



Козорез Е.И. ✉, Стома И.О.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Кишечный микробиом у ВИЧ-инфицированных пациентов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Козорез Е.И., Стома И.О. – сбор материала, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка важности содержания, утверждение рукописи для публикации.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 12.08.2024

Принята: 23.09.2024

Контакты: elena_kozorez@mail.ru

Резюме

В обзоре представлены современные данные по кишечному микробиому ВИЧ-инфицированных пациентов и его участию в прогрессировании заболевания. Показано значение нарушенного эпителиального кишечного барьера, микробной транслокации и системного воспаления при ВИЧ-инфекции. Описаны такие факторы, влияющие на микробиом, как уровень иммуносупрессии, вирусная нагрузка, пол, возраст, путь инфицирования, субтип ВИЧ, антиретровирусная терапия. Представлены основные изменения в трех наиболее доминирующих типах микробиоты: Proteobacteria, Bacteroidetes и Firmicutes.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, кишечный микробиом, микробная транслокация, системное воспаление, антиретровирусная терапия

Elena I. Kozorez ✉, Igor O. Stoma

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

The Gut Microbiome in HIV-Infected Patients

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Elena I. Kozorez, Igor O. Stoma – collection of material, editing, discussion of data, reviewing publications on the topic of the article, checking the importance of the content, approving the manuscript for publication.

Funding: study conducted without sponsorship.

Submitted: 12.08.2024

Accepted: 23.09.2024

Contacts: elena_kozorez@mail.ru

Abstract

The review presents current data on the gut microbiome of HIV-infected patients and its role in disease progression. The importance of gut barrier breach, microbial translocation and systemic inflammation in HIV infection has been shown. Described the factors affecting the gut microbiome, such as the level of immunosuppression, viral load, gender,

age, route of infection, HIV subtype and antiretroviral therapy. The main changes in the 3 most dominant types of microbiota are presented: Proteobacteria, Bacteroidetes, and Firmicutes.

Keywords: HIV-infection, gut microbiome, microbial translocation, systemic inflammation, antiretroviral therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), заражение которым приводит к развитию смертельного синдрома приобретенного иммунного дефицита, вызывает преждевременную смертность, снижает рождаемость, длится пожизненно и поздно проявляет себя, из-за чего контроль за ее распространением затруднен [1].

Несмотря на более чем тридцатилетнюю историю развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции и большое количество исследований, посвященных этому заболеванию, в том числе вопросам лечения, его патогенез все еще до конца не изучен, продолжается активный поиск новых терапевтических подходов для полной элиминации вируса и излечения от этого заболевания [2].

Согласно данным Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИД (ЮНЭЙДС), количество пациентов с ВИЧ-инфекцией в мире на сегодняшний момент составляет около 37,7 (30,2–45,1) миллиона человек. При этом смертность от болезней, связанных со СПИДом в 2020 г., составляет 680 000 (480 000 – 1 000 000) человек [3]. В то время как во всем мире число новых случаев ВИЧ-инфекции и число смертей от СПИДа сокращается, в странах Восточной Европы, к которым относится и Республика Беларусь, эти показатели продолжают расти [4].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе анализа литературных данных определить причины и механизмы прогрессии сосудистых нарушений у ВИЧ-инфицированных пациентов, факторы влияния на изменения кишечного микробиома.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ журнальных статей на русском и английском языках, изданных за последние 10 лет, в базах данных Elibrary и PubMed.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ВИЧ-инфекция ассоциирована со значительным повреждением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что приводит к структурному нарушению эпителиального барьера и кишечного гомеостаза. Сопровождающая данный процесс микробная транслокация (МТ) из просвета кишечника в системный кровоток связана с иммунной активацией, хроническим воспалением и прогрессированием ВИЧ-инфекции [5].

ВИЧ реплицируется в лимфоидной ткани кишечника на ранних стадиях инфекции, что приводит к массивному истощению эффекторных CD4⁺ Т-клеток слизистой оболочки, включая Th17 (Т-хелперы) и Th22, – клеток, играющих важную роль

в поддержании целостности кишечника. Нарушение эпителиального барьера, прогрессирующее истощение фагоцитарной функции кишечных макрофагов позволяют микробным продуктам и даже жизнеспособным бактериям проходить через собственную пластинку слизистой оболочки кишечника в системный кровоток [6, 7]. МТ способствует развитию хронической иммунной дисфункции и предсказывает прогрессирование заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов [8].

Разрушение эпителиального кишечного барьера наблюдается уже при острой ВИЧ-инфекции и характеризуется атрофией ворсинок, гиперплазией крипт, воспалением. Эти повреждения полностью не восстанавливаются даже на фоне длительной антиретровирусной терапии (АРТ). Механическое соединение клеток эпителиальной выстилки кишечной стенки обеспечивается плотными контактами, через которые осуществляется парацеллюлярный транспорт веществ из полости кишечника в кровоток. ВИЧ-ассоциированные эпителиальные повреждения кишечника предшествуют иммунной дисфункции слизистой оболочки. Для диагностики повышенной проницаемости кишечника используются такие маркеры, как интестинальный белок, связывающий жирные кислоты (intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP), окклюдин, зонулин и др. I-FABP экспрессируется исключительно в тонкой кишке и высвобождается из клеток после повреждения тканей. Маркер проницаемого кишечного эпителиального барьера I-FABP является предиктором смертности у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ [9]. На фоне длительно вирусологически эффективной АРТ значительно снижается иммунная активация, но уровни I-FABP плазмы по-прежнему остаются высокими [10].

Кишечный микробиом является важным медиатором иммунного гомеостаза. Взаимодействие микробиоты человека и иммунной системы определяет так называемую ось «микробиом – иммунитет», она связана с рядом заболеваний, включая ВИЧ-инфекцию. Нарушение слизистой оболочки кишечника приводит к дисбиозу, который впоследствии играет критическую роль в поддержании нарушения гомеостаза кишечника, хронической иммунной активации и системном воспалении (концепция «Улица с 2-сторонним движением»). Изменение кишечной микробиоты может происходить на протяжении всего периода болезни, включая острую ВИЧ-инфекцию, асимптомную или манифестную стадии, на фоне АРТ или без нее [5, 11]. Барьерная функция кишечного эпителия при ВИЧ-инфекции усугубляется за счет уменьшения разнообразия фекальной микробиоты. Комменсальные бактерии способствуют поддержанию барьерной функции кишечного эпителия. Во-первых, они предотвращают колонизацию слизистой оболочки патогенными микроорганизмами, конкурируя занимая поверхность эпителиальной выстилки и высвобождая антимикробные соединения. Во-вторых, бактерии кишечной микробиоты участвуют в регуляции переваривания и абсорбции питательных веществ, служащих источником энергии для эпителиальных клеток. При анализе взаимосвязи такого маркера целостности кишечного барьера, как окклюдин (более высокие уровни соответствуют большей потере его из кишечного барьера), и микробного разнообразия кишечника было выявлено, что более низкое микробное разнообразие нижних отделов кишечника ассоциировано с более высокими уровнями окклюдина и липополисахарида (ЛПС) в плазме у ВИЧ-позитивных, но не у людей без ВИЧ [12].

Нарушения микробиоценоза кишечника типичны для пациентов с ВИЧ-инфекцией независимо от наличия оппортунистических инфекций. Постоянная активация

иммунной системы может привести к неспособности организма правильно регулировать микробиом. Дисбиотические нарушения различных биотопов могут оказывать негативную роль на течение заболевания, вызывать дополнительную активацию иммунологической защиты организма и поддерживать воспалительный цикл [13]. Бактерии и грибы являются двумя наиболее многочисленными популяциями микробиома кишечника. Циркулирующие ЛПС и (1→3)-β-D-глюкан (βDG), основные компоненты бактериальных и грибковых клеточных стенок, измеряются как маркеры МТ. В то время как ЛПС является основной причиной непрерывной активации CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции, βDG становится важным источником активации моноцитов и НК-клеток, что способствует иммунной дисфункции [5, 14].

Системная хроническая иммунная дисфункция и истощение CD4+ Т-клеток характеризуют прогрессирование ВИЧ-инфекции в сторону СПИДа [15]. В настоящее время АРТ увеличила продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, но хроническое воспаление и изменения кишечного микробиома у пациентов сохраняются [11, 16]. При этом ВИЧ-инфицированные люди по-прежнему сталкиваются с сокращением ожидаемой продолжительности жизни, несмотря на подавление вирусной нагрузки (ВН) и восстановление иммунитета. Хронический характер ВИЧ привел к новым проблемам, связанным с длительной вирусной инфекцией, АРТ, иммунной дисрегуляцией и дисбиозом микробиоты, таким как сердечно-сосудистые, хронические заболевания печени и почек, рак, не связанный с ВИЧ, остеопороз и др. [17].

ВИЧ-инфекция связана со снижением микробного разнообразия и сдвигами в составе кишечного микробиома, в том числе с увеличением патогенных и снижением полезных микроорганизмов. На сегодняшний день проведено множество исследований микробиоты, сравнивающих ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-неинфицированных лиц, выявивших сниженное разнообразие кишечной микробиоты, которое не восстанавливается при АРТ [18, 19]. Однако проведены они на группах небольшого объема, включающих в основном мужчин, имеющих секс с другими мужчинами (МСМ) [20].

Единого мнения о различиях в альфа- и бета-разнообразии кишечного микробиома у ВИЧ-инфицированных пациентов нет. Противоречия в результатах исследования могут быть связаны с факторами, которые не всегда учитываются, такими как генетический фон, пищевые привычки, АРТ, клинические различия среди ВИЧ-инфицированных, субтип ВИЧ и т. д. [20].

Изменения в составе бактериального сообщества, как правило, наблюдаются в трех наиболее доминирующих типах, обнаруживаемых в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта взрослых: Proteobacteria, Bacteroidetes и Firmicutes. В целом дисбиоз характеризуется более высоким содержанием комменсальных грамотрицательных бактерий, включая многие бактериальные виды с зарегистрированным патогенным потенциалом (патобионты) в сочетании со снижением численности как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, в том числе обладающих иммунорегуляторными свойствами [5, 21]. Более высокое содержание таких патобионтов, как Fusobacteria, Enterobacteriaceae, Prevotella, Proteobacteria spp., и более низкое Bacteroides, Ruminococcus, Lactobacillus, Bifidobacterium spp. уникально для ВИЧ-инфекции [22].

Увеличение у ВИЧ-инфицированных в составе кишечного микробиома представителей типа Proteobacteria, включающего не только патогенные бактерии (например, сальмонеллы, иерсинии, эшерихии), но и патобионты (например, Acinetobacter)

наблюдается у пациентов, получающих и не получающих АРТ [23, 24]. Напротив, для типа Firmicutes, включающего довольно разнообразную группу грамположительных видов (стафилококки, стрептококки, лактобациллы, клостридии), в том числе с иммунорегуляторными свойствами, при ВИЧ-инфекции типично снижение численности представителей [25, 26]. Ряд родов, принадлежащих к Firmicutes phylum (например, Lachnospira, Oribacterium), снижены только на фоне АРТ, что свидетельствует о прямом влиянии антиретровирусных препаратов на микробиоту кишечника [27].

Представители в составе Firmicutes так же, как и представители Bacteroides spp., продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), такие как бутират и нейротрансмиттер триптофан, в качестве конечных продуктов кишечного микробного брожения. КЦЖК являются важными метаболитами, способными инициировать выработку иммунных медиаторов, таких как ключевые цитокины, для восстановления и поддержания целостности эпителия. КЦЖК являются важным связующим звеном между микробиотой и иммунной системой [11]. Бутират также служит важным источником энергии для эпителиальных клеток и поддерживает среду с низким содержанием кислорода, благоприятную для облигатных анаэробов [28, 29]. Следует отметить, что ряд представителей родов, продуцирующих бутират (например, Roseburia, Faecalibacterium, Coprococcus, Eubacterium), снижены как без АРТ, так и на фоне АРТ [26, 27]. При этом многочисленные роды, содержащие бутират-продуцирующие бактерии, обратно ассоциированы с микробной транслокацией и иммунной активацией [30].

Один из наиболее устойчивых дисбиотических профилей ВИЧ-инфицированных – снижение численности Bacteroides spp., которое во многих исследованиях сопровождается внутри типа увеличением представителей рода Prevotella spp., независимо от АРТ. Значительное нарушение численности Bacteroidetes и Proteobacteria phyla с несбалансированным соотношением Prevotella/Bacteroides и увеличением Enterobacteriaceae типично для ВИЧ-инфицированных, не получающих АРТ [11].

В фекальной микробиоте ВИЧ-инфицированных наблюдается дисбаланс между аэробной и анаэробной флорой как следствие нарушения работы кишечника, благодаря продукции кислорода. У пациентов с ВИЧ диагностируется значительно большее количество аэротолерантных представителей семейств Enterobacteriaceae и Enterococcaceae по сравнению с контрольной группой. Количество представителей Ruminococcaceae, таких как Faecalibacterium prausnitzii, облигатно-анаэробных, было критически снижено в группе ВИЧ-инфицированных. Бактерии, положительно ассоциированные с маркерами воспаления, толерантны к кислороду, отрицательно ассоциированные – строго анаэробны [19].

Факторы, влияющие на кишечный микробиом у ВИЧ-позитивных

Несколько исследований свидетельствуют, что количество CD4+ Т-клеток является наиболее важным фактором, определяющим структуру бактериального сообщества при ВИЧ-инфекции. При сравнении пациентов с CD4+ Т-клеток более 200 клеток/мкл и CD4+ Т-клеток менее 200 клеток/мкл последние имели более низкий статус питания и более высокие уровни провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , IP-10 и IL-1 α . Альфа-разнообразие кишечной микробиоты значительно различалось между двумя группами, а уровень Ruminococcaceae был заметно снижен у пациентов с более низким уровнем CD4+ Т-клеток. Корреляционный анализ показал, что количество CD4+ Т-клеток было отрицательно связано с уровнями TNF- α и IL-1 α

и положительно с обилием численности Ruminococceae. Корреляционной связи с уровнем ВН выявлено не было [31].

У пациентов, получающих АРТ, после восстановления CD4+ Т-клеток альфа-разнообразие восстанавливалось, но межгрупповые различия по бактериальному составу оставались неизменными между ВИЧ-инфицированными пациентами и ВИЧ-неинфицированной контрольной группой сравнения. Пациенты с ВИЧ имели более высокую численность представителей классов Negativicutes, Bacilli и Coriobacteria, а также снижение численности класса Clostridia. Данные изменения микробиоты положительно коррелировали с провоспалительными цитокинами [32]. Пациенты, иммунологически ответившие (CD4+ Т-клеток более 350 клеток/мкл) на АРТ, отличались увеличением численности в кишечном микробиоме *Faecalibacterium prausnitzii*, *Subdoligranulum* spp. и *C. Comes* [16]. В похожем исследовании, сравнивавшем пациентов иммунологически ответивших (уровень CD4+ Т-клеток более 500 клеток/мкл) и не ответивших (уровень CD4+ Т-клеток менее 200 клеток/мкл) на АРТ, секвенирование метагенома показало, что у пациентов с иммунологическим ответом уровень Ruminococceae и *Alistipes* положительно коррелировал с текущим количеством CD4+ Т-клеток. Маркеры воспаления и транслокации положительно коррелировали с численностью родов Ruminococcus и *Fusobacterium*, но отрицательно коррелировали с родом *Faecalibacterium*. Численность представителей *Escherichia/Shigella* и *Blautia* была значительно выше в группе с иммунологическим ответом и отрицательно коррелировала с уровнем CD4+ Т-клеток [33].

Кроме влияния уровня CD4+ Т-клеток на структуру кишечного микробиома, у ВИЧ-инфицированных установлены корреляционные связи с маркерами МТ, кишечного повреждения, системного воспаления [5–7, 15, 27, 31]. При анализе взаимосвязи бактериального микробиома и маркеров воспаления выявлено, что численность представителей рода *Fusobacterium* и класса Gammaproteobacteria имела положительную корреляцию с TNF- α , тогда как численность семейств Ruminococceae, Bacteroidaceae отрицательно коррелировала с TNF- α . Кроме того, численность рода *Agathobacter* положительно коррелировала с содержанием IL-2 и IL-8, численность рода *Prevotella* отрицательно коррелировала с содержанием IL-8. Исследование показало, что роды *Fusobacterium* и *Escherichia/Shigella* широко распространены в группе ВИЧ-позитивных. Основными родами в группе пациентов с высоким уровнем CD4+ Т-клеток более 350/мм³ были *Bacteroides* (23,3%), *Prevotella* (21,9%), *Fusobacterium* (10,5%), *Lachnospira* (4,5%) и *Lachnospiraceae* (2,8%) [34].

При оценке взаимодействия микробиома, бактериома и маркеров воспаления у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне АРТ обнаружена положительная корреляция между видами *Candida* и уровнями провоспалительных цитокинов (sTNF-R2, IL-17, IL-22), количеством CD8+ Т-клеток. При сравнении микробиома ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов у ВИЧ-положительных выявлен более разнообразный микробиом и увеличение численности представителей *Debaryomyces hansenii*, *Candida albicans* и *Candida parapsilosis*. Виды *Candida* и *Pichia* коррелировали с несколькими родами бактерий, включая род *Faecalibacterium* [35].

Потенциальная роль кишечного микробиома как предиктора контроля ВИЧ в отсутствие АРТ неизвестна. При исследовании кишечного микробиома элитных контроллеров, пациентов с длительно неопределяемой ВН без антиретровирусного лечения, было выявлено преобладание представителей *Acidaminococcus*, *Clostridium*

methylpentosum, *Barnesiella*, *Eubacterium coprostanoligenes* и *Lachnospiraceae* UCG-004, у неконтроллеров – высокий уровень семейства *Atopobiaceae* и родов *Libanicoccus* и *Lachnospiraceae* NK3A20, но статистически значимых различий не было. Возможно, выделенные бактерии вносят вклад в отсутствие длительной прогрессии ВИЧ [20].

Исследование влияния вирусной нагрузки ВИЧ на кишечный микробиом у МСМ выявило вариации микробного состава в зависимости от уровня ВН. У пациентов с низким уровнем вирусной нагрузки (ПНК ВИЧ менее 200 копий/мл) было отмечено снижение численности представителей *Brachyspira*, *Campylobacter* и *Parasutterella*. У участников с неопределяемой вирусной нагрузкой (ПНК ВИЧ менее 20 копий/мл) наблюдалось снижение численности представителей *Barnesiella*, *Helicobacter* и *Brachyspira* по отношению к ВИЧ-отрицательным [36]. Также в условиях вирусной супрессии выявлено увеличение численности бактерий рода *Ruminococcus* и *Succinivibrio* и уменьшение рода *Intestinibacter* [11]. У пациентов с длительной неопределяемой ВН после прерывания АРТ определялось более высокое соотношение представителей *Bacteroidales/Clostridiales*. Кишечный микробиом вирусологических контроллеров был обогащен провоспалительными бактериями и обеднен бактериями, продуцирующими бутират, и метаногенными археями. Высокое исходное соотношение *Bacteroidales/Clostridiales* обратно коррелировало с размером резервуара ВИЧ. Альфа- и бета-разнообразие у контроллеров было численно меньше [37].

Есть изменения в кишечном микробиоме и в зависимости от пути инфицирования ВИЧ. Бета-разнообразие кишечного микробиома отличается у пациентов с гетеросексуальными и гомосексуальными контактами. Бактериальные сообщества *Bacteroidaceae*, *Bacteroides*, *Alistipes*, *Holdemania*, *Lactobacillales*, *Subdoligranulum*, *Clostridium methylpentosum*, *Clostridium methylpentosum*, *Eisenbergiella* и *Odoribacter* преобладали у пациентов, инфицированных через гетеросексуальные контакты. У потребителей инъекционных наркотических препаратов различий в микробиоме выявлено не было. Представители *Aeromonadales*, *Succinivibrionaceae*, *Prevotella*, *Succinivibrio*, *Megasphaera*, *Allisonella*, *Libanicoccus* и *Mitsuokella* преобладали у МСМ [20]. Статус МСМ является важным фактором, влияющим на кишечный микробиом более значительно, чем ВИЧ-статус. Для МСМ характерны изменения альфа-разнообразия в кишечном микробиоме независимо от ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-положительных МСМ обнаружены снижение численности представителей родов *Bacteroides caccae*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides uniformis* и увеличение численности рода *Prevotella stercora* [38].

В метаанализе 2020 г. выявлено, что не только ВИЧ-статус, но и пол, и тип сексуальных контактов влияли на альфа-разнообразие. ВИЧ-статус был связан со снижением показателей альфа-разнообразия. Однако при стратифицированном анализе ВИЧ-статус был связан со снижением альфа-разнообразия только у женщин и мужчин, имеющих половые контакты с женщинами (МСЖ), но не у МСМ. В анализах, ограниченных женщинами и МСЖ, женщины демонстрировали повышенное альфа-разнообразие по сравнению с МСЖ [39].

При сравнении кишечного микробиома перинатально ВИЧ-инфицированных детей с ВИЧ-неинфицированными детьми было более высокое альфа-разнообразие кишечного микробиома. Было выделено 2 группы детей с высокой и низкой численностью представителей *Akkermansia muciniphila*. Группа с большей численностью

A. muciniphila имела достоверно более высокие маркеры воспаления (ИЛ-6), активации эндотелия (ICAM-1, VCAM-1, E-sel) и микробной транслокации (sCD14) [40].

В другом исследовании у детей, инфицированных ВИЧ вертикальным путем, отмечалось низкое альфа-разнообразие и более высокое бета-разнообразие кишечного микробиома по сравнению с ВИЧ-неинфицированными детьми. Никакой связи между разнообразием микробиома и количеством CD4+ Т-клеток, ВН ВИЧ у детей не наблюдалось. Обнаружена повышенная численность представителей *Corynebacterium*, *Fingoldia* и *Anaerococcus* у ВИЧ-инфицированных участников. Длительное АРТ-лечение (≥ 10 лет) было значительно связано с увеличением альфа-разнообразия [41].

В горте ВИЧ-экспонированных детей те, которые инфицируются ВИЧ, демонстрируют другой фекальный микробиом и более высокие уровни маркеров системного воспаления по сравнению с неинфицированными, несмотря на сопоставимые уровни маркеров проницаемости кишечника, МТ и микробиома плазмы. Возможно, в условиях перинатальной ВИЧ-инфекции постоянная иммунная активация не связана с изменениями в кишечнике. У детей не выявлены различия в альфа-разнообразии, но выявлены в бета-разнообразии кишечного микробиома. В группе ВИЧ-инфицированных детей отмечена повышенная численность представителей *Blautia* spp., *Anaerostipes* spp., *Lachnoclostridium* spp., *Alphaproteobacteria*, *R. Torques* Group, *Ruminococcaceae* UBA1819 и *Agatobacter* spp., в группе ВИЧ-неинфицированных – *Tannerellaceae*, *Dialist* spp., *A. shahii*, *Ruminococcaceae* UCG003, *Lachnospira* spp. и *A. obesi* [42].

Есть особенности у ВИЧ-инфицированных лиц старшего возраста. При сравнении кишечного микробиома ВИЧ-инфицированных в возрасте 50–75 лет на фоне вирусологически эффективной АРТ с контрольной группой ВИЧ-неинфицированных того же возраста выявлены отчетливые изменения в микробных сообществах. Микробиомы пожилых ВИЧ-инфицированных пациентов характеризовались повышенной численностью представителей *Enterobacter*, *Paraprevotella* и *Howardella* и снижением численности *Eggerthella*, *Alistipes*, *Barnesiella* и *Rosenburia*. Численность некоторых бактерий с воспалительным потенциалом (например, *Escherichia*) увеличивалась с возрастом среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), но не в контрольной группе. Содержание некоторых родов, включая *Escherichia* и *Bifidobacterium*, было положительно ассоциировано с маркерами воспаления среди ЛЖВ, но не среди пациентов контрольной группы [43]. В исследовании, проведенном в Мексике, при сравнении ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте старше 50 лет с ВИЧ-неинфицированными в возрасте старше 65 лет, выявлено значительное увеличение представителей типа *Proteobacteria* и истощение *Firmicutes* в группе ВИЧ-позитивных, а также повышенный уровень фекального пропионата и сниженный уровень бутирата и ацетата [44]. Также у пожилых пациентов с длительно вирусологически контролируемой ВИЧ-инфекцией фекальные микробиомы содержали повышенную численность представителей *Sneathia*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Helicobacter* и *Atopobium*, но имели более низкую численность *Oxalobacter*, *Eggerthella* и *Streptococcus* по сравнению с неинфицированной контрольной группой [45].

Есть данные и о различиях микробиома в зависимости от субтипа ВИЧ-1. Обнаружены четкие различия в составе кишечных микробиомов среди пациентов, инфицированных субтипом В и С. У пациентов, инфицированных субтипом В ВИЧ,

отмечено увеличение численности представителей *Lentisphaeria*, *Aeromonadales*, *Victivallales*, *Succinivibrionaceae* и *VadinBE97*, *Succinivibrio*, *Megasphaera*, *Prevotellaceae* UCG-003, *Mitsuokella*, *Solobacterium*, *Asteroleplasma*, *Parvimonas*, *Anaerovibrio* и *Alisonella*; субтипом С – *Lactobacillales*, *Selenomonadaceae*, *Streptococcaceae* и *Enterococcaceae*, *Streptococcus*, *Atopobium*, *Eggerthella*, *Veillonella*, *Christensenella* и рода *Enterococcus* [20].

В настоящее время недостаточно сведений, подтверждающих возможность кишечных микроорганизмов метаболически трансформировать антиретровирусные препараты, тем не менее установлено, что микробиом кишечника может влиять на активность и токсичность некоторых других лекарственных средств. В результате исходные различия в кишечном микробиоме ЛЖВ могут повлиять как на эффективность терапии, так и на потенциальное восстановление здоровой кишечной микрофлоры, способствуя наблюдаемым различиям в изменении сообщества микробиомов у пациентов, получающих АРТ. Необходимы исследования, изучающие влияние микробиома кишечника на метаболизм АРТ [46].

У ВИЧ-инфицированных пациентов АРТ является ключевым фактором, который может влиять на комменсальную микробиоту и вызывать появление побочных эффектов. Одним из основных побочных эффектов являются желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея, тошнота и вздутие живота. Было обнаружено, что АРТ, особенно нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), оказывает заметное влияние на фекальное микробное разнообразие: со временем снижается альфа-разнообразие и увеличивается бета-разнообразие. На фоне АРТ увеличивается численность *Prevotella*, снижается *Bacteroides*, резко увеличивается численность *Succinivibrio* и/или *Megasphaera* [47].

Бактериальный микробиом имеет отличия в зависимости от длительности АРТ. Увеличение численности протеобактерий было высоким на протяжении первого года от начала терапии, но снижалось к 24-му месяцу, в то время как увеличение численности *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* и *Firmicutes* было выше именно к окончанию 2-го года от начала АРТ. Род *Serratia* из семейства *Enterobacteriaceae* в пределах типа *Proteobacteria* был самым многочисленным с уровнем в 9 раз выше по сравнению с любым другим родом в пределах типов *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* или *Firmicutes*. Вторым по численности был род *Pseudomonas* в семействе *Pseudomonaceae* внутри типа *Proteobacteria*, численность которого в 4 раза ниже по сравнению с *Serratia* и в 6 раз выше по сравнению со всеми другими родами. Увеличение численности представителей рода *Serratia* коррелировало с увеличением провоспалительных цитокинов в течение первого года АРТ, снижение численности представителей способствовало большему восстановлению CD4 Т-клеток во время второго года АРТ. Увеличение численности *Pseudomonas* и нескольких родов, принадлежащих к типам *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, обратно коррелировало с провоспалительными цитокинами [8,48].

При изучении прямого влияния антиретровирусных препаратов на кишечные микроорганизмы *in vitro* из основных 15 антиретровирусных препаратов групп НИОТ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов протеазы наибольшую антибактериальную активность на четыре кишечных микроба, а именно *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides* и *Prevotella* *in vitro* показали эфавиренц и зидовудин [49].

Изучение долговременного влияния антиретровирусных схем *in vivo* показало наиболее благоприятное влияние схем, состоящих из ингибиторов интегразы (ИИ). Антиретровирусные схемы, основанные на ИИ, способны обратить вспять воздействие ВИЧ-инфекции на системное воспаление, проницаемость кишечника и кишечный микробиом, достигая уровней, аналогичных наблюдаемым в неинфицированной/контрольной популяции. Эти результаты свидетельствуют о защитной роли ИИ в прогрессировании заболевания, последующей активации иммунитета и неинфекционных осложнениях [50].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования показывают, что ВИЧ-инфекция определенно приводит к значимым изменениям микробиоты кишечника. Данные о состоянии микробиоценоза кишечника ВИЧ-инфицированных противоречивы, получены при исследованиях на группах небольшого объема, в основном в группе МСМ. Точные патогенетические механизмы изменения микробиома у ВИЧ-инфицированных на данный момент не определены. В настоящее время остается ряд нерешенных вопросов, требующих дальнейшего изучения, таких как возможность восстановления для снижения клинического прогрессирования ВИЧ, прогностическая значимость отдельных представителей кишечной микробиоты, влияние на коморбидную патологию и т. д.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pokrovsky VV, Ladnaia NN, Pokrovskaya AV. HIV/AIDS reduces the number of russians and their life expectancy. *Demographic Review*. 2017;4(1):65–82. (In Russ.). doi: 10.17323/demreview.v4i1.6988
2. Bobkova M.R. *HIV Latency*. M.: Chelovek, 2021; 228 p.
3. UNAIDS. UNAIDS DATA 2021. Geneva: UNAIDS; 2022.
4. UNAIDS. UNAIDS Global AIDS Update 2022. Geneva: UNAIDS; 2022.
5. Dillon SM, Frank DN, Wilson CC. The Gut Microbiome and HIV-1 Pathogenesis: A Two Way Street. *AIDS*. 2016 Nov 28;30(18):2737–2751. doi: 10.1097/QAD.0000000000001289
6. Neff CP, Krueger O, Xiong K et al. Fecal microbiota composition drives immune activation in HIV-infected individuals. *EBioMedicine*. 2018;30:192–202. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.03.024
7. Santinelli L, Rossi G, Gioacchini G et al. The crosstalk between gut barrier impairment, mitochondrial dysfunction, and microbiota alterations in people living with HIV. *J Med Virol*. 2023 Jan;95(1):e28402. doi: 10.1002/jmv.28402
8. Nganou-Makamdop K, Talla A, Sharma AA. Translocated microbiome composition determines immunological outcome in treated HIV infection. *Cell*. 2021 July 22;184(15):3899–3914.e16. doi: 10.1016/j.cell.2021.05.023
9. Ouyang J, Yan J, Zhou X et al. Relevance of biomarkers indicating gut damage and microbial translocation in people living with HIV. *Front Immunol*. 2023 Apr 21;14:1173956. doi: 10.3389/fimmu.2023.1173956.
10. Ancona G, Merlini E, Tincati C et al. Longterm suppressive cART is not sufficient to restore intestinal permeability and gut microbiota compositional changes. *Front Immunol* 2021 Feb 26;12:639291. doi: 10.3389/fimmu.2021.639291
11. Russo E, Nannini G, Sterrantino G et al. Effects of viremia and CD4 recovery on gut "microbiome-immunity" axis in treatment-naïve HIV-1 infected patients undergoing antiretroviral therapy. *World J Gastroenterol*. 2022 Feb 14;28(6):635–652. doi: 10.3748/wjg.v28.i6.635
12. Ellis RJ, Ludicello JE, Heaton RK et al. Markers of Gut Barrier Function and Microbial Translocation Associate with Lower Gut Microbial Diversity in People with HIV. *Viruses* 2021;13:1891. <https://doi.org/10.3390/v13101891>
13. Presti RM, Handley SA, Droit L et al. Alterations in the oral microbiome in HIV-infected participants after antiretroviral therapy administration are influenced by immune status. *AIDS*. 2018 Jun 19;32(10):1279–1287. doi: 10.1097/QAD.0000000000001811
14. Ramendra R, Isnard S, Mehraj V et al. Circulating LPS and (1→3)-β-D-glucan: a folie à deux contributing to HIV-associated immune activation. *Front Immunol*. 2019 Mar 18;10:465. doi: 10.3389/fimmu.2019.00465
15. Mazzuti L, Turriziani O, Mezzaroma I. The Many Faces of Immune Activation in HIV-1 Infection: A Multifactorial Interconnection. *Biomedicines* 2023;11:159. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010159>
16. Lu W, Feng Y, Jing F et al. Association Between Gut Microbiota and CD4 Recovery in HIV-1 Infected Patients. *Front Microbiol*. 2018 Jul 2;9:1451. doi: 10.3389/fmicb.2018.01451. eCollection 2018.
17. Zilberman-Schapira G, Zmora N, Itav S et al. The gut microbiome in human immunodeficiency virus infection. *BMC Med*. 2016 Jun 3;14(1):83. doi: 10.1186/s12916-016-0625-3
18. MacCanna R, Landayc A.L., Mallon W.G. HIV and Comorbidities – the importance of Gut Inflammation and the Kynurenine Pathway. *Curr Opin HIV AIDS*. 2023 March 01; 18(2): 102–110. doi: 10.1097/COH.0000000000000782
19. Dubourg G, Lagier JC, Hu'e S, et al. Gut microbiota associated with HIV infection is significantly enriched in bacteria tolerant to oxygen. *BMJ Open Gastroenterol*. 2016;3:e000080. doi: 10.1136/bmjgast-2016-000080

20. Nascimento WM, Machiavelli A, Ferreira LGE et al. Gut Microbiome Profiles and Associated Metabolic Pathways in HIV-Infected Treatment-Naïve Patients. *Cells* 2021;10:385. <https://doi.org/10.3390/cells10020385>
21. Zaharova Yu.V. Gut bacterial microbiome of HIV-infected individuals. *Zhurn. Mikrobiol.*, 2018;2:102–109.
22. Mutlu EA, Keshavarzian A, Losurdo J et al. A Compositional Look at the Human Gastrointestinal Microbiome and Immune Activation Parameters in HIV Infected Subjects. *PLoS Pathog.* 2014 Feb 20;10(2):e1003829. doi: 10.1371/journal.ppat.1003829
23. Dillon SM, Lee EJ, Kotter CV et al. Gut dendritic cell activation links an altered colonic microbiome to mucosal and systemic T-cell activation in untreated HIV-1 infection. *Mucosal Immunol.* 2016;9:24–37. doi: 10.1038/mi.2015.33
24. Yang L, Poles MA, Fisch GS, Ma Y, Nossa C, Phelan JA, et al. HIV-induced immunosuppression is associated with colonization of the proximal gut by environmental bacteria. *AIDS.* 2016;30:19–29. doi: 10.1097/QAD.0000000000000935
25. Monaco CL, Gootenberg DB, Zhao G et al. Altered Virome and Bacterial Microbiome in Human Immunodeficiency Virus-Associated Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Cell Host Microbe.* 2016;19:311–322. doi: 10.1016/j.chom.2016.02.011
26. Sun Y, Ma Y, Lin P, Tang YW, Yang L, Shen Y, et al. Fecal bacterial microbiome diversity in chronic HIV-infected patients in China. *Emerg Microbes Infect.* 2016;5:e31. doi: 10.1038/emi.2016.25
27. Nowak P, Troseid M, Avershina E et al. Gut microbiota diversity predicts immune status in HIV-1 infection. *AIDS.* 2015;29:2409–2418. doi: 10.1097/QAD.0000000000000869
28. Vázquez-Castellanos JF, Serrano-Villar S, Latorre A, et al. What is the collective effect of aging and HIV on the gut microbiome?. *Curr Opin HIV AIDS.* 2020 March; 15(2):94–100. doi: 10.1097/COH.0000000000000611
29. Siddiqui MT, Cresci GAM. The Immunomodulatory Functions of Butyrate. *J Inflamm Res.* 2021;14:6025–41. doi: 10.2147/JIR.S300989
30. Vazquez-Castellanos JF, Serrano-Villar S, Latorre A, et al. Altered metabolism of gut microbiota contributes to chronic immune activation in HIV-infected individuals. *Mucosal Immunol.* 2015;8:760–72. doi: 10.1038/mi.2014.107
31. Lu D, Zhang J, Wang Y et al. Association between CD4+ T cell counts and gut microbiota and serum cytokines levels in HIV-infected immunological non-responders. *BMC Infect Dis.* 2021 Aug 3;21(1):742. doi: 10.1186/s12879-021-06491-z
32. Ishizaka A, Koga M, Mizutani T et al. Unique gut microbiome in HIV patients on antiretroviral therapy (ART) suggests association with chronic inflammation. *Microbiol Spectr* 9:e00708–21. doi: 10.1128/Spectrum.00708-21
33. Xie Y, Sun J, Wei L et al. Altered gut microbiota correlate with different immune responses to HAART in HIV-infected individuals. *BMC Microbiol.* 2021 Jan 6;21(1):11. doi: 10.1186/s12866-020-02074-1
34. Mingjuna Z, Feib M, Zhou Song X et al. 16S rDNA sequencing analyzes differences in intestinal flora of human immunodeficiency virus (HIV) patients and association with immune activation. *Bioengineered* 2022;13(2):4085–4099. doi: 10.1080/21655979.2021.2019174
35. Gosalbes MJ, Jimenez-Hernandez N, Moreno E et al. Interactions among the mycobiome, bacteriome, inflammation, and diet in people living with HIV. *Gut Microbes.* 2022 Jan-Dec;14(1):2089002. doi: 10.1080/19490976.2022.2089002
36. Cook RR, Fulcher J, Tobin NH, et al.: Effects of HIV viremia on the gastrointestinal microbiome of young MSM. *AIDS.* 2019;33:793–804. doi: 10.1097/QAD.0000000000002132
37. Borgognone A, Noguera-Julian M, Oriol B, et al. Gut microbiome signatures linked to HIV-1 reservoir size and viremia control. *Microbiome.* 2022 Apr 11;10(1):59. doi: 10.1186/s40168-022-01247-6
38. Zhou J, Zhang Y, Cui P et al. Gut Microbiome Changes Associated with HIV Infection and Sexual Orientation. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Sep 24;10:434. doi: 10.3389/fcimb.2020.00434
39. Tuddenham SA, Koay WLA, Zhao N, et al The Impact of Human Immunodeficiency Virus Infection on Gut Microbiota α -Diversity: An Individual-level Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2020 Feb 3;70(4):615–627. doi: 10.1093/cid/ciz258
40. Sessa L, Reddel S, Manno E et al. Distinct gut microbiota profile in antiretroviral therapy-treated perinatally HIV-infected patients associated with cardiac and inflammatory biomarkers. *AIDS.* 2019;33:1001–1011. doi: 10.1097/QAD.0000000000002131
41. Flygel TT, Sovershaeva E, Claassen-Weitz S et al. Composition of Gut Microbiota of Children and Adolescents with Perinatal Human Immunodeficiency Virus Infection Taking Antiretroviral Therapy in Zimbabwe. *J Infect Dis.* 2020 Jan 14;221(3):483–492. doi: 10.1093/infdis/jiz473
42. Tincatia C, Ficarab M, Ferrarib F et al. Gut-dependent inflammation and alterations of the intestinal microbiota in individuals with perinatal HIV exposure and different HIV serostatus. *AIDS.* 2022;36:1917–1925. doi: 10.1097/QAD.0000000000003324
43. Liu J, Johnson R, Dillon S, et al. Among older adults, age-related changes in the stool microbiome differ by HIV-1 serostatus. *EBioMedicine.* 2019 Feb;40:583–594. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.01.033
44. Gonzalez-Hernandez LA, Ruiz-Briseno MDR, Sanchez-Reyes K et al. Alterations in bacterial communities, SCFA and biomarkers in an elderly HIV-positive and HIV-negative population in western Mexico. *BMC Infect Dis.* 2019;19:234. doi: 10.1186/s12879-019-3867-9
45. Dillon SM, Wilson CC. What is the collective effect of aging and HIV on the gut microbiome? *Curr Opin HIV AIDS.* 2020 March;15(2):94–100. doi:10.1097/COH.0000000000000611
46. Khryanin A.A., Pushkarev E.V., Bocharova V.K. HIV infection and the gut microbiome. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2023;15(4):25–35. <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-4-25-35>
47. Imahashi M, Ode H, Kobayashi A et al. Impact of long-term antiretroviral therapy on gut and oral microbiotas in HIV-1-infected patients. *Sci Rep.* 2021 Jan 13;11(1):960. doi: 10.1038/s41598-020-80247-8
48. Geva-Zatorsky N, Sefik E, Kua L, Pasman L et al. Mining the Human Gut Microbiota for Immunomodulatory Organisms. *Cell.* 2017 Feb 23;168(5):928–943.e11. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.022
49. Ray S, Narayanan A, Giske CG et al. Altered Gut Microbiome under Antiretroviral Therapy: Impact of Efavirenz and Zidovudine. *ACS Infect Dis.* 2021 May 14;7(5):1104–1115. <https://doi.org/10.1021/acscinfedcis.0c00536>
50. Villoslada-Blanco P, Pérez-Matute P, Iñiguez M et al. Integrase Inhibitors Partially Restore Bacterial Translocation, Inflammation and Gut Permeability Induced by HIV Infection: Impact on Gut Microbiota. *Infect Dis Ther.* 2022 Aug;11(4):1541–1557. <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00654-4>