with chronic hepatitis B virus infection: a national prevalence study and literature review. *Acta Dermatovenerol Alp. Pannonica Adriat.* 2016, 25 (3): 49-53.
22. Jin Y., Chen J., Feng Z. et al. The expression of Survivin and NF- $\kappa$ B associated with prognostically worse clinicopathologic variables in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol.* 2014, 35 (10): 9905-9910.
23. Le Gal F., Brichler S., Drugan T. et al. Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: A study of 2,152 clinical strains. *Hepatology.* 2017, 66 (6): 1826-1841.
24. Lempp F.A., Urban S. Hepatitis delta virus: replication strategy and upcoming therapeutic options for a neglected human pathogen. *Viruses.* 2017, 9 (7): 172-190.
25. Lunemann S., Malone D.F., Grabowski J. et al. Effects of HDV infection and pegylated interferon alpha treatment on the natural killer cell compartment in chronically infected individuals. *Gut.* 2015, 64 (3): 469-482.
26. Li W., Urban S. Entry of hepatitis B and hepatitis D virus into hepatocytes: Basic insights and clinical implications. *J. Hepatol.* 2016, 64 (1 Suppl.): 32-40.
27. Negro F. Hepatitis D virus coinfection and superinfection. *Cold Spring. Harb. Perspect. Med.* 2014, 4 (11): a021550.
28. Rizzetto M. Hepatitis D virus: introduction and epidemiology. *Cold Spring. Harb. Perspect. Med.* 2015, 5 (7): a021576.
29. Rizzetto M. Epidemiology of hepatitis D. *Semin Liver Dis.* 2012, 32 (3): 211-219.
30. Rizzetto M., Ciancio A. The prenylation inhibitor, lonafarnib: a new therapeutic strategy against hepatitis delta. *Lancet Infect. Dis.* 2015, 15 (10): 1119-1120.
31. Sureau C., Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. *J. Hepatol.* 2016, 64 (1 Suppl): 102-116.

32. Sagnelli E., Sagnelli C., Pisaturo M. et al. Epidemiology of acute and chronic hepatitis B and delta over the last 5 decades in Italy. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20 (24): 7635-7643.
33. Sun X., Sui Q., Zhang C. et al. Targeting blockage of STAT3 in hepatocellular carcinoma cells augments NK cell functions via reverse hepatocellular carcinoma-induced immune suppression. *Mol. Cancer. Ther.* 2013, 12 (12): 2885-2896.
34. Taylor J.M. Virology of hepatitis D virus. *Semin Liver Dis.* 2012; 32 (3): 195-200.
35. Williams V., Brichler S., Radjef N. et al. Hepatitis delta virus proteins repress hepatitis B virus enhancers and activate the alpha/beta interferon-inducible MxA gene. *J. Gen. Virol.* 2009, 90 (Pt. 11): 2759-2767.
36. Williams V., Brichler S., Khan E. et al. Large hepatitis delta antigen activates STAT-3 and NF-κB via oxidative stress. *J. Viral. Hepat.* 2012, 19 (10): 744-753.

*Поступила 25.12.17*

Контактная информация: Сепиашвили Реваз Исмаилович, д.м.н., проф.,  
117513, Москва, ул. Островитянова, 4, р.т. (495)735-14-14

© Ю.В.ЗАХАРОВА, 2018

*Ю.В.Захарова*

## **БАКТЕРИАЛЬНЫЙ МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛЮДЕЙ**

Кемеровский государственный медицинский университет

В обзоре представлены современные данные по состоянию микрофлоры ВИЧ-инфицированных людей и ее участию в прогрессировании заболевания. Описаны механизмы и маркеры бактериальной транслокации через слизистую кишечника в кровоток, их значение для ВИЧ-инфицированных. Исследования кишечного микробиома разных категорий лиц с ВИЧ-статусом демонстрируют противоречивые данные о филогенетическом разнообразии кишечной микрофлоры. Однако в большинстве работ показано, что при ВИЧ-инфекции происходит увеличение в кишечнике представителей рода *Prevotella*, снижение количественного уровня *Bacteroides* spp., увеличение удельного веса протеобактерий по отношению к другим представителям кишечной флоры. Показано, что протеобактерии у ВИЧ-инфицированных пациентов являются более метаболически активными, чем у ВИЧ-негативных лиц. Представлены дальнейшие перспективы исследований кишечного микробиома при ВИЧ-инфекции.

Журн. микробиол., 2018, № 2, С. 102—109

Ключевые слова: бактериальный микробиом, кишечник, ВИЧ-инфекция

*Yu.V.Zakharova*

## **GUT BACTERIAL MICROBIOME OF HIV-INFECTED PEOPLE**

Kemerovo State Medical University, Russia

Data on the state of the microflora of HIV-infected people and its participation in the progression of the disease are presented. Mechanisms and markers of bacterial translocation through the intestinal mucosa into the bloodstream, their importance for HIV-infected people are described. Study of intestinal microbiome in different groups of HIV-status people controversial data on the phylogenetic diversity of the intestinal microflora are shown. However, in most studies in HIV-infected increase in the intestine of members of the genus *Prevotella*, reduction of the quantitative level of *Bacteroides* spp. increase in the proportion of *Proteobacteria* compared to the other mem-