

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- κ B 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-

bers of the intestinal flora are noted. It is shown that *Proteobacteria* in HIV-infected patients are more metabolically active than HIV-negative individuals. Further studies of the intestinal microbiome in HIV-infection are presented.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2018, No. 2, P. 102—109

Key words: bacterial microbiome, gut, HIV-infection

Эпителий кишечника является одним из локусов, в котором осуществляется первичная репликация вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Возникающие структурные нарушения слизистой кишечника не могут не отразиться на состоянии микробиоты, которая является частью неспецифической защиты макроорганизма. С изменениями кишечной микрофлоры в настоящее время связывают большое число разнообразных болезней человека [2, 4, 6, 15, 19]. И только относительно недавно стали проводиться исследования микрофлоры желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции [11, 17, 21, 25, 27]. Данные работы немногочисленны, а также проведены они на группах ВИЧ-инфицированных пациентов небольшого объема. Между тем, исследования мукозальной и просветной кишечной микрофлоры у ВИЧ-инфицированных пациентов является актуальными с точки зрения определения патофизиологических и иммунологических механизмов прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Первоначально исследования микробиома кишечника у ВИЧ-инфицированных были посвящены определению механизмов и факторов возникновения бактериемий. Наиболее часто в крови у ВИЧ-позитивных пациентов обнаруживали *Streptococcus pneumoniae* и *Salmonella* spp. [24, 28]. Доказано, что возникновение инвазивных пневмококковых заболеваний зависит от количества CD4⁺ Т-клеток [24], однако факторы риска для инвазии сальмонелл в кровеносное русло не выявлены [28]. В настоящее время несколько исследований демонстрируют, что микроорганизмы кишечника, прежде всего резиденты, являются неотъемлемыми драйверами патологического воспаления, которое сохраняется у пациентов даже во время антиретровирусной терапии (АРТ) [8, 18, 23]. Дело в том, что ВИЧ вызывает быстрое и глубокое повреждение CD4⁺ Т-клеток собственной пластинки (*lamina propria*) слизистой кишечника, влияя в целом на гомеостаз кишечника. Структурные повреждения слизистой кишки во время первичной репликации ВИЧ-1 приводят к образованию «дырявого кишечника», поэтому микроорганизмы транслоцируются из кишечника в кровь и вызывают активацию иммунной системы и прогрессирование ВИЧ-инфекции [3, 23].

Определение уровня липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий в кровотоке ВИЧ-1 инфицированных позволило установить, что микробная транслокация начинается в конце острой фазы инфекции — с 21 — 28 дня до 200 дня от момента инфицирования [10, 20]. В начале острой фазы инфекции большинство микробных продуктов, найденных в собственной пластинке слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, локализируются в макрофагах, которые ограничивают их циркуляцию [20]. Однако уже в конце острой фазы ВИЧ-инфекции идет преимущественная потеря слизистой Th 17, приводящая к повреждению эпителиального барьера [16]. Также ВИЧ-инфицированные пациенты имеют низкий уровень кишечных CD13⁺ миеломоноцитарных клеток, в том числе дендритных клеток, макрофагов и гранулоцитов, по сравнению с лицами без ВИЧ-статуса, что нарушает процесс

удаления микробных продуктов из кишечника и позволяет им попасть в кровоток [3, 7, 21, 29]. В норме ЛПС является модулятором врожденной и адаптивной иммунной системы. Кроме того, циркулирующий ЛПС, а также ДНК энтеробактерий вызывают Т-клеточную иммунологическую гиперактивацию, которую рассматривают как механизм защиты от патогенных микроорганизмов. Однако при ВИЧ-инфекции хроническая иммунная активация и воспаление являются предикторами исхода и основными признаками данного заболевания [8, 22, 23]. В дополнение к ЛПС у ВИЧ-инфицированных людей в качестве показателей системной микробной транслокации используют и другие маркеры, такие как sCD14, sCD163, белок, связывающий жирные кислоты кишечника, учитывают соотношение кинуренин/триптофан, уровень рецепторов к фактору некроза опухоли, С-реактивный белок, количество D-димеров. Повышение уровня данных показателей коррелирует с прогрессированием заболевания и смертностью у нелеченных ВИЧ-инфицированных пациентов [14, 31].

Исследования, посвященные изучению микробиома слизистой прямой кишки у ВИЧ-инфицированных пациентов, в настоящее время основаны на секвенировании у них содержимого дистального отдела кишечника. Полученные данные по кишечному бактериальному микробиому пациентов с ВИЧ-статусом противоречивы. Так, в большинстве случаев установлено, что при ВИЧ-инфекции отмечается уменьшение разнообразия фекальной микробиоты по сравнению со здоровыми людьми [7, 33, 34]. Кроме того, индекс филогенетического разнообразия микрофлоры снижается у пациентов, не получавших АРТ, по сравнению с группой, прошедших лечение, что позволило сделать заключение о положительном влиянии противовирусной терапии на восстановление видового богатства микрофлоры кишечника [33]. Однако в исследованиях Dinh D. et al. было показано снижение разнообразия микрофлоры у 21 пациента с ВИЧ-инфекцией, из которых 19 получали противовирусную терапию. В то же время, не было различий с когортой пролеченных больных [8]. Это вызвало сомнение в том, что АРТ является способом восстановления кишечного микробиома при ВИЧ-инфекции. Не согласуются с данными большинства исследователей результаты, полученные Lozupone C. A. et al. [17, 18]. При изучении микробиома у 25 ВИЧ-инфицированных было показано высокое разнообразие и богатство микрофлоры по сравнению с 13 ВИЧ-отрицательными людьми [17]. Причем у ВИЧ-инфицированных лиц даже после 6,7 — 8,5 месяцев АРТ микрофлора сильно отличалась от микрофлоры ВИЧ-отрицательных людей, и это указывало на то, что краткосрочные курсы АРТ недостаточны для восстановления микробиоценоза [18]. Вероятнее всего, противоречивость полученных данных связана с тем, что в исследованиях не были учтены факторы, которые могут повлиять на состояние микрофлоры, например, стадия, продолжительность болезни, наличие сопутствующих соматических заболеваний и многие другие. Действительно, несколько исследований свидетельствуют, что количество CD4⁺ Т-клеток является наиболее влиятельным фактором, определяющим структуру бактериального сообщества при ВИЧ-инфекции, чего не было учтено в предыдущих случаях [22]. Так, исследования, проведенные в Уганде, позволили охарактеризовать бактериальный микробиом у 37 ВИЧ-отрицательных людей и 73 ВИЧ-положительных пациентов (39 пациентов после АРТ и 34 ВИЧ-нелеченных пациентов). Сформированные группы были сходными по возрасту и полу. При этом в когорте ВИЧ-инфицированных учитывали влияние на микробиом таких факторов как продолжительность АРТ, величина вирусной нагрузки,

уровень CD4⁺ Т-клеток. Установлено, что у пациентов с ВИЧ-статусом и уровнем CD4⁺ <200 кл/мл отмечается значительное сокращение количественного уровня бактерий по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами с уровнем CD4⁺ >200 кл/мл и незначительное снижение по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами. Филогенетическое разнообразие бактерий значительно снижено также у ВИЧ-инфицированных с CD4⁺ <200 кл/мл по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами и пациентами с ВИЧ статусом с содержанием CD4⁺ >200 кл/мл. Однако не установлено корреляционной связи между величиной вирусной нагрузки при ВИЧ-инфекции и филогенетическим разнообразием в группах леченных и нелеченных ВИЧ-инфицированных людей [22]. Уменьшение богатства и филогенетического разнообразия бактерий кишечного микробиома у больных в поздней стадии ВИЧ-инфекции были схожими с результатами, полученными при исследовании микробиома макак-резусов, инфицированных вирусом иммунодефицита обезьян (SIV) [13].

С помощью секвенирования определены конкретные таксоны, ассоциированные с дефицитом Т-лимфоцитов при ВИЧ-1 инфекции. Перечень включает 13 бактериальных семейств: Enterobacteriaceae, Pasteurellaceae, Streptococcaceae, Enterococcaceae, Lactobacillaceae, Planococcaceae, Actinomycetalaceae, Carnobacteriaceae, Micrococcaceae, Gemellaceae, Comamonadaceae, Leuconostocaceae и Leptotrichiaceae [22, 33]. В других работах отмечается, что особенностью фекальной микробиоты у лиц с хронической ВИЧ-инфекцией является значительно более высокий количественный уровень представителей семейств Prevotellaceae, Erysipelotrichaceae (*Catenibacterium* и *Bulleidia*), Veillonellaceae (*Dialister* и *Mitsuokella*) и рода *Desulfovibrio* по сравнению с ВИЧ-отрицательными людьми [17, 18].

Кроме влияния уровня Т-клеток на структуру бактериального сообщества у ВИЧ-инфицированных установлены корреляционные связи между бактериальным разнообразием и уровнем плазменного sCD14. Увеличение циркулирующего sCD14 при ВИЧ-инфекции ассоциируют с ростом смертности при данном заболевании, так как предполагают, что данный белок может быть посредником бактериальной транслокации из кишечника [7, 10, 22]. Корреляционный анализ выявил, что 144 бактериальных таксона существенно связаны с уровнем sCD14, в том числе 23 относящихся к семейству Vacteroidaceae и 23 к Ruminococcaceae [21].

Несколько исследований выявили у ВИЧ-инфицированных снижение числа представителей класса Clostridia, из которых многие члены участвуют в поддержании иммунного гомеостаза. McHardy I. H. et al. отметили значительное уменьшение представителей данного класса при АРТ, в основном из-за снижения числа микроорганизмов из семейств Ruminococcaceae и Lachnospiraceae [21]. Однако полностью роль этих семейств в поддержании гомеостаза слизистой кишечника еще не установлена, хотя о роли бактерий семейства Ruminococcaceae в функционировании кишечного барьера ранее уже упоминалось [19]. Интересно, что на состояние активации и созревание толстокишечных миелоидных дендритных клеток (МДК) у пациентов с ВИЧ-инфекцией влияет низкий уровень мукозальных видов бактерий слизистой оболочки, прежде всего штамма *Ruminococcus bromii* [7]. Особое внимание в последние годы было уделено *Faecalibacterium prausnitzii*, облигатному анаэробу, принадлежащего к семейству Lachnospiraceae. Снижение численности этих комменсальных бактерий часто связывают с воспалительным заболеванием кишечника, или болезнью Крона, основывая это на предположении

наличия у бактерий противовоспалительных свойств. Действительно, уменьшение уровня микроорганизмов семейства *Lachnospiraceae* было отмечено и у ВИЧ-инфицированных пациентов в нескольких исследованиях [8, 9, 12]. Однако полученные результаты не подтверждены статистически, поэтому необходима дальнейшая работа в данном направлении, чтобы определить, не является ли данное снижение представителей класса *Clostridia* артефактом.

Большинство исследователей указывают на увеличение у ВИЧ-инфицированных в составе микрофлоры кишечника представителей рода *Prevotella* [8, 9, 18, 21], несмотря на различия в способах забора материала (например, биопсия слизистой или фекалии), статусе пациента (после АРТ или не принимавший противовирусные препараты) и методов, используемых для исследования флоры [1, 8, 32, 33]. Nowak P. et al. в своих работах отмечает значительное снижение превотелл у ВИЧ-позитивных пациентов, перенесших АРТ по сравнению с нелечеными людьми [26]. Относительное увеличение количественного уровня превотелл коррелирует с уровнем $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток в слизистой ткани [18]. Также у пациентов с ВИЧ статусом недавно установлена высокая частота обнаружения в кишечном микробиоценозе *Prevotella copri*, *Prevotella stercorae* [17]. Кроме того, количественный уровень превотелл связан с величиной вирусной нагрузки, с продукцией и уровнем цитокинов как в тканях, так и в кровотоке. Известно, что микробиота, богатая превотеллами, обуславливает высокий уровень в плазме крови триметиламин-N-оксида, который имеет проатерогенный эффект [30]. Учитывая высокие темпы и раннее начало атеросклероза и ишемической болезни сердца у ВИЧ-инфицированных лиц полученные данные по микробиоте позволяют предположить некоторые механизмы развития у них данной патологии.

Наряду с увеличением превотелл у ВИЧ-инфицированных пациентов отмечают снижение количественного уровня *Bacteroides* spp. [10, 21, 22, 33, 34]. Среди видов, принадлежащих к роду *Bacteroides*, у пациентов с ВИЧ-статусом значительно снижается титр *Bacteroides fragilis*, причем как в образцах муцина [33], так и в биоптатах толстой кишки [34]. Полагают, что данный вид микроорганизмов может играть ключевую роль в поддержании адаптивного иммунитета, индуцируя превращение $CD4^+$ Т-клеток в Treg [7]. Другие бактериальные индукторы циркулирующих Treg, такие как *B. massiliensis*, *B. thetaiotaomicron*, *Parabacteroides distasonis* или *B. uniformis*, достигают очень низкого количественного уровня только при поздних стадиях ВИЧ-инфекции [22]. Следует отметить, что при ВИЧ-инфекции среди представителей типа *Bacteroides* также значительно снижено число микроорганизмов семейства *Rikenellaceae*. При этом в большей степени страдает род *Alistipes* [10, 21, 22], хотя механизмы угнетения количественного уровня данных микроорганизмов в микробиоме ВИЧ-инфицированных пациентов еще не определены. На сегодняшний день известно, что низкий количественный уровень *Alistipes* spp. наблюдается не только при ВИЧ-инфекции, но и при воспалительных заболеваниях кишечника. Однако этот факт требует дальнейшего исследования.

При ВИЧ-инфекции отмечается увеличение удельного веса протеобактерий по отношению к другим представителям кишечной флоры [12, 17, 21, 22]. Существенное увеличение энтеробактерий при АРТ связывают с уровнем $sCD14$, $IL-1\beta$, интерферонов и хроническим воспалительным процессом у ВИЧ-инфицированных пациентов без АРТ [22]. Вследствие воспаления в кишечнике развиваются микрoэкологические нарушения, как при любом другом заболевании, поэтому увеличивается количество кислородных и/или азотных радикалов, что способствует активному росту и размножению факульт-

тативных анаэробов [12, 23, 32]. В экспериментах *in vitro* установлено, что *Escherichia coli* индуцируют увеличение репликации ВИЧ-1, которое оценивали по высокому уровню белка p24 ВИЧ-1, по сравнению с опытом, где вирус реплицировался самостоятельно [22]. В то же время, ЛПС как структурный компонент бактерий самостоятельно не вызывает повышения репликации вируса. Однако уровень ЛПС в кровотоке ВИЧ-инфицированных коррелирует со смертностью пациентов и с развитием у них гипертонии. При этом действие ЛПС не зависит от уровня Т-клеток CD4⁺ [8, 20, 23].

Изменение соотношения некоторых представителей кишечного микробиома по отношению к друг другу используют как маркеры стадий ВИЧ-инфекции. Так, о прогрессировании заболевания говорит увеличение числа представителей типа *Proteobacteria* вместе со снижением количества рода *Bacteroides* [18]. В других исследованиях о прогрессировании судят по увеличению представителей рода *Prevotella* и уменьшению микроорганизмов, относящихся к типу *Firmicutes* [22]. Интересными является исследования, которые продемонстрировали, что у SIV-инфицированных макак-резусов увеличивается не только количественный уровень протеобактерий, но они проявляют большую метаболическую активность, по сравнению с другими представителями кишечного микробиома, а также являются основной группой бактерий, которая транслоцируется при лентивирусных инфекциях [5].

Для того, чтобы лучше понять влияние ВИЧ-1 на кишечный микробиом, будущие исследования должны проводиться в нескольких направлениях. Во-первых, необходимо проведение продольных исследований о влиянии АРТ и ее длительности на микробиом, необходим анализ микробиоты у ВИЧ-инфицированных пациентов с разным статусом по сравнению с ВИЧ-экспонированными серонегативными лицами. Во-вторых, хотя информация о кишечном микробиоме может быть получена при исследовании фекальных образцов, чтобы лучше понять прямое действие микробиома на состояние кишечника, необходимо проводить оценку мукозального микробного сообщества. Отбор проб из разных отделов желудочно-кишечного тракта, а не только из дистального отдела толстой кишки, может обеспечить дальнейшее понимание того, как возникают микрoэкологические нарушения и, в свою очередь, как дисбактериоз влияет на иммунный гомеостаз и на функцию кишечного барьера. Дополнительной задачей является дальнейшее изучение влияния дисбактериоза при ВИЧ-1 инфекции на изменения в ключевых путях метаболизма резидентных бактерий, а не просто сосредоточение на определении различий в качественном составе кишечной микрофлоры. Кроме того, в настоящее время опубликованные данные касаются только бактериальных сообществ у ВИЧ-инфицированных. Однако микробиом также включает в себя грибы (микобиом), археи, вирусы, в том числе и бактериофаги. Оценка вклада этих недооцененных компонентов микробной экосистемы в поддержании гомеостаза кишечника приведет к более глубокому пониманию патогенеза ВИЧ-1 инфекции и, возможно, позволит предложить новые подходы к ее лечению. Нерешенным является вопрос о коррекции микрофлоры у ВИЧ-инфицированных. Если дисбаланс микробов в кишечнике способен обострять течение ВИЧ-1 заболевания, то может ли восстановление «нормальной» структуры кишечного сообщества снизить темпы прогрессирования заболевания. Или, наоборот, может ли восстановление состояния слизистой кишечника при лечении противовирусными препаратами способствовать изменениям в кишечном микробиоме ВИЧ-инфицированных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Araujo-Perez F., McCoy AN., Okechukwu C et al. Differences in microbial signatures between rectal mucosal biopsies and rectal swabs. *Gut Microbes*. 2012, 3 (6): 530-535.
2. Beighton D., Al-Haboubi M., Mantzourani M et al. Oral bifidobacteria : Caries-associated bacteria in older adults. *J. Dental Research*. 2010, 9 (89): 970-974.
3. Burgener A., McGowan I., Klatt N.R. HIV and mucosal barrier interactions: consequences for transmission and pathogenesis. *Current Opinion in Immunology*. 2015, 36: 22-30.
4. Candela M., Guidotti M., Fabbri A. et al. Human intestinal microbiota: cross-talk with the host and its potential role in colorectal cancer. *Critical Reviews in Microbiology*. 2010, 1: 1-14.
5. Cecchinato V., Trindade CJ., Laurens A. et al. Altered balance between Th17 and Th1 cells at mucosal sites predicts AIDS progression in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *Mucosal Immunology*. 2008, 1 (4): 279-288.
6. Core C., Munro K., Lay Ch. et al. Bifidobacterium pseudocatenulatum is associated with atopic eczema: a nested case-control study investigating the fecal microbiota of infants. *Journal Allergy Clinical Immunology*. 2008, 121: 135-140.
7. Dillona S.M., Daniel N. Franka D.N., Wilsona C.C. The gut microbiome and HIV-pathogenesis: a two-way street. *AIDS*. 2016, 30: 2737-2751.
8. Dinh D., Volpe G., Duffalo C. et al. Intestinal microbiota, microbial translocation and systemic inflammation in chronic HIV infection. *J. Infection Diseases*. 2015, 211: 19-27.
9. Dubourg G. Impact of HIV on the human gut microbiota: challenges and perspectives. *Human Microbiome J*. 2016, 2: 3-9.
10. Dubourg G. Microbiome of HIV-infected people. *Microbial Pathogenesis*. 2017, 106: 85-93.
11. Eberhardt K. A., Sarfo F.S., Dompok A. Helicobacter pylori coinfection is associated with decreased markers of immune activation in ART-naive HIV-positive and in HIV-negative individuals in Ghana. *Clinical Infectious Diseases*. 2015, 10 (61):1615-1623.
12. Goedert. J.J. Effects of HIV, immune deficiency, and confounding on the distal gut microbiota. *EBioMedicine*. 2016, 5: 14-15.
13. Hensley-McBain T., Zevin A., Manuzak J. et al. Effects of fecal microbial transplantation on microbiome and immunity in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J. Virology*. 2016, 10 (90): 4981-4989.
14. Jenabian M., El-Far M., Vyboh K. et al. Immunosuppressive tryptophan catabolism and gut mucosal dysfunction following early HIV infection. *J. Infection Disease*. 2015, 3 (212): 355-366.
15. Kutikhin A.G., Yuzhalin A.E., Brusina E.B. Infectious agents and cancer. Germany: Springer, 2013.
16. Littman D.R., Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell*. 2010, 6 (140): 845-858.
17. Lozupone C.A., Li M., Campbell T.B. et al. Alterations in the gut microbiota associated with HIV-1 infection. *Cell Host and Microbe*. 2013, 14: 329-339.
18. Lozupone C. A., Rhodes M., Neff C. et al. HIV-induced alteration in gut microbiota: driving factors, consequences and effects of antiretroviral therapy. *Gut Microbes*. 2014, 4 (5): 562-570.
19. Ma W., Zhang L., Zeng P. et al. An analysis of human microbe-disease associations. *Briefings in Bioinformatics*. 2017, 18 (1): 85-97.
20. Manner I., Baekken M., Klave D. et al. Markers of microbial translocation predict hypertension in HIV-infected individuals. *HIV Medicine*. 2013, 6 (14): 354-361.
21. McHardy I.H., Li X., Tong M. et al. HIV infection is associated with compositional and functional shifts in the rectal mucosal microbiota. *Microbiome*. 2013, 1 (1): 26.
22. Monaco C.L., Gootenberg D.B., Zhao G. et al. Altered virome and bacterial microbiome in Human immunodeficiency virus-associated acquired immunodeficiency syndrome. *Cell Host and Microbe*. 2016, 19: 311-322.
23. Mudd J.C., Brenchley J.M. Gut mucosal barrier dysfunction, microbial dysbiosis, and their role in HIV-1 disease progression. *J. Infectious Diseases*. 2016, 214 (suppl 2): 58-66.
24. Munier A., V.de Lastours, Porcher R. et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in HIV-infected adults in France in the highly active antiretroviral therapy era. *International J. Sexually-Transmitted Diseases and AIDS*. 2014, 14 (25): 1022-1028.

25. Noguera-Julian M., Rocafornt M., Guillén Y. et al. Gut microbiota linked to sexual preference and HIV infection. *EBioMedicine*. 2016, 5:135-146.
26. Nowak P., Troseid M., Avershina E. et al. Gut microbiota diversity predicts immune status in HIV-1 infection. *AIDS*. 2015, 18 (29): 2409-2418.
27. Perez-Santiago J., Gianella S., Massanella M. et al. Gut Lactobacillales are associated with higher CD4 and less microbial translocation during HIV infection. *AIDS*. 2013, 12 (27): 1921-1931.
28. Preziosi M.J., Kandel S.M., Guiney D.G. et al. Microbiological analysis of nontyphoidal *Salmonella* strains causing distinct syndromes of bacteremia or enteritidis in HIV/AIDS patients in San Diego, California. *J. Clinical Microbiology*. 2012, 11 (50): 3598-3603.
29. Sandler N.G., Douek D.C. Microbial translocation in HIV infection: causes, consequences and treatment opportunities. *Nature Reviews Microbiology*. 2012, 9 (10): 655-666.
30. Sinha A., Ma Y., Scherzer R. et al. Association of gut microbiota dependent metabolites and atherosclerosis in HIV. *J. American College of Cardiology*. 2016, 67 (13): 2240.
31. Stiksrud S., Nowak P., Nwosu F.C. et al. Reduced levels of D-dimer and changes in gut microbiota composition after probiotic intervention in HIV-infected individuals on stable ART. *J. Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2015, 4 (70): 329-337.
32. Yang L., Poles M., Fisch G.S. et al. HIV-induced immunosuppression is associated with colonization of the proximal gut by environmental bacteria. *AIDS*. 2016, 1 (30): 19-29.
33. Yu G., Fadrosch D., Ma B. et al. Anal microbiota profiles in HIV-positive and HIV-negative MSM. *AIDS*. 2014, 5 (28): 753-760.
34. Zilberman-Schapira G., Zmora N., Itav N. S. et al. The gut microbiome in human immunodeficiency virus infection. *BMC Medicine*. 2016, 1 (14): 83.

Поступила 15.10.17

Контактная информация: Захарова Юлия Викторовна, к.м.н.,
650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22 А, р. т. (3842) 73-28-71

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

А.М.Земсков¹, В.М.Земсков², В.А.Земскова¹, Р.И.Сепиашвили³, В.И.Золоедов¹

ИНФЕКЦИЯ И ИММУНИТЕТ У БОЛЬНЫХ ИЗ ГРУПП РИСКА

¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко; ²Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва; ³Российский университет дружбы народов, Москва

Основанные на данных литературы и собственных исследований проанализированы особенности инфекционной заболеваемости, иммунных расстройств, принципов их направленной коррекции у больных из групп риска: беременных, родильниц, детей, родившихся при физиологической и патологической беременности, пожилых лиц.

Журн. микробиол., 2018, № 2, С. 109—119

Ключевые слова: инфекционные заболевания у беременных, детей и пожилых, иммунные расстройства, иммунодефициты, иммунокоррекция

A.M.Zemskov¹, V.M.Zemskov², V.A.Zemskova¹, R.I.Sepiashvili³, V.I.Zolodov¹

INFECTION AND IMMUNITY IN PATIENTS WITH RISK GROUPS

¹Burdenko Voronezh State Medical University; ²Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow; ³People's Friendship University, Moscow, Russia

Based on the data of the literature and their own studies, the features of infectious morbidity, immune disorders, the principles of their directed correction in patients at risk: pregnant women,