

Ю.В.Захарова<sup>1</sup>, Л.А.Леванова<sup>1</sup>, В.И.Иванов<sup>2</sup>, А.С.Быков<sup>3</sup>, С.С.Афанасьев<sup>4</sup>, М.С.Афанасьев<sup>3</sup>,  
А.В.Караулов<sup>3</sup>

## ЭНТЕРОБАКТЕРИИ В КИШЕЧНОМ МИКРОБИОЦЕНОЗЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Кемеровский государственный медицинский университет, <sup>2</sup>Кемеровский государственный университет, <sup>3</sup>Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, <sup>4</sup>Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского

*Цель.* Оценка видового состава, факторов вирулентности и характера взаимодействия энтеробактерий с кишечными микросимбионтами у детей с ВИЧ-инфекцией. *Материалы и методы.* Изучен состав кишечного микробиоценоза 89 ВИЧ-инфицированных детей (основная группа) и 74 детей без ВИЧ-статуса (группа сравнения). Выделены и идентифицированы до вида 273 штамма энтеробактерий. Изучены частота и уровень экспрессии факторов адгезии, инвазии, токсинообразования и антагонизма. *Результаты.* У ВИЧ-позитивных детей частота колонизации слизистой кишечника *E.coli lac*- была в 5 раз выше, *E.coli hly+* в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения. Количественный уровень условно патогенных энтеробактерий нарастает при усугублении микроэкологических нарушений; 98% энтеробактерий формирует многокомпонентные ассоциации. Из них 86,8% проявляет нейтраллизм по отношению к другим симбионтам. Частота и уровень продукции факторов адгезии, инвазии и токсинообразования в сравниваемых группах не отличались. *Заключение.* У ВИЧ-инфицированных детей формируется энтеробактериальный тип микробиоценоза. Биологические свойства энтеробактерий не зависят от наличия у детей ВИЧ-статуса.

Журн. микробиол., 2019, № 5, С. 40—46

Ключевые слова: энтеробактерии, ВИЧ-инфекция, микробиоценоз, свойства, ассоциации

*Yu.V.Zakharova<sup>1</sup>, L.A.Levanova<sup>1</sup>, V.I.Ivanov<sup>2</sup>, A.C.Bykov<sup>3</sup>, S.S.Afanasyev<sup>4</sup>, M.S.Afanasyev<sup>3</sup>, A.V.Karaulov<sup>3</sup>*

## ENTEROBACTERIA IN THE INTESTINAL MICROBIOCENOSIS OF HIV-INFECTED CHILDREN

<sup>1</sup>Kemerovo State Medical University, <sup>2</sup>Kemerovo State University, <sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, <sup>4</sup>Gabrichesky Moscow State Institute for Epidemiology and Microbiology, Russia

*Aim.* The purpose was to assess the species composition, virulence factors and the nature of the interaction of *Enterobacteria* with intestinal microsymbionts in HIV-positive children. *Material and methods.* The composition of intestinal microbiocenosis of 89 HIV-infected children (main group) and 74 children without HIV status (comparison group) was studied. 273 strains of *Enterobacteria* were isolated and identified to the species. The frequency and level of expression of adhesion, invasion, toxin formation and antagonism factors were studied. *Results.* In HIV-positive children colonization rate of intestinal mucosa *E. coli lac* — was 5 times higher, *E. coli hly+* 1.5 times higher than in the comparison group. The quantitative level of opportunistic enterobacteria increases with the aggravation of microecological disorders, 98% of enterobacteria forms a many-to-many association. Of these, 86.8% are neutral towards other symbionts. The frequency and level of production of adhesion, invasion and toxin formation factors did not differ in the compared groups. *Conclusion.* In HIV-infected children is formed enterobacteriales type microbiota. Biological properties of enterobacteria did not depend on the presence of HIV status in children.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2019, No. 5, P. 40—46

Key words: enterobacteria, HIV infection, microbiocenosis, properties, associations

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы все больше внимания уделяется кишечной микрофлоре ВИЧ-инфицированных пациентов. Связано это с тем, что ВИЧ-ассоциированные изменения кишечного микробиоценоза оказывают влияние на характер течения инфекции и прогрессирование заболевания [1, 2, 3]. Установлено, что *E.coli* индуцирует увеличение репликации ВИЧ [7], также у энтеробактерий повышается активность генов, ответственных за синтез липополисахарида (ЛПС) клеточной стенки [4]. Данный полимер, вследствие повышенной проницаемости кишечной стенки, попадает в кровоток и обуславливает хроническую иммунную активацию, что коррелирует со снижением уровня Т-лимфоцитов, развитием гипертонии [4, 8], ростом смертности пациентов [5, 6, 10]. В связи с этим, у пациентов с ВИЧ-статусом уровень ЛПС в кровотоке используется как показатель системной микробной транслокации. Увеличение соотношения представителей типа *Proteobacteria* к представителям рода *Bacteroides* используют как маркер прогрессирования ВИЧ-инфекции [5]. Данные о роли кишечных микросимбионтов в прогрессировании процесса, полученные на когортах взрослых пациентов, не дают представления о биологических свойствах кишечных микроорганизмов и их взаимодействии друг с другом. Это не позволяет оценить механизмы развития микрoэкологических нарушений и транслокации бактерий в кровеносное русло у ВИЧ-инфицированных пациентов с позиций ассоциативного бактериального симбиоза. Вовлечение в эпидемический процесс ВИЧ-инфекции детей, необходимость увеличения качества и продолжительности жизни предопределяет необходимость оценки у них состояния кишечного микробиоценоза, прежде всего состава и частоты колонизации представителями семейства *Enterobacteriaceae*. Актуальность исследования обусловлена также тем, что практически отсутствуют данные о вирулентных свойствах энтеробактерий, что затрудняет процесс коррекции микрoэкологических нарушений кишечника у данной категории пациентов [9]. Цель исследования — оценка видового состава, факторов вирулентности и характера взаимодействия энтеробактерий с кишечными микросимбионтами у детей с ВИЧ-инфекцией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследован качественный и количественный состав кишечного микробиоценоза 89 ВИЧ-инфицированных детей (основная группа) и 74 детей без ВИЧ-статуса (группа сравнения). Средний возраст детей основной группы составил  $24 \pm 2$  месяца, из них 49 (55%) лиц мужского и 40 (45%) лиц женского пола. Средний возраст детей группы сравнения был  $26 \pm 4$  месяца, из них лиц мужского пола — 39 (53%), женского — 35 (47%) человек. Сравнимые группы имели сходный социальный статус и пищевой характер. Исследование вели в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования» (1975 г. с поправками от 2013 г). Оценку состояния кишечного микробиоценоза проводили согласно ОСТ «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (2003 г).

Выделены и идентифицированы до вида 273 штамма энтеробактерий, из них 150 — индигенных представителей кишечного микробиоценоза и 123 условно патогенных. Выделение энтеробактерий проводили с помощью количественного бактериологического метода на среде Эндо (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск). Идентификацию осуществляли на основании комплекса фенотипических свойств:

морфологических, тинкториальных, культуральных, биохимических. Способность утилизировать различные субстраты изучали с использованием коммерческих тест-систем ENTEROtest 24 (Lachema diagnostica s.r.o, Чехия), ПБДЭ (НПО «Диагностические системы», Россия) и СИБ для энтеробактерий набор № 2 (НПО «Микроген», Россия). У энтеробактерий изучены следующие факторы вирулентности: факторы адгезии (специфические и гидрофобность), колонизации, продукция ДНКазы, липазы, цитотоксина (гемолизина).

Изучение показателей специфической адгезии проводили по В.И. Брилису (1986). Исследование способности энтеробактерий продуцировать липазу и ДНКазу определяли на Tributyrin Agar Base (HIMEDIA, Индия) и DNA Base Agar (HIMEDIA, Индия) соответственно. Определение гемолитической активности микроорганизмов проводили на МПА с добавлением 5% взвеси эритроцитов человека.

Для статистического анализа использован программно-методический комплекс анализа данных IBM SPSS Statistics / PS IMAGO. Описательная статистика представлена относительными данными, выраженными в % и средними значениями признаков, выраженными в виде медианы с 25 и 75 перцентилями Me (LQ; UQ). Статистическая обработка информации строилась с учетом характера распределения данных, которое определяли с помощью построения гистограмм. Так как закон распределения исследуемых числовых показателей отличался от нормального, достоверность различий в парных независимых совокупностях определяли с помощью непараметрических критериев оценки достоверности (критерия U — Манна-Уитни, критерия  $\chi^2$ ). Для анализа связей между количественным уровнем энтеробактерий и степенью микробиологических нарушений кишечника применяли коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота обнаружения типичной кишечной палочки в кишечном микробиоценозе у детей сравниваемых групп не отличалась и составила 81% у ВИЧ-положительных пациентов и 97,3% у ВИЧ-негативных детей ( $\chi^2=0,2$ ,  $df=1$ ,  $p=0,65$ ). Хотя у детей с ВИЧ-статусом регистрировали более высокий количественный уровень *E.coli lac+*, чем у здоровых детей — 8 (6; 8) lg КОЕ/г против 7 (6; 8) lg КОЕ/г, тем не менее полученная разница была статистически не значима ( $U=1,22$ ;  $p=0,22$ ). Однако, у ВИЧ-инфицированных детей регистрировали высокую частоту колонизации слизистой кишечника другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*. В 20,2% случаев в кишечном микросимбиозе ВИЧ-положительных детей обнаруживали кишечные палочки со слабыми ферментативными свойствами, в 30,3% случаев гемолизин-продуцирующие эшерихии. У ВИЧ-негативных детей *E.coli lac-* колонизировали слизистую в 4,1% случаев ( $\chi^2=148$ ,  $df=1$ ,  $p=0,001$ ), *E.coli hly+* в 22,9% ( $\chi^2=0,7$ ,  $df=1$ ,  $p=0,8$ ). Количественные уровни кишечных палочек с измененными свойствами в основной группе составили 8 (6; 8) lg КОЕ/г и 7 (6; 8) lg КОЕ/г соответственно, а у ВИЧ-негативных детей количественные уровни были на один lg ниже и составили 7 (6; 7) lg КОЕ/г и 6 (5; 7) lg КОЕ/г соответственно ( $U=2,21$ ;  $p=0,03$ ). У 33,7% детей с ВИЧ-инфекцией в кишечнике вегетировали микроорганизмы рода *Klebsiella* со средней геометрической концентрацией 8 (7; 9) lg КОЕ/г. Однако, практически такие же показатели регистрировали и в группе сравнения. Частота колонизации клебсиеллами слизистой у них составила 37,8%, а средняя геометрическая концентрация — 8 (7; 8) lg КОЕ/г ( $U=0,16$ ;  $p=0,88$ ). В 90% случаев клебсиеллы у ВИЧ-инфицированных были представлены *K. pneumoniae* подвид *pneumoniae*, в 6,7% случаев *K. oxytoca* и в 3,3% случаев — *K. pneumoniae* подвид *ozaenae*. У детей группы сравне-

ния преобладающим видом также была *K. pneumoniae* подвид *pneumoniae* (71,4%), но доля *K. ozaenae* достигала 25%. В сравниваемых группах отмечали различия в плотности колонизации кишечника *K. pneumoniae* подвид *pneumoniae*. Количественный уровень *K. pneumoniae* подвид *pneumoniae* у детей с ВИЧ-статусом был в 10 раз выше, чем у ВИЧ-негативных детей — 9 (8; 10) lg КОЕ/г, против 8 (7; 8) lg КОЕ/г. Таким образом, полученные данные выявили отсутствие статистических различий по количественному содержанию типичных кишечных палочек в кишечнике детей с ВИЧ-инфекцией, но отмечается рост частоты и уровней колонизации слизистой условно патогенными энтеробактериями.

Кишечный микробиоценоз представляет собой систему, которая способна к саморегуляции путем изменения количественного содержания и активности индигенных бактерий, а также снижения уровня условно патогенных микросимбионтов. Для оценки способности микроэкологической системы кишечника при ВИЧ-инфекции к саморегуляции исследовали изменения титров энтеробактерий, в зависимости от степени микроэкологических нарушений. С увеличением глубины дисбактериоза в сравниваемых группах происходит разнонаправленное изменение содержания данных кишечных микросимбионтов. У ВИЧ-инфицированных детей средняя геометрическая концентрация типичных эшерихий падает с 8 (7; 9) lg КОЕ/г при I степени до 6 (4; 8) lg КОЕ/г при III степени микроэкологических нарушений ( $r = -0,21$ ;  $p=0,04$ ). У ВИЧ-негативных детей имеется тенденция к сохранению количественных уровней кишечных палочек, так как титры при I и III степени микроэкологических нарушений были сходными и составили 7 (6; 8) lg КОЕ/г ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,06$ ). Установлено, что с увеличением степени микроэкологических нарушений независимо от ВИЧ-статуса имеется однонаправленная тенденция в отношении клебсиелл — их количественный уровень растет. При ВИЧ-инфекции содержание клебсиелл в кишечном содержимом при I степени дисбактериоза составило 6 (6; 7) lg КОЕ/г, при III увеличилось до 8 (7; 8) lg КОЕ/г ( $r = 0,25$ ,  $p=0,01$ ). У детей группы сравнения — 4 (4; 5) lg и 8 (8; 9) lg КОЕ/г соответственно, корреляционная связь между уровнем клебсиелл и степенью микроэкологических нарушений была статистически значима ( $r = 0,45$ ,  $p=0,0001$ ).

В кишечном микробиоценозе ВИЧ-инфицированных в 98,1% случае энтеробактерии формировали ассоциации с другими кишечными микросимбионтами. Ассоциации условно патогенных микросимбионтов у детей сравниваемых групп регистрировали при II и III степенях микроэкологических нарушений. Распространенность ассоциативных сожительств бактерий в группе детей с ВИЧ-статусом составила 91,6 на 100 ВИЧ-инфицированных детей [95% ДИ 86,5-92,2], в группе сравнения показатель был ниже — 82,4 на 100 здоровых детей [95% ДИ 80,2-84,4] ( $\chi^2=0,81$ ,  $df=1$ ,  $p=0,77$ ).

У ВИЧ-инфицированных детей регистрировали высокую распространенность трехкомпонентных микробных ассоциаций — 44,6 на 100 ВИЧ-инфицированных детей [95 % ДИ 43,2-45,3]. Обращает на себя внимание, что у детей с ВИЧ-статусом регистрировали десять разновидностей трехкомпонентных микробных ассоциаций, причем в шесть из них входят представители семейства *Enterobacteriaceae*. Доминирующей была ассоциация *Enterobacteriaceae+Candida spp.+Staphylococcus spp.* (27%). Ассоциация *Staphylococcus spp.+Enterobacteriaceae+Enterobacteriaceae* занимала третье место в структуре трехкомпонентных сожительств микроорганизмов (10,8%) при ВИЧ-инфекции. У детей с ВИЧ-инфекцией также довольно часто микробные консорциумы включали четыре (22,9 на 100 ВИЧ-инфицированных детей [95% ДИ 19,2-23,1]) и пять (9,6 на 100 ВИЧ-инфицированных

[95% ДИ 8,8-10,1]) условно патогенных микросимбионтов. В состав шести из 7 разновидностей четырехкомпонентных микробных ассоциаций входили представители семейства *Enterobacteriaceae*. Чаще всего в 21% случаев у ВИЧ-инфицированных детей выделяли *Candida spp.*+*Staphylococcus spp.*+*Enterobacteriaceae*+*Enterobacteriaceae*. Только в группе ВИЧ-инфицированных детей в составе кишечного микробиоценоза были обнаружены пятикомпонентные ассоциации УПМ трех разновидностей. По 37,5% приходилось на ассоциацию *Candida*+*Enterobacteriaceae*+*Staphylococcus spp.*+*S. aureus*+*Enterococcus Hly+* и на *Enterobacteriaceae*+ *Enterobacteriaceae*+*Staphylococcus spp.*+*S.aureus*+*Enterococcus Hly+*. Третья разновидность пятикомпонентной ассоциации у ВИЧ-инфицированных детей включала *Candida*+*Enterobacteriaceae*+*Staphylococcus spp.*+*S.aureus*+*Actinomyces spp.*

В группе ВИЧ-негативных чаще обнаруживали двухкомпонентные микробные сожительства — 20,2 на 100 здоровых детей [95% ДИ 17,5-22,2]. Доминировала ассоциация *Candida*+*Staphylococcus* (40%). Распространенность трехкомпонентных ассоциативных сожительства составила 18,8 на 100 детей [95% ДИ 16,7-25,1]. Трехкомпонентные ассоциации, как и у ВИЧ-позитивных детей, были представлены 10 разновидностями микробных сожительства. Доминирующей была ассоциация *Candida spp.*+*Staphylococcus spp.*+*Enterobacteriaceae* (24,1%). Распространенность четырехкомпонентных микробных ассоциаций у детей группы сравнения практически не отличалась от ВИЧ-инфицированных и составила 18,9 на 100 здоровых детей [95% ДИ 17,4-19,1] ( $p=0,83$ ), тогда как пятикомпонентные сожительства УПМ регистрировали только у 2,7 из 100 здоровых детей [95% ДИ 1,1-2,9] ( $p=0,03$ ). Среди четырехкомпонентных ассоциаций доминировала *Candida spp.*+*Staphylococcus spp.*+*S. aureus*+*Enterobacteriaceae* (42,9%). Таким образом, у ВИЧ-инфицированных детей отмечается высокая распространенность многокомпонентных микробных ассоциаций (трехкомпонентных и пятикомпонентных). В 68% случаев в состав ассоциаций входят условно патогенные представители семейства *Enterobacteriaceae*.

Установлено, что в 86,8% случаев условно патогенные представители энтеробактерий проявляли нейтралισμό к микробам из ассоциаций. Распространенность антагонизма энтеробактерий в группе ВИЧ-инфицированных находилась на уровне 13,2 на 100 культур [95% ДИ 11,4-14,2]. В группе детей без ВИЧ-статуса данный показатель был схожим и составил 14,6 на 100 культур [95% ДИ 13,5-15,4] ( $\chi^2=0,78$ ,  $df=1$ ,  $p=0,82$ ). Чаще всего энтеробактерии-оппортунисты вступали в антагонистические отношения с кокковой флорой, таковых от ВИЧ-инфицированных детей было 11,3% штаммов, в группе сравнения 12,5%. Сами энтеробактерии испытывали антагонизм со стороны доминирующей бифидофлоры. Распространенность антагонизма бифидобактерий по отношению к *E.coli lac+* в сравниваемых группах была сходной: 60,3 на 100 культур бифидобактерий в группе ВИЧ-инфицированных [95% ДИ 54,5-70,8] и 68,1 на 100 культур в группе ВИЧ-отрицательных детей [95% ДИ 62,4-75,5] ( $\chi^2=1,6$ ,  $df=1$ ,  $p=0,7$ ). Однако у ВИЧ-позитивных детей бифидобактерии с условно патогенными энтеробактериями формировали антагонистические взаимоотношения реже. В группе с ВИЧ-статусом распространенность антагонизма бифидофлоры к энтеробактериям составила 55,2 на 100 культур [95% ДИ 45,6-56,7], у детей группы сравнения 82,9 на 100 культур [95% ДИ 78,3-85,6] ( $\chi^2=15,2$ ,  $df=1$ ,  $p=0,01$ ). Частота антагонизма бифидобактерии к представителям рода *Klebsiella* от ВИЧ-позитивных детей была в 3 раза ниже, чем у детей группы сравнения (5% против 18,4%). Это согласуется с приведенными данными о высокой частоте и уровне колонизации данными микросимбионтами кишечника у ВИЧ-инфицированных детей.

Установлено отсутствие статистически значимых отличий по адгезивной активности энтеробактерий ( $U=0,68$ ,  $p=0,49$ ). Чаще всего энтеробактерии от ВИЧ-инфицированных детей проявляли среднюю (41,5%) или низкую (35,8%) способность к адгезии, высокоадгезивных штаммов от ВИЧ-позитивных детей было только 22,6%. Индексы адгезии микроорганизмов (ИАМ) составили 3,2 (3,0; 3,81), 2,1 (1,8; 2,5), 5,4 (5,1; 5,7) соответственно. Энтеробактерии от ВИЧ-негативных детей в 52,1% случаев были отнесены к среднеадгезивным культурам. Как и в группе ВИЧ-инфицированных, у здоровых детей низкой способностью к адгезии обладали 35,4% культур энтеробактерий. Высокоадгезивными были только 12,5% штаммов. Показатели индексов адгезии микроорганизме составили 3,5 (3,2; 3,6), 2,1 (2,0; 2,4), 5,1 (4,9; 7,6) соответственно.

Кроме адгезинов, факторы вирулентности энтеробактерий были представлены гемолизинами и липазой. В группе ВИЧ-позитивных детей липазной активностью обладали 13,2% штаммов, тогда как среди штаммов, изолированных от ВИЧ-негативных детей, таковых было 14,6% ( $\chi^2=0,76$ ,  $df=1$ ,  $p=0,67$ ). Уровень экспрессии липазы сравнивали по величине зоны гидролиза трибутирата, образующейся вокруг колоний. В среднем данный показатель у штаммов от ВИЧ-инфицированных детей составил 7,7 (6,8; 8,1) мм, от детей группы сравнения 4,1 (3,6; 4,5) мм ( $U=0,26$ ;  $p=0,79$ ). Гемолитической активностью обладали 49,1% штаммов энтеробактерий от ВИЧ-позитивных детей и 35,4% от детей группы сравнения. При этом количество выделенного гемолизина в сравниваемых группах не различалось, так как величины зон гемолиза вокруг колоний составили 3,6 (2,8; 4,3) мм и 4,1 (3,5; 4,6) мм соответственно ( $U=0,31$ ,  $p=0,63$ ). Таким образом, частота и уровень экспрессии ферментов инвазии и гемолизина у энтеробактерий, изолированных от детей с ВИЧ-инфекцией, не отличается от группы сравнения.

Энтеробактерии по значимости для ВИЧ-инфицированных больных занимают особое место. Ряд исследований свидетельствует, что в кишечном микробиоценозе при ВИЧ-инфекции повышается удельный вес как индигенных энтеробактерий, так и условно патогенных [7]. Наши исследования показали, что частота и уровень колонизации слизистой типичными кишечными палочками у ВИЧ-инфицированных детей не отличались от аналогичных показателей у детей без ВИЧ-статуса. При усугублении степени микробиологических нарушений количественное содержание лактозопозитивных эшерихий у ВИЧ-позитивных детей снижается, тогда как у здоровых детей не изменяется. Полученные данные отражают разную адаптивную способность кишечного микробиоценоза в сравниваемых группах детей. *E.coli lac+* является облигатным обитателем кишечного микробиоценоза, поэтому у здоровых детей сохранение их количества направлено на поддержание общего содержания доминантной микрофлоры и предупреждение колонизации слизистой факультативными бактериями. У ВИЧ-инфицированных детей механизмы стабилизации кишечного микробиологического равновесия нарушены, поэтому наблюдается снижение титров *E.coli lac+*.

При ВИЧ-инфекции отмечается высокое содержание в кишечном микробиоценозе условно патогенных энтеробактерий — *E.coli lac-* и *E.coli hly+*, при этом частота колонизации эшерихиями со слабыми ферментативными свойствами была в 5 раз выше, чем у ВИЧ-негативных детей ( $p=0,001$ ). При увеличении глубины микробиологических нарушений, независимо от ВИЧ-статуса, количественный уровень условно патогенных энтеробактерий нарастает, особенно титры клебсиелл. Это отражает общие закономерности развития дисбиотических нарушений, которые характеризуются снижением количественного содержания индигенных и ростом числа условно

патогенных микроорганизмов, но микроэкологические сдвиги у детей с ВИЧ-статусом они более выражены. Условно патогенные энтеробактерии у них формируют многокомпонентные ассоциации. Установлено, что у ВИЧ-инфицированных детей отмечается высокая распространенность трех и пятикомпонентных микробных ассоциаций, в состав которых входят условно патогенные энтеробактерии. В ассоциациях энтеробактерии в большинстве случаев проявляют нейтралισμό и только 11% вступают в антагонизм по отношению к кокковой флоре. Аналогичные показатели были зарегистрированы в отношении энтеробактерий у детей без ВИЧ-статуса. Рост в кишечнике числа условно патогенных энтеробактерий при ВИЧ-инфекции, вероятно, обусловлен снижением частоты антагонизма доминантной бифидофлоры, так как распространенность данного признака у бифидобактерий ВИЧ-инфицированных детей была в 1,5 раза ниже, чем в группе сравнения.

Несмотря на высокую распространенность вторичных инфекций у ВИЧ-позитивных пациентов, вызванных условно патогенными энтеробактериями, различий в частоте и уровнях продукции факторов адгезии, инвазии и токсинообразования выявлено не было. Вероятнее всего, в основе транслокации микроорганизмов через слизистую лежат иные механизмы, нежели продукция факторов патогенности бактериями, например, иммунологические события, связанные со снижением уровня мукозальных Th 17, или дефекты слизистой вследствие репродукции вируса, тогда как факторы инвазии представителей семейства *Enterobacteriaceae* играют второстепенную роль.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Керимли Ф.И., Воробьева Ю.И., Козлов А.Е. и др. Микробиота кишечника при ВИЧ-инфекции. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2017, 6 (7): 10-13.
2. Пузырева Л.В., Родькина Л.А., Мордык А.В. и др. Анализ инфекций нижних дыхательных путей с исследованием микробного пейзажа материала у ВИЧ-инфицированных пациентов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018, (1): 76-84.
3. Boulougoura A., Sereti I. HIV infection and immune activation: the role of coinfections. Current Opinion in HIV and AIDS. 2016, 11(2): 191-200. doi: 10.1097/coh.0000000000000241.
4. 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. doi: 10.1016/j.coi.2015.06.004.
5. Dubourg G., Surenaud M., Lévy Y. et al. Microbiome of HIV-infected people. Microbial Pathogenesis. 2017, 106: 85-93. doi: 10.1016/j.micpath.2016.05.015.
6. Goedert J.J. Effects of HIV, immune deficiency, and confounding on the distal gut microbiota. EBioMedicine. 2016, 5: 14-15. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.01.034.
7. 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(3): 311-322. doi: 10.1016/j.chom.2016.02.011.
8. Paquin-Proulx D., Ching C., Vujkovic-Cvijin I. et al. *Bacteroides* are associated with GALT iNK T cell function and reduction of microbial translocation in HIV-1 infection. Mucosal Immunology. 2016, 10(1): 69-78. doi: 10.1038/mi.2016.34.
9. Patel A.R., Shaha N.P., Prajapatia J.B. Immunomodulatory effects of probiotics in the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection. Biomedicine and Preventive Nutrition. 2014, 4(1): 81-84. doi: 10.1016/j.bionut.2013.04.003.
10. Yilmaz C., Gokmem V. Determination of tryptophan derivatives in kynurenine pathway in fermented foods using liquid chromatography tandem mass spectrometry. Food Chemistry. 2018, 243: 420-427. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.10.004.

Поступила 04.06.19

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