

УДК 616.98:578.828-06:616-002

Эндотоксиновый компонент патогенеза ВИЧ-инфекции

Хасанова Г.Р.^{1,2}, Анохин В.А.¹, Биккинина О.И.³, Яковлев М.Ю.^{4,5,6}

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Казань, ул. Бултерова, д. 49
- ² Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан». 420061, Казань, ул. Николая Ершова, д. 65
- ³ Медицинский центр Mutua Universal Mugenat при подразделении социального обеспечения № 10. Испания, 08019, Барселона, проспект Тибидабо, д. 17-19
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8
- ⁵ ООО «Клинико-диагностическое общество». 127083, Москва, ул. Нижняя Масловка, д. 19
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Механизм прогрессирования иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции не может быть сведен лишь к гибели CD4⁺ лимфоцитов вследствие репликации в них вируса. Полученные в результате многочисленных исследований данные свидетельствуют о важной роли избыточной активации иммунной системы в патогенезе заболевания. В качестве одного из факторов, поддерживающих активацию иммунной системы и развитие у ВИЧ-инфицированных разной степени проявлений системного воспалительного ответа, рассматривается эндотоксин (ЭТ) грамотрицательных бактерий. Роль эндотоксина в этом процессе подтверждается высокими показателями эндотоксина и растворимого рецептора CD14 в крови, а также изменениями уровня эндотоксин-связывающих антител у большей части больных с ВИЧ-инфекцией, находящихся на разных стадиях заболевания. Поступлению избыточных количеств эндотоксина в кровотоки способствует повреждение кишечной стенки, характерное для течения ВИЧ-инфекции с самого начала заболевания, наблюдающееся в течение всей жизни пациента, и не купирующееся полностью на фоне антиретровирусной терапии (АРВТ). Определенный вклад в микробную транслокацию могут вносить и нарушения микробиоценоза кишечника, так же весьма характерные для течения ВИЧ-инфекции. Продолжение исследований в данном направлении позволит разработать методы патогенетической терапии, которые в сочетании с АРВТ смогут повысить эффективность лечебных мероприятий и увеличить продолжительность жизни пациентов.

Ключевые слова: эндотоксин; липополисахарид; ВИЧ-инфекция; патогенез; воспаление; кишечник

Для цитирования: Хасанова Г.Р., Анохин В.А., Биккинина О.И., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый компонент патогенеза ВИЧ-инфекции. *Патогенез.* 2020; 18(1): 4-16.

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.4-16

Для корреспонденции: Хасанова Гульшат Рашатовна, e-mail: gulshatra@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 17.09.2019

Endotoxin in the pathogenesis of HIV infection

Khasanova G.R.^{1,2}, Anokhin V.A.¹, Bikkinina O.I.³, Yakovlev M.Yu.^{4,5,6}

- ¹ Kazan State Medical University, Butlerova Str. 49, Kazan 420012, Russian Federation
- ² Tatarstan National Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Nikolay Ershov Str. 65, Kazan 420061, Russian Federation
- ³ Mutua Universal Mugenat, Collaborative Mutua Society with the Social Security Institute no. 10, Av. Tibidabo 17-19, Barcelona 08022, Spain
- ⁴ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation
- ⁵ Clinical Diagnostic Society LLC, Nizhnaya Maslovka 19, Moscow 127083, Russian Federation
- ⁶ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitvanova Str. 1, Moscow 117997, Russian Federation

The mechanism of immunosuppression progression in HIV infection cannot be reduced only to destruction of CD4⁺ lymphocytes due to the virus replication. Multiple studies have stressed an important role of immune system overactivation in the pathogenesis of the disease. Endotoxin of gram-negative bacteria is considered as one of the factors supporting the immune system activation

and manifestations of the systemic inflammatory response of different severity in HIV-infected people. This fact is confirmed by high levels of endotoxin and soluble CD14 receptor as well as by changes in endotoxin-binding antibody titers in a vast majority of patients with HIV infection at different stages of the disease. Excessive amounts of endotoxin release into the blood due to damage of the intestinal wall, which is typical for the course of HIV infection from the disease onset throughout the patient's life and cannot be completely reversed by antiretroviral therapy (ART). Disorders of the intestinal microbiocenosis, which are also very typical for the HIV infection, can also contribute to the microbial translocation. Further studies in this direction will allow developing methods for pathogenetic therapy, which in combination with ART would increase the effectiveness of therapeutic measures and prolong the life expectancy of patients.

Keywords: endotoxin; lipopolysaccharide; HIV-infection; inflammation; gut

For citation: Khasanova G.R., Anokhin V.A., Bikkinina O.I., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin in the pathogenesis of HIV infection]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(1): 4-16. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.4-16

For correspondence: Khasanova Gulshat Rashatovna, e-mail: gulshatra@mail.ru

Funding. The study has no sponsorship

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 17.09.2019

История изучения природы прогрессирования ВИЧ-инфекции

В настоящее время ВИЧ-инфекция, также как и 30 лет назад, остается серьёзной проблемой здравоохранения. Актуальность её обусловлена хроническим течением с неблагоприятным (при отсутствии соответствующей терапии) прогнозом. Тем не менее, уже первыми исследователями ВИЧ-инфекции были описаны случаи необычно медленного прогрессирования заболевания, когда у пациентов безо всякого лечения сохранялся довольно высокий уровень CD4⁺ клеток, защищавший их от развития оппортунистических инфекций и фатального исхода. Несколько позднее применительно к пациентам, не получающим лечение и контролирующим, несмотря на это, вирусную нагрузку на уровне ниже 50 копий/мл в течение многих лет, стал использоваться термин «элитные контроллеры».

В середине 90-х годов прошлого века была предложена «математическая» модель прогрессирования ВИЧ-инфекции [1]. В соответствии с ней прогрессирование ВИЧ-инфекции связывалось с массовой гибелью клеток-мишеней (преимущественно, CD4⁺ лимфоцитов) вследствие интенсивной репликации в них вируса. Очевидно, что данная модель является чрезмерно упрощённой, так как не объясняет, к примеру, следующих фактов:

Не более 0,1-1,0% CD4⁺ лимфоцитов периферической крови содержат вирус иммунодефицита человека. Кроме того, все клетки на момент проникновения в них ВИЧ уже являются активированными, т.е., фактически, обречёнными на скорую гибель [2].

Большая часть погибших CD4⁺ клеток не содержит ВИЧ [3].

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита обезьян, в организме «натуральных хозяев» (дымчатых мангобеев и зеленых мартышек) не прогрессирует, вопреки тому, что уровень вирусемии у них значительно выше такового у людей с ВИЧ-инфекцией. Обращает на себя внимание то, что маркёры активации иммунной системы у них не выявляются [4].

CD8⁺ лимфоциты, не являющиеся мишенью для ВИЧ, также демонстрируют большую скорость пролиферации и активации [5].

Неоспорим тот факт, что высокий уровень вирусемии является основным промоутером прогрессирования ВИЧ-инфекции. На данном постулате базируется обоснование эффективности антиретровирусной терапии – наиболее успешного метода контроля ВИЧ-инфекции. И всё же, минимальный уровень репликации вируса не всегда сочетается с отсутствием клинического прогрессирования заболевания. В частности, наблюдение продолжительностью более 16 лет за когортой «элитных контроллеров» Сан-Франциско показало снижение CD4⁺ клеток до уровня ниже 350 клеток в 1 мл у 15% пациентов и развитие клинической симптоматики СПИД у 7% больных [6]. В другом исследовании только 46% из 69% «элитных контроллеров» удалось сохранить уровень CD4⁺ клеток на уровне более 500/мкл в течение 8 лет наблюдения [7]. Одновременно с этим, продемонстрирована возможность «непрогрессирования» заболевания даже при высоком уровне вирусемии [8]. Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что механизм разрушения иммунной системы при ВИЧ-инфекции вряд ли может быть сведён лишь к гибели клеток-мишеней вируса – CD4⁺ лимфоцитов – вследствие репликации в них вируса.

Роль активации иммунной системы в прогрессировании ВИЧ-инфекции

В 1988 году M.S.Asher и H.W.Sheppard [9], а затем и Z.Grossman коллегами [10] высказали предположение о решающей роли активации иммунной системы в развитии иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции. В соответствии с этой теорией гибель CD4⁺ лимфоцитов является следствием не столько репликации в них вируса, сколько предшествующей активации их на фоне ВИЧ-инфекции, а развитие СПИДа является финалом цепи процессов, вызывающих избыточную, плохо контролируемую активацию иммунной системы. Спустя не-

которое время J.V.Giorgi с соавт. показали, что степень активации иммунной системы, определяемая ими по повышению экспрессии CD38-белка на Т-лимфоцитах, является основным маркером прогрессирования ВИЧ-инфекции [11]. Представляют интерес также исследования, показавшие, что экспериментальное хроническое воспаление у мышей, сопровождающееся активацией иммунной системы, приводит к выраженной иммунной дисфункции и формированию оппортунистических процессов даже в отсутствие вирусной инфекции [12].

В наших исследованиях, проведенных с участием группы ВИЧ-инфицированных пациентов, было продемонстрировано существенное увеличение у них в сравнении с группой лиц без ВИЧ-инфекции содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов и белков воспаления, таких как интерлейкин-1 β (IL-1 β), ферритин, С-реактивный белок (С-РБ), фактор некроза опухоли- α (TNF- α). Отмечена универсальность этого феномена для популяции ВИЧ-инфицированных людей: повышенные уровни провоспалительных цитокинов отмечены у больных на разных клинических стадиях заболевания, независимо от уровня CD4⁺ клеток и наличия или отсутствия оппортунистических заболеваний. Вышесказанное может быть подтверждением участия вируса в активации системных воспалительных реакций либо непосредственно, либо через реализацию других патофизиологических механизмов [13, 14].

Активация иммунной системы в настоящее время признана большинством исследователей как важный и необходимый патогенетический компонент прогрессирования ВИЧ-инфекции; в то же время научные дискуссии о причинах этого явления продолжаются. Что же является активатором воспалительных реакций в организме ВИЧ-инфицированного человека? Скорее всего, природа данного феномена полиэтиологична. Определенную роль в этом могут играть, в частности, следующие факторы:

Прямой активирующий эффект ВИЧ на Т-клетки; связывание gp120/160 белков ВИЧ с CD4 и/или CCR5 с последующим запуском внутриклеточных сигналов или подавлением под действием nef-белка ВИЧ экспрессии CD3-рецептора Т-лимфоцитов [15].

Иммунный ответ организма на ВИЧ — первоначально на уровне механизмов врожденного иммунитета через стимуляцию Toll-like рецепторов (TLR) и привлечение дендритных клеток [16], затем — посредством активации адаптивного клеточного и гуморального иммунного ответа.

Неспецифическая активация Т- и В- лимфоцитов вследствие повышения продукции цитокинов (TNF- α , IL-1 и др.) с последующей индукцией апоптоза активированных Т-клеток [17]. В свою очередь повышение продукции цитокинов является, отчасти, следствием описанных выше механизмов.

Уменьшение числа или дисфункция Т-регуляторных клеток, которые в норме подавляют активацию иммунной системы через клеточно-клеточные кон-

такты, продукцию цитокинов и угнетение активности дендритных клеток [18].

Транслокация в кровь из кишечника продуктов микробного происхождения, с активацией ими синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов посредством взаимодействия с Toll-like-рецепторами (TLR 2, 4, 5, 6) клеток моноцитарно-макрофагальной системы [19].

Эндотоксин грамотрицательных микроорганизмов как потенциальный активатор системного воспалительного ответа у больных ВИЧ-инфекцией

Общеизвестно, что липополисахарид клеточной стенки грамотрицательных бактерий (ЛПС), как субстанция с огромным спектром биологических эффектов, является ключевым игроком в развитии системного воспалительного ответа организма; при этом он может проявляться не только в виде катастрофы, угрожающего для жизни состояния с явлениями шока и полиорганной недостаточности, но и в виде хронического вялотекущего процесса, сопровождающегося, тем не менее, нарушениями гомеостаза организма [20-23]. Ранее отечественными учёными были получены данные, подтверждающие причастность ЛПС к патофизиологии аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета 1 и 2 типа, эндогенных иридоциклитов и эндофтальмитов, атопического дерматита, системной красной волчанки, хронической воспалительной патологии органов малого таза и т.д. [21, 24-27].

Что касается ВИЧ-инфекции, более 15 лет назад в исследованиях *in vitro* было показано, что эндотоксин (ЭТ) грамотрицательных микроорганизмов, связываясь с Toll-like-рецепторами-4 (TLR4) эндотелиальных клеток человека, индуцирует транскрипцию ВИЧ [28]. Следовательно, репликация вируса, помимо всего прочего, поддерживается активацией TLR, либо непосредственно самим вирусом, либо компонентами оппортунистических возбудителей и микрофлоры кишечника. Выявленная J. Breanchley с коллегами корреляция уровня плазменного ЭТ с толерантностью моноцитов к ЛПС *ex vivo*, а также с маркерами активации Т-клеток позволили им сделать предположение о том, что и активация Т-клеток у больных ВИЧ-инфекцией также является результатом ЭТ-опосредованной стимуляции моноцитов [19]. Доказана также стимуляция репликации вируса в макрофагах и спленоцитах под действием ЛПС. Причем, если активация ВИЧ-1 в спленоцитах осуществляется опосредованно через выброс TNF- α и IL-1 активированными моноцитами, стимуляция репликации ВИЧ-1 в макрофагах, которые являются важнейшим резервуаром ВИЧ, обусловлена, видимо, активацией TLR4 через MAPK-NF-карраВ путь. Соответственно, супрессия молекул, вовлеченных в этот процесс, несет в себе потенциал контроля над течением ВИЧ-инфекции [29].

Опубликованы результаты отдельных исследований, имевших место на североамериканском контин-

ненте и в Европе, в которых показана связь высоких уровней маркёров микробной транслокации с чрезмерной активацией иммунной системы при ВИЧ-инфекции [19, 20]. G. Marchetti с соавт. продемонстрировали, что выявление высоких концентраций ЭТ на начальном этапе течения инфекции ассоциировано с ускоренными темпами прогрессирования заболевания вне зависимости от количества CD4⁺ клеток и концентрации вируса в крови [30]. J. Brenchley и соавт. выявили у больных с ВИЧ-инфекцией высокие уровни ЛПС в плазме крови в сочетании с увеличением уровней sCD14 и ЭТ-связывающего белка, а также снижение уровня антител к ЛПС [19]. В противоположность этому, в исследованиях S. Nowroozalizadeh с коллегами констатированы высокие уровни ЭТ лишь у пациентов с симптомами оппортунистических инфекций [31]. M. Troseid с коллегами продемонстрировали значимое повышение ЛПС и HMGB1 (маркёр тканевого некроза и иммунной активации) на фоне ВИЧ-инфекции, причем уровни ЭТ были выше у выходцев из Африки и Азии, нежели у европейцев [32]. A.D. Redd с соавт. на основании результатов когортного исследования, проведенного в Уганде, сделали вывод об отсутствии связи прогрессирования ВИЧ-инфекции с микробной транслокацией [33, 34]. В противоположность этому, исследование, проведенное в Кении в популяции женщин, занимающихся коммерческим сексом, установило чёткую ассоциацию между темпами прогрессирования ВИЧ-инфекции и концентрацией ЛПС в плазме крови. Помимо этого, авторами отмечено уменьшение толерантности к ЭТ у людей с ВИЧ-инфекцией, что

позволило им предположить, что ВИЧ-инфекция вызывает дисрегуляцию TLR с извращенным ответом на субклиническую эндотоксинемию [35].

Похожие результаты были обнаружены и нами при определении интегральных показателей системной эндотоксинеми (СЭЕ). У всех 138 ВИЧ-инфицированных пациентов ЛПС присутствовал в сыворотке крови, причем у большей части пациентов – в концентрациях, превышающих нормативные показатели. Уровень ЭТ в сыворотке крови определялся нами с использованием лизата амебоцитов мечехвоста *Limulus polyphemus* (ЛАЛ-реактив) в авторской модификации «Микро-ЛАЛ-тест» (Патент РФ № 2169367) [36]. Статистически значимо высокие концентрации ЛПС были отмечены во всех исследуемых группах, включая группу лиц с латентной стадией заболевания, без клинических и лабораторных признаков иммунодефицита, что подтверждает «постоянство» феномена микробной транслокации и наличие системного воспалительного ответа (различной интенсивности) на всех этапах развития заболевания. Отличались от нормативных и иные показатели СЭЕ, которые интегрально оценивают активность антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ). У большей части пациентов концентрация антител (АТ) к гликолипиду Re-хемотипа (ГЛП) и ЛПС *E. Coli* O14 – общему антигену энтеробактерий (ОАЭ) была ниже установленной «физиологической нормы» (у 63% и у 81,2%, соответственно) (рис. 1 и 2). Лишь у 2,9% и у 1,4% обследованных пациентов уровни АТ к ГЛП и ОАЭ находились в диапазонах физиологической нормы [37].

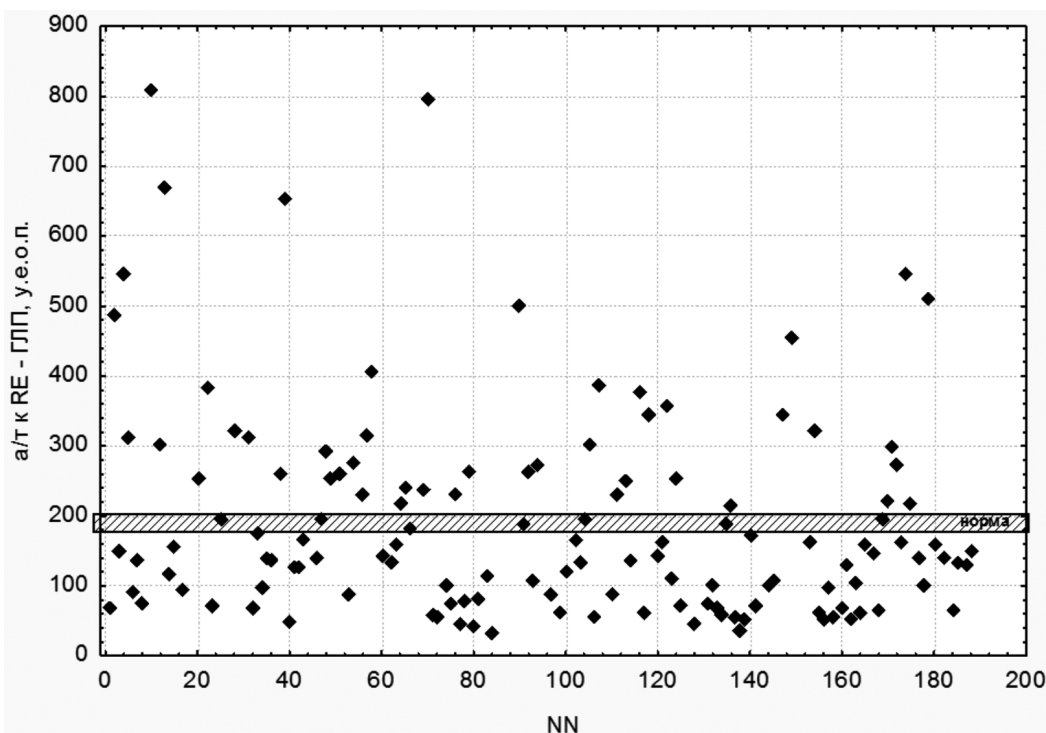


Рис. 1. Показатели антител к ГЛП у больных ВИЧ-инфекцией [37]. Использована коммерческая тест-система для иммуноферментного анализа «СОИС-ИФА» [38].

Примечательным, на наш взгляд, является выявление у части больных повышенного содержания АТ к ЛПС. Уровни АТ к ГЛП выше физиологической нормы имели 34%, к ОАЭ – 17,4% обследованных лиц, что можно рассматривать в качестве возможного маркера начинающегося или вялотекущего синдрома системного воспалительного ответа, мощным индуктором которого является ЭТ [21, 39].

Таким образом, течение ВИЧ-инфекции на любой стадии заболевания характеризуется существенным увеличением уровня ЭТ в плазме крови, равно как и концентрации многих маркеров воспалительного ответа. Само по себе повышение уровня ЛПС в сыворотке крови не обязательно должно быть связано с активностью воспалительных реакций в организме, так как реализация и сила патогенного действия ЛПС зависит от многих факторов, в частности, от состояния ЭТ-связывающих систем крови [21, 22, 40]. Кроме того, у людей без существенных нарушений состояния здоровья ЛПС довольно быстро опсонизируется и выводится, что создает проблемы при оценке его уровня в крови, особенно, если это небольшие количества [33]. Весьма информативным в этом плане является оценка уровня растворимого рецептора CD14 (sCD14), который можно рассматривать как маркер реализовавшегося взаимодействия ЭТ и TLR-4, соответственно, концентрация его отражает своего рода «результативную» эндотоксинемию [40]. Подтверждением того является выявленное нами повышение показателей

sCD14 у большей части пациентов с ВИЧ-инфекцией, опять же находящихся на различных стадиях инфекционного процесса (рис. 3).

Установлена положительная корреляция концентрации в крови sCD14 со стадией ВИЧ-инфекции и отрицательная – с содержанием CD4⁺ клеток, что позволяет нам говорить о связи высоких уровней sCD14 с прогрессированием ВИЧ-инфекции. В связи с тем, что достоверная оценка прогноза возможна лишь в когортных исследованиях, таковое было нами осуществлено. Была проведена оценка темпов прогрессирования заболевания в выборке ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих АРВТ. Для когорты больных с концентрацией sCD14, превышающей максимальные показатели здоровых (2,94 пг/мл), был продемонстрирован статистически значимо больший риск быстрого прогресса иммуносупрессии в течение двух лет наблюдения, нежели для когорты больных с меньшим уровнем sCD14 (показатель относительного риска RR=7,86; 95% ДИ 1,14–53,94). Интересно то, что на результат не влияли ни стадия заболевания, ни исходный уровень CD4⁺ лимфоцитов. Наблюдение за пациентами, начавшими АРВТ, показало, что высокие уровни sCD14 на момент начала терапии ассоциировались с большим риском иммунологической неэффективности лечения (т.е. отсутствием подъема CD4⁺ клеток) на протяжении 2 лет наблюдения [41]. Полученные результаты частично согласуются с данными N.G. Sandler и соавт., которые установили, что высо-

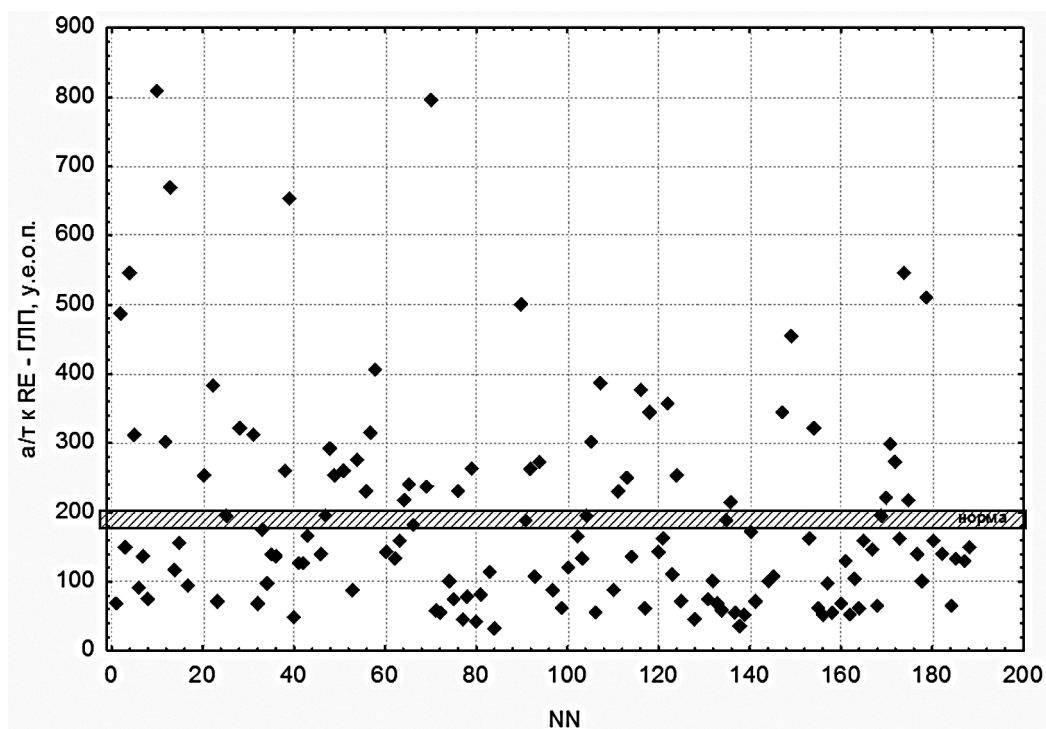


Рис. 2. Показатели антител к ОАЭ у больных ВИЧ-инфекцией [37]. Использована коммерческая тест-система для иммуноферментного анализа «СОИС-ИФА» [38].

кий уровень sCD14 ассоциирован с общим повышением уровня смертности в ВИЧ-популяции [40].

Вышеприведенные факты, а также выявленные связи уровня ЛПС в плазме крови и sCD14 с большинством исследованных маркеров воспаления [13, 14, 37, 41] позволяют констатировать наличие существенной роли ЭТ в индукции системного воспаления у ВИЧ-инфицированных пациентов и, соответственно, в прогрессировании заболевания.

Роль микробной транслокации и последующей индукции системного воспалительного ответа продемонстрирована и при изучении группы пациентов с анемией хронического заболевания (АХЗ). АХЗ-патологический синдром, традиционно ассоциируемый с хроническим воспалением, является одной из немногих описанных на сегодняшний день нозологий, которую можно рассматривать в качестве клинического маркера этого патофизиологического феномена. Анемия является частой проблемой в ВИЧ-популяции, при этом у большей части пациентов по клинико-лабораторным данным можно говорить о наличии у них именно АХЗ [42]. По нашим данным, концентрации ЛПС и sCD14, равно как и ряда провоспалительных цитокинов, у ВИЧ-инфицированных пациентов с АХЗ существенно превышали показатели пациентов с железодефицитной анемией, что может косвенно свидетельствовать о большей выраженности микробной транслокации у пациентов с АХЗ. [14].

Действие ЭТ на процессы гемопоэза общеизвестно и опосредовано, главным образом, через острофазный белок гепсидин, который, взаимодействуя с трансмембранным белком ферропортином, снижает дуоденальную абсорбцию железа и высвобождение железа из моноцитов и макрофагов, результатом чего является дефицит железа в крови и в кроветворных органах при избытке его в клетках системы фиксированных макрофагов [43]. В нашем исследовании высокая вирусная нагрузка явилась фактором, негативно влияющим на тяжесть АХЗ. Поэтому логично было предположить, что АРВТ будет эффективна в лечении данного вида анемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что и было подтверждено: на фоне АРВТ отмечено улучшение показателей гемоглобина или даже купирование анемии у большей части больных с изолированной анемией хронического заболевания, и даже при сочетанных с дефицитом железа формах [14].

Могут существовать разные объяснения механизмов позитивного влияния АРВТ на течение АХЗ. В частности, положительный эффект АРВТ, возможно, обусловлен блокированием других, помимо микробной транслокации, механизмов, с помощью которых вирус запускает хронический воспалительный процесс в организме. В то же время, некоторыми исследователями обнаружено снижение (но не купирование) интенсивности транслокации микробных продуктов через кишечную стенку под действием антиретровирусных препаратов [19, 20], что может способствовать

снижению ЛПС-индуцированного системного воспаления. Это подтверждается также выявленной в нашем исследовании эффективностью в комплексе лечения АХЗ препаратов, направленных на выведение ЭТ из организма (энтеросгель, бифидумбактерин, почечный чай и урсодезоксихолевая кислота, апробированного ранее в терапии ряда воспалительных процессов) [44, 45]. Помимо улучшения показателей гемоглобина, СЭЕ и воспаления отмечено улучшение самочувствия больных, уменьшение кишечной дисфункции. Более выражена динамика лабораторных показателей была у больных с АХЗ, не получающих АРВТ [26].

Нарушение барьерной функции стенки кишки и микробная транслокация при ВИЧ-инфекции

Кишечник, вне всякого сомнения – наиболее ёмкий резервуар грамотрицательных микроорганизмов в организме человека. Одновременно с этим, он является, по-видимому, основным «полем боя» иммунной системы с вирусом на начальных стадиях заболевания. Кишечные CD4⁺ лимфоциты «принимают на себя основной удар» в первые месяцы заболевания ввиду того, что именно на слизистых оболочках локализована большая часть Т-клеток; помимо этого, они в высокой степени экспрессируют CCR5-рецепторы, т.е. уже являются «активированными» [46]. Массовая гибель CD4⁺ лимфоцитов кишечника в острую стадию ВИЧ-инфекции становится невосполнимой потерей для иммунной системы организма. Разные масштабы этой потери определяют различные темпы дальнейшего прогрессирования болезни [3]. Даже комбинированная АРВТ кардинально ситуации не меняет. Если пул периферических лимфоцитов у 70-80% больных, получающих АРВТ, восстанавливается до уровня, близкого физиологическому, то у большей части (70%!) этих же пациентов восстановления числа CD4⁺ лимфоцитов кишечника не наблюдается вовсе, даже при условии непрерывно проводимой терапии в течение длитель-

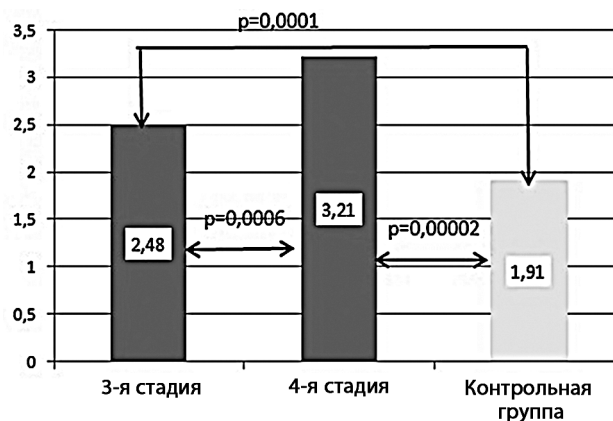


Рис. 3. Концентрация sCD14 (Me, мкг/мл) на разных стадиях ВИЧ-инфекции [14].

ного времени. Среднее число $CD4^+$ клеток кишечника через несколько лет терапии с подавлением вирусной репликации в крови составляет лишь 50-60% от уровня здоровых людей [47]. У пациентов, получающих АРВТ, в стенке кишечника выявляется значительное число активированных $CD4^+$ и $CD8^+$ лимфоцитов. На основании этого было высказано предположение о возможном продолжении репликации ВИЧ в Т-лимфоцитах кишечника даже на фоне эффективной АРВТ [48]. В качестве механизма, мешающего восстановлению «кишечных» $CD4^+$ клеток на фоне лечения, можно рассматривать хроническое воспаление стенки кишки, сочетающееся с формированием фиброза в пейеровых бляшках, определяемого с начальных стадий заболевания. Изменения архитектоники лимфоидных образований кишечника напрямую связаны со способностью кишечных $CD4^+$ лимфоцитов к регенерации, и, вследствие этого, с прогнозом заболевания [49].

Нами было выявлено снижение числа как всего пула лимфоцитов, так и $CD4^+$ клеток при морфологическом исследовании стенки кишки пациента, погибшего на 4-й стадии ВИЧ-инфекции от криптококкового менингита (рис. 4).

В дополнение к этому выявлен факт наличия большого числа плазмоцитоидных дендритных клеток ($CD303^+$) в ткани кишки (рис. 5). Учитывая параллель-

но наблюдавшийся нами факт уменьшения содержания в крови пациентов с ВИЧ-инфекцией дендритных клеток, можно говорить об их перераспределении (селективном накоплении) в желудочно-кишечном тракте. Примечательно то, что количество активированных дендритных клеток ($CD123^+$) в стенке кишки сопоставимо с контролем; соответственно увеличение количества дендритных клеток в кишечнике не сопровождается увеличением их активности (рис. 5). Определенный интерес выявленный факт представляет в связи с тем, что по результатам исследований на животных моделях, $CD303^+$ клетки, предварительно инкубированные с ЛПС, обладают способностью конвертировать $CD4^+CD25^-$ Т-лимфоциты в $Foxp3^+$ регуляторные Т-клетки, подавляя, тем самым, выброс провоспалительных цитокинов макрофагами [51]. Возможно, что миграция $CD303^+$ лимфоцитов в кишечник может являться попыткой организма защититься от избыточного воспаления.

Помимо этого, повышению проницаемости стенки кишечника может способствовать нарушение связей между клетками эпителия. А. Nazli с коллегами было продемонстрировано, что экспозиция ВИЧ-1 как с кишечным, так и с генитальным эпителием, приводит к повышению проницаемости эпителия уже через 2-4 часа после начала воздействия. Через 24 часа после

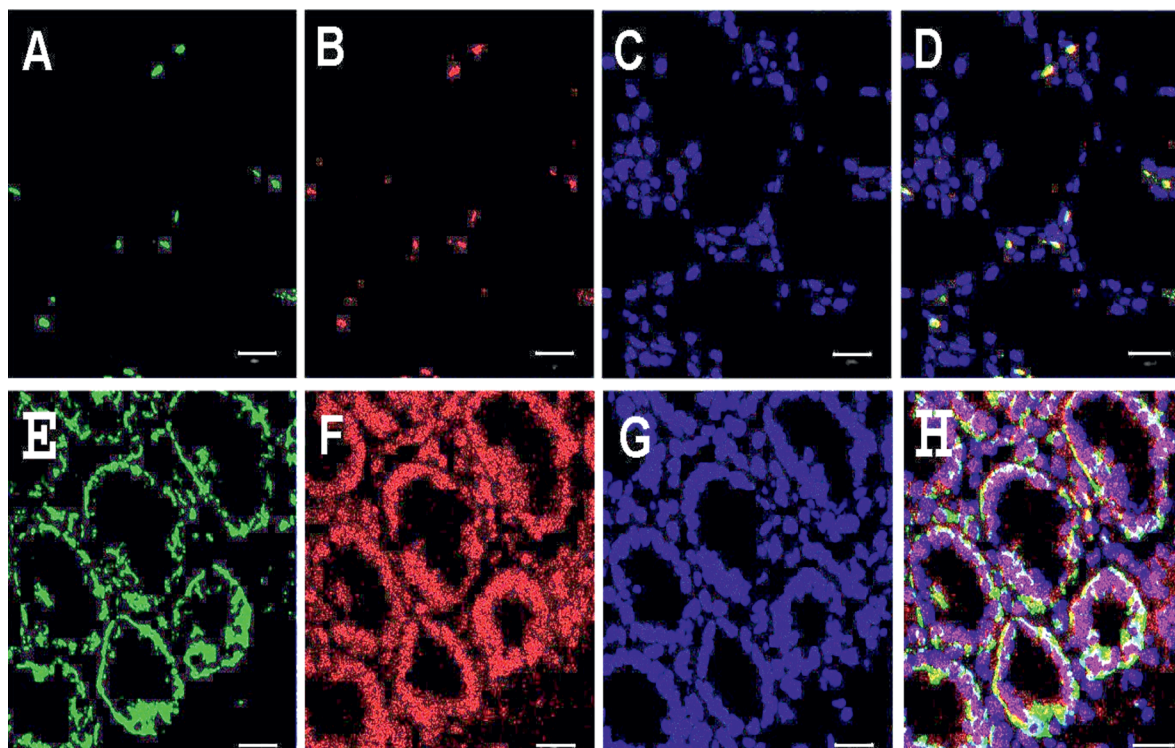


Рис. 4. Гистологические срезы слизистой двенадцатиперстной кишки погибшего ВИЧ-инфицированного пациента (А-Д) и биоптат слизистой двенадцатиперстной кишки условно здорового пациента (контроль) (Е-Н). У пациента с ВИЧ-инфекцией прослеживается «обеднение» слизистой кишечника как в отношении всего пула лимфоцитов, так и в отношении $CD4^+$ клеток в сравнении с материалом, полученным от пациента без ВИЧ-инфекции. А, Е – $CD3$ -рецепторы; В, F – $CD4$ – рецепторы; С, G – ядра клеток; D, H – суммарное прокрашивание. Образцы обработаны моноклональными антелеми. Увеличение: $\times 400$. Шкала: 50 мкм [50].

экспозиции с различными штаммами ВИЧ-1 проницаемость эпителия кишечника для бактерий возрастала на 39-48%, клеток генитального тракта – на 30-60%, что сопровождалось повышением уровня бактериальной транслокации для *E. coli* HB101. Измерялась также проницаемость для ЭТ. После обработки монослоя эпителиальных клеток вирусом иммунодефицита человека содержание ЛПС в базолатеральном супернатанте повышалось на 47,3% в сравнении с контролем. Целостность и структура самих эпителиальных клеток при этом не страдала. Авторы считают, что повышение проницаемости обусловлено чрезмерной продукцией воспалительных цитокинов – TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1 – непосредственно эпителиальными клетками, подвергшимися воздействию вируса [52]. Вполне возможно, что повторяющиеся пики эндотоксиновой агрессии связаны с циклическим процессом репликации ВИЧ в эпителии и повреждением кишечного барьера и, как следствие, индукцией системного воспалительного ответа, носящего волнообразный характер, когда гиперактивация иммунитета сменяется его истощением – иммунодефицитом [26].

Существенную роль в поддержании микробной транслокации и дисбаланса иммунной системы могут играть нарушения микробного состава кишечника, в том числе, спровоцированные приемом антибиотиков [53]. Изменения микробиоценоза кишечника выявляются уже на начальных стадиях ВИЧ-инфекции [19, 54]. Проведенное нами бактериологическое исследование кала 317 пациентов с ВИЧ-инфекцией выявило высокую частоту нарушений микробиоценоза кишечника независимо от клинической стадии заболевания и наличия (отсутствия) нарушений стула – они отме-

чены у 94% больных: уменьшение количественного содержания представителей облигатной кишечной микрофлоры, преимущественно бифидобактерий с избыточным ростом условно-патогенных аэробных микроорганизмов, лидирующую позицию среди которых занимали *S. aureus* и грибы рода *Candida*. Более низкие уровни CD4⁺ клеток ассоциировались с нарастанием выраженности нарушений микробиоценоза кишечника [55].

Известна выраженная иммуномодулирующая и противовоспалительная активность представителей нормобиоты кишечника, к примеру, лактобактерий, которые способны, в том числе, подавлять продукцию провоспалительных цитокинов активированными ЛПС моноцитами [56]. Представители индигенной микрофлоры ответственны за обеспечение должных метаболических процессов в кишечном эпителии, пролиферацию клеток стенки кишки и устойчивость её к различным агрессивным воздействиям; они участвуют в дифференцировке кишечных CD4⁺ лимфоцитов и активации регуляторных Т-клеток [22, 54, 57, 58]. Баланс между Th17 и регуляторными Т-клетками, в значительной степени обеспечиваемый кишечной микрофлорой, в соответствии с современными представлениями рассматривается как важнейшее условие успешной защиты человеческого организма как от развития аутоиммунных заболеваний, так и от воспаления инфекционного генеза [58].

Заключение

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что хроническая

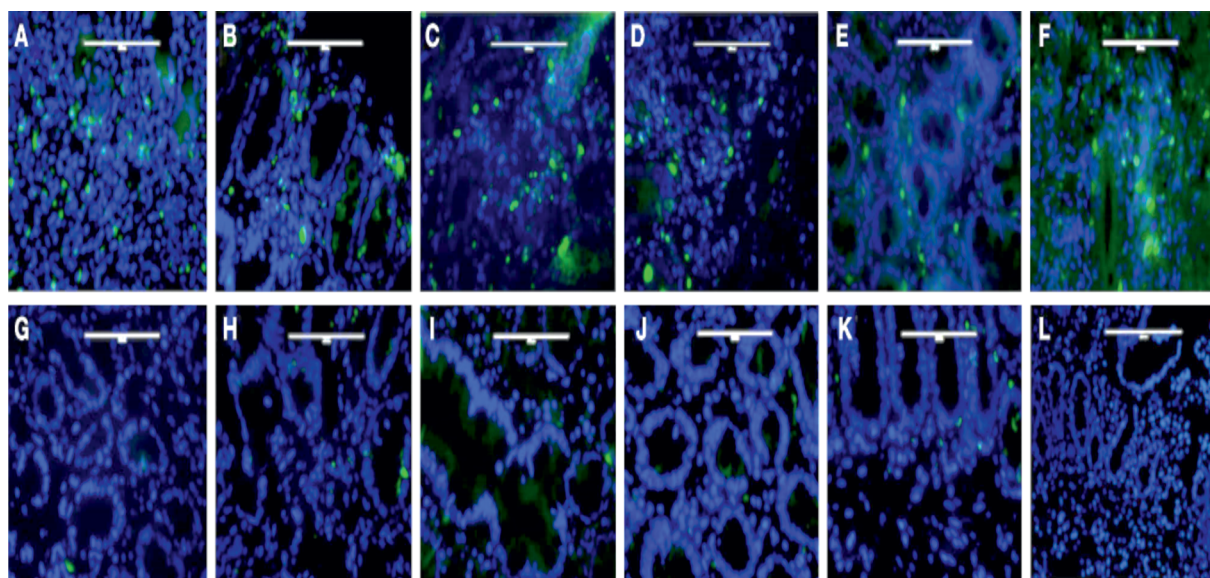


Рис. 5. Инфильтрация слизистой двенадцатиперстной кишки плазмацитоидными дендритными клетками у 6 пациентов с ВИЧ-инфекцией (А-Ф) и 6 пациентов без ВИЧ-инфекции (Г-Л). Биоптаты обработаны FITC-мечеными CD303-моноклональными антителами (зеленый цвет), ядра прокрашены ТОРОЗ (синий цвет). Шкала 20 мкм [50].

активация иммунной системы у больных ВИЧ-инфекцией доминирует над ее ингибированием (депрессией) и, по-видимому, ответственна за прогрессирование заболевания. Ввиду этого, применительно к ВИЧ-инфекции правильнее говорить не о приобретенном иммунодефиците, а о приобретенной иммунной дисфункции. В качестве важного фактора, поддерживающего персистирующую активацию иммунной системы (по сути, хроническое воспаление) с последующим истощением всех звеньев иммунной системы и неизбежным в отсутствие АРВТ прогрессированием заболевания, необходимо рассматривать микробную транслокацию. При этом важно отметить, что под микробной транслокацией следует понимать не проникновение самих микробов в системный кровоток, а транслокацию микробных продуктов и в первую очередь – ЛПС. Участие микробной транслокации (эндотоксиновой агрессии кишечного происхождения) в индукции системного воспалительного ответа при ВИЧ-инфекции в упрощенном варианте может быть представлена в виде последовательных событий (**рис. 6**).

В лечении ВИЧ-инфекции достигнуты серьезные успехи, обусловленные использованием комбинированной АРВТ, которая у большей части ВИЧ-инфицированных приводит к подавлению репликации вируса, увеличению количества CD4⁺ лимфоцитов и снижению риска смерти от оппортунистических заболеваний. Тем не менее, АРВТ далеко не всегда приводит к купированию системного воспаления, которое ассоциируется с отсутствием восстановления количества CD4⁺ клеток, повышенным риском развития опухолей и заболеваний, не связанных с ВИЧ. Особенно это характерно

для пациентов, начавших терапию при низком уровне CD4⁺ клеток (менее 200 в 1 мкл) [59]. Основными причинами смерти ВИЧ-инфицированных лиц в регионах с высоким охватом АРВТ и доступностью квалифицированной медицинской помощи в настоящее время являются опухоли, традиционно не ассоциируемые с ВИЧ-инфекцией (например, рак мочевого пузыря, печени, прямой кишки, лимфома Ходжкина), а также заболевания, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция, которая также должна рассматриваться как исход ЛПС-индуцированного хронического воспаления (ишемическая болезнь сердца, ВИЧ-деменция, острые нарушения мозгового кровообращения) [59-62]. Фактически, это отражает структуру общей смертности населения в развитых странах с той лишь разницей, что на фоне ВИЧ-инфекции указанные выше события развиваются в более раннем возрасте. Представляется возможным констатировать, что ВИЧ-инфекция обуславливает преждевременное старение организма, вызванное хроническим системным воспалением, в индукции которого существенная роль принадлежит эндотоксиновой агрессии кишечного происхождения [63].

Таким образом, наряду с прямым повреждающим действием вируса существенная роль в патогенезе ВИЧ-инфекции принадлежит «эндотоксиновому фактору». Для повышения эффективности лечебно-профилактического процесса и увеличения продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных больных целесообразно: начинать АРВТ сразу после постановки диагноза (с целью максимальной защиты слизистой кишечника); использовать комплекс средств, направленных на предупреждение поступления ЛПС в системный кровоток и выведение избыточных количеств ЭТ из организма – энтеросорбенты, желчегонные препараты, пробиотики и др. [14, 21, 26, 44].

Список литературы

1. Ho D.D., Neumann A.U., Perelson A.S., Chen W., Leonard J.M., Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*. 1995; 373: 123-126. DOI: 10.1038/373123a0
2. Mattapallil J.J., Douek D.C., Hill B. Massive infection and loss of memory CD4⁺ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature*. 2005; 434(7037): 1093-1097. DOI: 10.1038/nature03501
3. Picker L.J., Watkins D.I. HIV pathogenesis: the first cut is the deepest. *Nat. Immunol.* 2005; 6: 430-432. DOI: 10.1038/ni0505-430
4. Sumpter B., Dunham R., Gordon S., Engram J., Hennessy M., Kinter A., Paiardini M., Cervasi B., Klatt N., McClure H., Milush J.M., Staprans S., Sodora D.L., Silvestri G. Correlates of preserved CD4(+) T cell homeostasis during natural, nonpathogenic simian immunodeficiency virus infection of sooty mangabeys: implications for AIDS pathogenesis. *J. Immunol.* 2007; 178: 1680-1691. DOI: 10.4049/jimmunol.178.3.1680
5. Hellerstein M.K., Hoh R.A., Hanley M.B., Cesar D., Lee D., Neese R.A., McCune J.M. Subpopulations of long-lived and short-lived T cells in advanced HIV-1 infection. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 956-966. DOI: 10.1172/JCI117533
6. Hunt P.W., Brenchley J., Sinclair E., McCune J.M., Roland M., Page-Shafer K., Hsue P., Emu B., Krone M., Lampiris H., Douek D., Martin J.N., Deeks S.G. Relationship between T cell activation and CD4⁺ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J. Infect. Dis.* 2008; 197(1): 126-133. DOI: 10.1086/524143

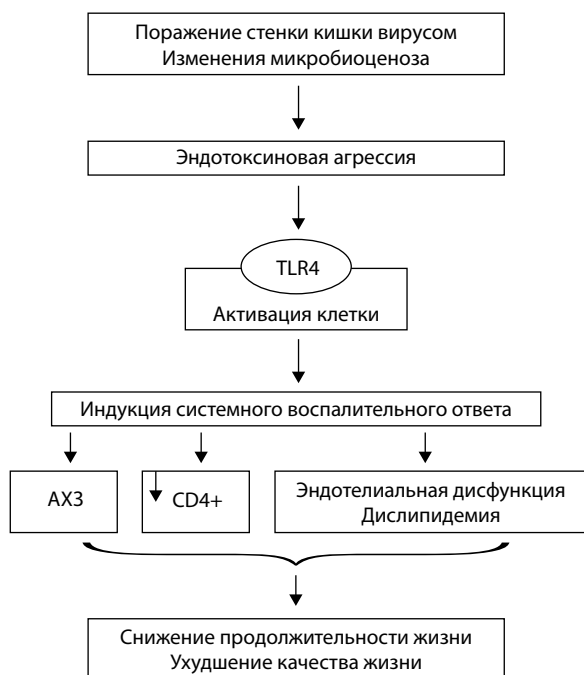


Рис. 6. Микробная транслокация, активация системных воспалительных реакций и её последствия при ВИЧ-инфекции (цит. по [14] в авторской модификации).

7. Grabar S., Selinger-Leneman H., Abgral S., Pialoux G., Weiss L., Costagliola D. Prevalence and comparative characteristics of long-term nonprogressors and HIV controller patients in the French Hospital Database on HIV. *AIDS*. 2009; 23: 1163-1169. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32832b44c8
8. Okulicz J.F., Marconi V.C., Landrum M.L., Wegner S., Weintrob A., Ganesan A., Hale B., Crum-Cianflone N., Delmar J., Barthel V., Quinnan G., Agan B.K., Dolan M.J. Infectious Disease Clinical Research Program (IDCRP) HIV Working Group. Clinical outcomes of elite controllers, viremic controllers, and long-term nonprogressors in the US Department of Defense HIV natural history study. *J. Infect. Dis.* 2009; 200: 1714-1723. DOI: 10.1086/646609
9. Ascher M.S. AIDS as immune system activation: a model for pathogenesis. *Clin. Exp. Immunol.* 1988; 73: 165-167.
10. Grossman Z., Bentwich Z., Herverman R.B. From HIV infection to AIDS: are the manifestations of effective immune resistance misinterpreted? *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1993; 69: 123-135.
11. Giorgi J.V., Lyles R.H., Matud J.L., Yamashita T.E., Mellors J.W., Hultin L.E., Jamieson B.D., Margolick J.B., Rinaldo C.R. Jr, Phair J.P., Detels R. Multicenter AIDS Cohort Study. Predictive value of immunologic and virologic markers after long or short duration of HIV-1 infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2002; 29: 346-355.
12. Tesselaar K., Arens R., van Schijndel G.M., Baars P.A., van der Valk M.A., Borst J., van Oers M.H., van Lier R.A. Lethal T cell immunodeficiency induced by chronic costimulation via CD27-CD70 interactions. *Nat. Immunol.* 2003; 4: 49-54. DOI: 10.1038/nri869
13. Хасанова Г.Р., Биккинина О.И., Анохин В.А. Микробная транслокация и системный воспалительный ответ при ВИЧ-инфекции. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013; 9(3): 508-512.
14. Хасанова Г.Р., Биккинина О.И., Акчурин Л.Б., Анохин В.А., Ахметов И.И. Системный воспалительный ответ и прогрессирование ВИЧ-инфекции. *Вестник современной клинической медицины*. 2013; 6(3): 21-27.
15. Herbeval J.P., Hardy A.W., Boasso A., Anderson S.A., Dolan M.J., Dy M., Shearer G.M. Regulation of TNF-related apoptosis-inducing ligand on primary CD4+ T cells by HIV-1: role of type I IFN-producing plasmacytoid dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102: 13974-13979. DOI: 10.1073/pnas.0505251102
16. Beignon A.S., McKenna K., Skoberne M., Manches O., DaSilva I., Kavanagh D.G., Larsson M., Gorelick R.J., Lifson J.D., Bhardwaj N. Endocytosis of HIV-1 activates plasmacytoid dendritic cells via Toll-like receptor-viral RNA interactions. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 3265-3275. DOI: 10.1172/JCI26032
17. Badley A.D., Pilon A.A., Landay A., Lynch D.H. Mechanisms of HIV-associated lymphocyte apoptosis. *Blood*. 2000; 96: 2951-2964.
18. Weiss L., Donkova-Petrini V., Caccavelli L., Balbo M., Carbonnel C., Levy Y. Human immunodeficiency virus-driven expansion of CD4+CD25+ regulatory T cells, which suppress HIV-specific CD4 T-cell responses in HIV-infected patients. *Blood*. 2004; 104: 3249-3256. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0365
19. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W., Asher T.E., Silvestri G., Rao S., Kazzaz Z., Bornstein E., Lambotte O., Altmann D., Blazar B.R., Rodriguez B., Teixeira-Johnson L., Landay A., Martin J.N., Hecht F.M., Picker L.J., Lederman M.M., Deeks S.G., Douek D.C. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV. *Nat. Med.* 2006; 12: 1365-1371. DOI: 10.1038/nm1511
20. Jiang W., Lederman M.M., Hunt P., Sieg S.F., Haley K., Rodriguez B., Landay A., Martin J., Sinclair E., Asher A.I., Deeks S.G., Douek D.C., Brenchley J.M. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. *J. Infect. Dis.* 2009; 199: 1177-1185. DOI: 10.1086/597476
21. Яковлев М.Ю. *Кишечный эндотоксин и воспаление*. В кн.: Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Бутова Ю.С., Скрипкина Ю.К., Иванова О.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 70-76.
22. Чижиков Н.В., Лиходед В.Г., Светухин А.М., Яковлев М.Ю. *Эндотоксин кишечной микрофлоры в клинике и патогенезе хронической ишемии нижних конечностей*. Пенза: Издательство ПГТУ им. В.Г. Белинского, 2002. 169 с.
23. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., Иванов Ю.Д., Кубышкин А.В., Маркелова М.М., Покусаева Д.П., Яковлев М.Ю. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы. *Патогенез*. 2019; 17(17): 4-17. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17
24. Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая агрессия в патогенезе хронических воспалительных заболеваний органов малого таза или антиэндотоксиновое направление их лечения. *Физиология человека*. 2006; 32(3): 117-123.
25. Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В., Климих Н.В., Яковлев М.Ю. Дисбаланс гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета как вероятный фактор патогенеза аутоиммунных заболеваний. *Физиология человека*. 2019; 45(3): 123-128. DOI: 10.1134/S0131164619030068
26. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Хасанова Г.Р., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый компонент патогенеза хронических вирусных инфекций. *Физиология человека*. 2015; 41(3): 118-126. DOI: 10.7868/80131164615030029
27. Гордиенко А.И., Белоглазов В.Н., Кубышкин А.В. Дисбаланс показателей гуморального антиэндотоксинового иммунитета и низкоинтенсивное воспаление при сахарном диабете 1 и 2 типа. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60(3): 61-67. DOI: 10.25557/0031-2991.2016.03.61-67
28. Equils O., Faure E., Thomas L., Bulut Y., Trushin S., Ardit M. Bacterial lipopolysaccharide activates HIV long terminal repeat through Toll-like receptor 4. *J. Immunol.* 2001; 166: 2342-2347. DOI: 10.4049/jimmunol.166.4.2342
29. Kadoki M., Choi B.I., Iwakura Y. The mechanism of LPS-induced HIV type1 activation in transgenic mouse macrophages. *Int. Immunol.* 2010; 22(6): 469-478. DOI: 10.1093/intimm/dxq032
30. Marchetti G., Cozzi-Lepri A., Merlini E., Bellistri G.M., Castagna A., Galli M., Verucchi G., Antinori A., Costantini A., Giacometti A., di Caro A., D'Arminio Monforte A., ICONA Foundation Study Group. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with high CD4 cell count. *AIDS*. 2011; 25(11): 1385-1394. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283471d10
31. Nowroozalizadeh S., Månsson F., da Silva Z., Repits J., Dabo B., Pereira C., Biague A., Albert J., Nielsen. J, Aaby P., Fenyo E.M., Norrgren H., Holmgren B., Jansson M. Microbial translocation correlates with the severity of both HIV-1 and HIV-2 infections. *J. Infect. Dis.* 2010; 201(8): 1150-1154. DOI: 10.1086/651430
32. Trosheid M., Nowak P., Nyström J., Lindkvist A., Abdurahman S., Sönnberg A. Elevated plasma levels of lipopolysaccharide and high mobility group box-1 protein are associated with viral load in HIV-1 infection: reduction by 2-year antiretroviral therapy. *AIDS*. 2010; 2(11): 1733-1737. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32833b254d
33. Redd A.D., Dabito D., Bream J.H., Charvat B., Laeyendecker O., Kiwanuka N., Lutalo T., Kigozi G., Tobian A.A.R., Gamiel J., Neal J.D., Oliver A.E., Margolick J.B., Sewankambo N., Reynolds S.J., Wawer M.J., Serwadda D., Gray R.H., Quinn T.C. Microbial translocation, the innate cytokine response, and HIV-1 disease progression in Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106: 6718-6723. DOI: 10.1073/pnas.0901983106
34. Redd A.D., Eaton K.P., Kong X., Laeyendecker O., Lutalo T., Wawer M.J., Gray R.H., Serwadda D., Quinn T.C.; Rakai Health Sciences Program. C-reactive protein levels increase during HIV-1 disease progression in Rakai, Uganda, despite the absence of microbial translocation. *J. AIDS*. 2010; 54: 556-559. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181e0cdea
35. Lester R.T., Yao X.D., Ball T.A., McKinnon L.R., Omange W.R., Kaul R., Wachihhi C., Jaoko W., Rosenthal K.L., Plummer F.A. HIV-1 RNA dysregulates the natural TLR response to subclinical endotoxemia in Kenyan female sex-workers. *PLoS One*. 2009; 4: e5644. DOI: 10.1371/journal.pone.0005644
36. Зинкевич О.Д., Аниховская И.А., Яковлев М.Ю. *Способ определения активности эндотоксина (варианты)*. Патент 2169367 РФ, № 2000121576/14; Заявл. 16.08.2000; Опубл. 20.06.2001.
37. Хасанова Г.Р., Биккинина О.И., Анохин В.А., Халиулина С.В., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин как вероятный индуктор системного воспалительного ответа при ВИЧ-инфекции. *Практическая медицина*. 2012; 1(56): 52-55.
38. Уразаев Р.А., Яковлев М.Ю., Аниховская И.А. *Способ оценки резистентности организма (SOIS-IFA)*. Патент 2011993 РФ, № 5050728; Заявл. 25.06.1992; Опубл. 30.04.1994.
39. Яковлев М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксемия – эндотоксиновая агрессия – SIR-синдром и полиорганная недостаточность как звенья одной цепи. *Бюллетень Волгоградского научного центра Российской академии медицин-*

- ских наук и Администрации Волгоградской области. 2005; 1: 15-18.
40. Sandler N.G., Wand H., Roque A., Law M., Nason M.C., Nixon D.E., Pedersen C., Ruxrungtham K., Lewin S.R., Emery S., Neaton J.D., Brenchley J.M., Deeks S.G., Sereti I., Douek D.C. INSIGHTSMART Study Group. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV-infection. *J. Infect. Dis.* 2011; 203(6): 780-790. DOI: 10.1093/infdis/jiq118
 41. Хасанова Г.Р., Анохин В.А., Нагимова Ф.И. Значение уровня растворимого рецептора CD14 для прогноза прогрессирования ВИЧ-инфекции. *Практическая медицина.* 2014; 4: 119-123.
 42. Хасанова Г.Р., Анохин В.А., Абрисимова А.А., Нагимова Ф.И. Оценка вероятности развития анемии у больных с ВИЧ-инфекцией с использованием метода Каплана-Майера. *Современные технологии в медицине.* 2011; 4: 109-112.
 43. Ganz T. Hcpidin: a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2005; 18: 171-182. DOI: 10.1016/j.beha.2004.08.020
 44. Аниховская И.А., Кубатиев И.А., Майский И.А., Маркелова М.М., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Направления поиска средств снижения концентрации эндотоксина в общей гемодинамике. *Патогенез.* 2014; 12(4): 25-30.
 45. Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Яковлев М.Ю. *Антиэндотоксиновое направление в лечении хронического воспаления и женского бесплодия. Новые лечебно-диагностические технологии. Книга 3.* М.: Московские учебники СиДиПресс, 2007. 80 с.
 46. Mattapallil J.J., Douek D.C., Hill B. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature.* 2005; 434(7037): 1093-1097. DOI: 10.1038/nature03501
 47. Mehandru S., Poles M.A., Tenner-Racz K., Jean-Pierre P., Manuelli V., Lopez P., Shet A., Low A., Mohri H., Boden D., Racz P., Markowitz M. Lack of Mucosal Immune Reconstitution during Prolonged Treatment of Acute and Early HIV-1 Infection. *PLoS Med.* 2006; 3(12): e484. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030484
 48. Furtado M.R., Callaway D.S., Phair J.P., Kunstman K.J., Stanton J.L., Macken C.A., Perelson A.S., Wolinsky S.M. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(21): 1614-1622. DOI: 10.1056/NEJM199905273402102
 49. Schacker T.W., Reilly C., Beilman G.J., Taylor J., Skarda D., Krasnon D., Larson M., Haase A.T. Amount of lymphatic tissue fibrosis in HIV infection predicts magnitude of HHART-associated change in peripheral CD4 cell count. *AIDS.* 2005; 19: 2169-2171. DOI: 10.1097/01.aids.0000194801.51422.03
 50. Boichuk S.V., Khaiboullina S.F., Ramazanov B.R., Khasanova G.R., Ivanovskaya K.A., Nizamutdinov E.Z., Sharafutdinov M.R., Martynova E.V., DeMeirleir K.L., Hulstaert J., Anokhin V.A., Rizvanov A.A., Lombardi V.C. Gut-associated plasmacytoid dendritic cells display an immature phenotype and upregulated granzyme B in subjects with HIV/AIDS. *Front. Immunol.* 2015; 6: 485. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00485
 51. Zheng D., Cao Q., Lee V.W., Wang Y., Zheng G., Wang Y., Tan T.K., Wang C., Alexander S.I., Harris D.C., Wang Y. Lipopolysaccharide-treated plasmacytoid dendritic cells ameliorate experimental chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012; 81(9): 892-902. DOI: 10.1038/ki.2011.471
 52. Nazli A., Chan O., Dobson-Belaire W.N., Ouellet M., Tremblay M.J., Gray-Owen S.D., Arsenault A.L., Kaushic C. Exposure to HIV-1 directly impairs mucosal epithelial barrier integrity allowing microbial translocation. *PLoS Pathog.* 2010; 6(4): e1000852. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000852
 53. Nowak P., Trosheid M., Avershina E., Barqasho B, Neogi U., Holm K., Hov J., Noyan K., Vesterbacka J., Svärd J., Rudi K., Sönnberg A. Gut microbiota diversity predicts immune status in HIV-1 infection. *AIDS.* 2015; 29(18): 2409-2418. DOI: https://doi.org/ 10.1097/QAD.0000000000000869
 54. Dillon S.M., Frank D.N., Wilson C.C. The Gut Microbiome and HIV-1 Pathogenesis: A Two Way Street. *AIDS.* 2016; 30(18): 2737-2751. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001289
 55. Хасанова Г.Р., Анохин В.А., Биккинина О.И., Шахбазова Е.Н., Котляр Е.Ю., Нагимова Ф.И. Нарушения микробиоценоза кишечника у больных ВИЧ-инфекцией. *Казанский медицинский журнал.* 2013; 94(1): 34-39.
 56. Lin Y.P., Thibodeaux C.H., Pena J.A. Probiotic *Lactobacillus reuteri* suppress proinflammatory cytokines via Jun. *Bowel Dis.* 2008; 14: 1068-1083.
 57. Lazar V., Ditu L.-M., Pircalabioru G.G., Gheorghe I., Curutiu C., Hoban A.M., Picu A., Petcu L., Chifiriuc M.C. Aspects of Gut Microbiota and Immune System Interactions in Infectious Diseases, Immunopathology and Cancer. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1830. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01830
 58. Brown E.M., Kenny D.J., Xavier R.J. Gut Microbiota Regulation of T Cells During Inflammation and Autoimmunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2019; 37: 599-624. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042718-041841
 59. Smith C.J., Ryom L., Weber R., Morlat P., Pradier C., Reiss P., Kowalska J.D., de Wit S., Law M., el Sadr W., Kirk O., Friis-Moller N., d'Arminio Monforte A., Phillips A.N., Sabin C.A., Lundgren J.D. For the D:A:D Study Group. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet.* 2014; 384(9939): 241-248. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60604-8
 60. Freiberg M.S., Chang C.H., Skanderson M., Patterson O.V., DuVall S.L., Brandt C.A., So-Armah K.A., Vasan R.S., Oursler K.A., Gottdiener J., Gottlieb S., Leaf D., Rodriguez-Barradas M., Tracy R.P., Gibert C.L., Rimland D., Bedimo R.J., Brown S.T., Goetz M.B., Warner A., Crothers K., Tindle H.A., Alcorn C., Bachmann J.M., Justice A.C., Butt A.A. Association between HIV infection and the risk of heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction in the antiretroviral therapyera: results from the Veterans Aging Cohort Study. *JAMA Cardiol.* 2017; 2: 536-546. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0264
 61. Покусаева Д.П. Механизмы влияния системной эндотоксемии на развитие и течение атеросклероза на клеточном, системном и организменном уровнях. *Патогенез.* 2018; 16(2): 12-22. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.02.12-22
 62. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б., Левченко С.В., Ефремов Л.И. Эндотоксин и дисфункция эндотелия у больных сердечной недостаточностью. *Терапия.* 2017; 3(13): 56-61.
 63. Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и стресс в адаптации и старении. *Вестник Российской академии естественных наук.* 2016; 16(1): 19-24.

References

1. Ho D.D., Neumann A.U., Perelson A.S., Chen W., Leonard J.M., Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature.* 1995; 373: 123-126. DOI: 10.1038/373123a0
2. Mattapallil J.J., Douek D.C., Hill B. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature.* 2005; 434(7037): 1093-1097. DOI: 10.1038/nature03501
3. Picker L.J., Watkins D.I. HIV pathogenesis: the first cut is the deepest. *Nat. Immunol.* 2005; 6: 430-432. DOI: 10.1038/ni0505-430
4. Sumpter B., Dunham R., Gordon S., Engram J., Hennessy M., Kinter A., Paiardini M., Cervasi B., Klatt N., McClure H., Milush J.M., Staprans S., Sodora D.L., Silvestri G. Correlates of preserved CD4(+) T cell homeostasis during natural, nonpathogenic simian immunodeficiency virus infection of sooty mangabey: implications for AIDS pathogenesis. *J. Immunol.* 2007; 178: 1680-1691. DOI: 10.4049/jimmunol.178.3.1680
5. Hellerstein M.K., Hoh R.A., Hanley M.B., Cesar D., Lee D., Neese R.A., McCune J.M. Subpopulations of long-lived and short-lived T cells in advanced HIV-1 infection. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 956-966. DOI: 10.1172/JCI17533
6. Hunt P.W., Brenchley J., Sinclair E., McCune J.M., Roland M., Page-Shafer K., Hsue P., Emu B., Krone M., Lampiris H., Douek D., Martin J.N., Deeks S.G. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J. Infect. Dis.* 2008; 197(1): 126-133. DOI: 10.1086/524143
7. Grabar S., Selinger-Leneman H., Abgral S., Pialoux G., Weiss L., Costagliola D. Prevalence and comparative characteristics of long-term nonprogressors and HIV controller patients in the French Hospital Database on HIV. *AIDS.* 2009; 23: 1163-1169. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283282b44c8
8. Okulicz J.F., Marconi V.C., Landrum M.L., Wegner S., Weintrob A., Ganesan A., Hale B., Crum-Cianflone N., Delmar J., Barthel V., Quinlan G., Agan B.K., Dolan M.J. Infectious Disease Clinical Research Program (IDCRP) HIV Working Group. Clinical outcomes of elite controllers, viremic controllers, and long-term nonprogressors in the US Department of Defense HIV natural history study. *J. Infect. Dis.* 2009; 200: 1714-1723. DOI: 10.1086/646609
9. Ascher M.S. AIDS as immune system activation: a model for pathogenesis. *Clin. Exp. Immunol.* 1988; 73: 165-167.

10. Grossman Z., Bentwich Z., Herverman R.B. From HIV infection to AIDS: are the manifestations of effective immune resistance misinterpreted? *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1993; 69: 123-135.
11. Giorgi J.V., Lyles R.H., Matud J.L., Yamashita T.E., Mellors J.W., Hultin L.E., Jamieson B.D., Margolick J.B., Rinaldo C.R. Jr, Phair J.P., Detels R. Multicenter AIDS Cohort Study. Predictive value of immunologic and virologic markers after long or short duration of HIV-1 infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2002; 29: 346-355.
12. Tesselaar K., Arens R., van Schijndel G.M., Baars P.A., van der Valk M.A., Borst J., van Oers M.H., van Lier R.A. Lethal T cell immunodeficiency induced by chronic costimulation via CD27-CD70 interactions. *Nat. Immunol.* 2003; 4: 49-54. DOI: 10.1038/ni869
13. Khasanova G.R., Bikkinina O.I., Anokhin V.A. [Microbial translocation and systemic inflammatory response in HIV infection]. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal [Saratov Journal of Medical Scientific Research]*. 2013; 9 (3): 508-512. (in Russian)
14. Khasanova G.R., Bikkinina O.I., Akhchurina L.B., Anokhin V.A., Akhmetov I.I. [Systemic inflammatory response and progression of HIV-infection] *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [Bulletin of modern clinical medicine]*. 2013; 6 (3): 21-27. (in Russian)
15. Herbeuval J.P., Hardy A.W., Boasso A., Anderson S.A., Dolan M.J., Dy M., Shearer G.M. Regulation of TNF-related apoptosis-inducing ligand on primary CD4+ T cells by HIV-1: role of type I IFN-producing plasmacytoid dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102: 13974-13979. DOI: 10.1073/pnas.0505251102
16. Beignon A.S., McKenna K., Skoberne M., Manches O., DaSilva I., Kavanagh D.G., Larsson M., Gorelick R.J., Lifson J.D., Bhardwaj N. Endocytosis of HIV-1 activates plasmacytoid dendritic cells via Toll-like receptor-viral RNA interactions. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 3265-3275. DOI: 10.1172/JCI26032
17. Badley A.D., Pilon A.A., Landay A., Lynch D.H. Mechanisms of HIV-associated lymphocyte apoptosis. *Blood.* 2000; 96: 2951-2964.
18. Weiss L., Donkova-Petrini V., Caccavelli L., Balbo M., Carbonnel C., Levy Y. Human immunodeficiency virus-driven expansion of CD4+CD25+ regulatory T cells, which suppress HIV-specific CD4 T-cell responses in HIV-infected patients. *Blood.* 2004; 104: 3249-3256. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0365
19. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W., Asher T.E., Silvestri G., Rao S., Kazzaz Z., Bornstein E., Lambotte O., Altmann D., Blazar B.R., Rodriguez B., Teixeira-Johnson L., Landay A., Martin J.N., Hecht F.M., Picker L.J., Lederman M.M., Deeks S.G., Douek D.C. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV. *Nat. Med.* 2006; 12: 1365-1371. DOI: 10.1038/nm1511
20. Jiang W., Lederman M.M., Hunt P., Sieg S.F., Haley K., Rodriguez B., Landay A., Martin J., Sinclair E., Asher A.I., Deeks S.G., Douek D.C., Brenchley J.M. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. *J. Infect. Dis.* 2009; 199: 1177-1185. DOI: 10.1086/597476
21. Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin and inflammation]. In: [Dermatovenerology. National guide. Brief Edition]. Eds.: Butov Yu.S., Skripkin Yu.K., Ivanov O.L. M.: GEOTAR-Media: 2013: 70-76. (in Russian)
22. Chizhikov N.V., Likhoded V.G., Svetukhin A.M., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin of intestinal microflora in the clinic and pathogenesis of chronic lower limb ischemia]. Penza: Publishing house of the Penza State Pedagogical University, 2002. 169 p. (in Russian)
23. Anikhovskaya I.A., Beloglazov V.A., Gordienko A.I., Ivanov Yu.D., Kubyshkin A.V., Markelova M.M., Pokusayeva D.P., Yakovlev M.Yu. [A brief history of studying the role of intestinal factor in aging and/or induction of systemic inflammation: Achievements, challenges, and prospects]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2019; 17(1): 4-17. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17 (in Russian)
24. Enukidze G.G., Anikhovskaya I.A., Marachev A.A., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin aggression in the pathogenesis of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs or anti-endotoxin direction of their treatment]. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*. 2006; 32 (3): 117-123. (in Russian)
25. Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V., Khimich N.V., Yakovlev M.Yu. [Humoral Anti-Endotoxin Immunity Disbalance as a Probable Factor of Pathogenesis of Autoimmune Diseases]. *Fiziologiya Cheloveka. [Human Physiology]*. 2019; 45(3): 123-128. DOI: 10.1134/S0131164619030068 (in Russian)
26. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Khasanova G.R., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin component of the pathogenesis of chronic viral infections]. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*. 2015; 41(3): 118-126. DOI: 10.7868/80131164615030029 (in Russian)
27. Gordienko A.I., Beloglazov V.N., Kubyshkin A.V. [An imbalance in the indices of humoral antiendotoxin immunity and low-intensity inflammation in diabetes mellitus type 1 and 2]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2016; 60(3): 61-67. DOI: 10.25557/0031-2991.2016.03.61-67 (in Russian)
28. Equils O., Faure E., Thomas L., Bulut Y., Trushin S., Arditi M. Bacterial lipopolysaccharide activates HIV long terminal repeat through Toll-like receptor 4. *J. Immunol.* 2001; 166: 2342-2347. DOI: 10.4049/jimmunol.166.4.2342
29. Kadoki M., Choi B.I., Iwakura Y. The mechanism of LPS-induced HIV type 1 activation in transgenic mouse macrophages. *Int. Immunol.* 2010; 22(6): 469-478. DOI: 10.1093/intimm/dxq032
30. Marchetti G., Cozzi-Lepri A., Merlini E., Bellistri G.M., Castagna A., Galli M., Verucchi G., Antinori A., Costantini A., Giacometti A., di Caro A., D'Arminio Monforte A., ICONA Foundation Study Group. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with high CD4 cell count. *AIDS.* 2011. 25(11): 1385-1394. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283471d10
31. Nowroozalizadeh S., Månsson F., da Silva Z., Repits J., Dabo B., Pereira C., Biague A., Albert J., Nielsen. J, Aaby P., Fenyö E.M., Norrgren H., Holmgren B., Jansson M. Microbial translocation correlates with the severity of both HIV-1 and HIV-2 infections. *J. Infect. Dis.* 2010; 201(8): 1150-1154. DOI: 10.1086/651430
32. Trosheid M., Nowak P., Nyström J., Lindkvist A., Abdurahman S., Sönnnerborg A. Elevated plasma levels of lipopolysaccharide and high mobility group box-1 protein are associated with high viral load in HIV-1 infection: reduction by 2-year antiretroviral therapy. *AIDS.* 2010; 2(11): 1733-1737. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32833b254d
33. Redd A.D., Dabito D., Bream J.H., Charvat B., Laeyendecker O., Kiwanuka N., Lutalo T., Kigozi G., Tobian A.A.R., Gamiel J., Neal J.D., Oliver A.E., Margolick J.B., Sewankambo N., Reynolds S.J., Wawer M.J., Serwadda D., Gray R.H., Quinn T.C. Microbial translocation, the innate cytokine response, and HIV-1 disease progression in Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 6718-6723. DOI: 10.1073/pnas.0901983106
34. Redd A.D., Eaton K.P., Kong X., Laeyendecker O., Lutalo T., Wawer M.J., Gray R.H., Serwadda D., Quinn T.C.; Rakai Health Sciences Program. C-reactive protein levels increase during HIV-1 disease progression in Rakai, Uganda, despite the absence of microbial translocation. *J. AIDS.* 2010; 54: 556-559. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181e0cdea
35. Lester R.T., Yao X.D., Ball T.B., McKinnon L.R., Omange W.R., Kaul R., Wachihhi C., Jaoko W., Rosenthal K.L., Plummer F.A. HIV-1 RNA dysregulates the natural TLR response to subclinical endotoxemia in Kenyan female sex-workers. *PLoS One.* 2009; 4: e5644. DOI: 10.1371/journal.pone.0005644
36. Zinkevich O.D., Anikhovskaya I.A., Yakovlev M.Yu. [Method for determining the activity of endotoxin (options)]. Patent 2169367 RF, № 2000121576/14; Claim 08/16/2000; Publ. 06/20/2001. (in Russian)
37. Khasanova G.R., Bikkinina O.I., Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin as a likely inducer of a systemic inflammatory response in HIV infection]. *Prakticheskaya meditsina [Practical medicine]*. 2012; 1(56): 52-55. (in Russian)
38. Urazaev R.A., Yakovlev M.Yu., Anikhovskaya I.A. [Method for assessing the resistance of an organism (SOIS-IFA)]. Patent 2011993 RF, № 5050728; Claim 06/25/1992; Publ. 04/30/1994. (in Russian)
39. Yakovlev M.Yu. [Intestinal lipopolysaccharide: systemic endotoxemia - endotoxin aggression - SIR syndrome and multiple organ failure as links in a single chain]. *Byulleten' Volgogradskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk i Administratsii Volgogradskoy oblasti [Bulletin of the Volgograd Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences and the Administration of the Volgograd Region]*. 2005; 1: 15-18. (in Russian)
40. Sandler N.G., Wand H., Roque A., Law M., Nason M.C., Nixon D.E., Pedersen C., Ruxrungtham K., Lewin S.R., Emery S., Neaton J.D., Brenchley J.M., Deeks S.G., Sereti I., Douek D.C. INSIGHTSMART Study Group. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV-infection. *J. Infect. Dis.* 2011; 203(6): 780-790. DOI: 10.1093/infdis/jiq118
41. Khasanova G.R., Anokhin V.A., Nagimova F.I. [The value of the level of soluble CD14 receptor for predicting the progression of HIV infection]. *Prakticheskaya meditsina [Practical medicine]*. 2014; 4: 119-123. (in Russian)

42. Khasanova G.R., Anokhin V.A., Abrosimova A.A., Nagimova F.I. [Assessing the likelihood of developing anemia in patients with HIV infection using the Kaplan-Mayer method]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine [Modern technologies in medicine]*. 2011; 4: 109-112. (in Russian)
43. Ganz T. Hcpicidin: a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2005; 18: 171-182. DOI: 10.1016/j.beha.2004.08.020
44. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Maysky I.A., Markelova M.M., Salakhov I.M., Yakovlev M.Yu. [Directions of the search for means to reduce the level of endotoxin in the general hemocirculation]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2014; 12 (4): 25-30. (in Russian)
45. Enukidze G.G., Anikhovskaya I.A., Marachev A.A., Yakovlev M.Yu. [Antiendotoxin direction in the treatment of chronic inflammation and female infertility. *New diagnostic and treatment technologies. Book 3*]. Moscow: Moskovskie uchebniki CD-Press, 2007. 80 p. (in Russian)
46. Mattapallil J.J., Douek D.C., Hill B. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature*. 2005; 434(7037): 1093-1097. DOI: 10.1038/nature03501
47. Mehandru S., Poles M.A., Tenner-Racz K., Jean-Pierre P., Manuelli V., Lopez P., Shet A., Low A., Mohri H., Boden D., Racz P., Markowitz M. Lack of Mucosal Immune Reconstitution during Prolonged Treatment of Acute and Early HIV-1 Infection. *PLoS Med.* 2006; 3(12): e484. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030484
48. Furtado M.R., Callaway D.S., Phair J.P., Kunstman K.J., Stanton J.L., Macken C.A., Perelson A.S., Wolinsky S.M. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(21): 1614-1622. DOI: 10.1056/NEJM199905273402102
49. Schacker T.W., Reilly C., Beilman G.J., Taylor J., Skarda D., Krason D., Larson M., Haase A.T. Amount of lymphatic tissue fibrosis in HIV infection predicts magnitude of HHART-associated change in peripheral CD4 cell count. *AIDS*. 2005; 19: 2169-2171. DOI: 10.1097/01.aids.0000194801.51422.03
50. Boichuk S.V., Khaiboullina S.F., Ramazanov B.R., Khasanova G.R., Ivanovskaya K.A., Nizamutdinov E.Z., Sharafutdinov M.R., Martynova E.V., DeMeirleir K.L., Hulstaert J., Anokhin V.A., Rizvanov A.A., Lombardi V.C. Gut-associated plasmacytoid dendritic cells display an immature phenotype and upregulated granzyme B in subjects with HIV/AIDS. *Front. Immunol.* 2015; 6: 485. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00485
51. Zheng D., Cao Q., Lee V.W., Wang Y., Zheng G., Wang Y., Tan T.K., Wang C., Alexander S.I., Harris D.C., Wang Y. Lipopolysaccharide-pretreated plasmacytoid dendritic cells ameliorate experimental chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012; 81(9): 892-902. DOI: 10.1038/ki.2011.471
52. Nazli A., Chan O., Dobson-Belaire W.N., Ouellet M., Tremblay M.J., Gray-Owen S.D., Arsenault A.L., Kaushic C. Exposure to HIV-1 directly impairs mucosal epithelial barrier integrity allowing microbial translocation. *PLoS Pathog.* 2010; 6(4): e1000852. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000852
53. Nowak P., Troseid M., Avershina E., Barqasho B, Neogi U., Holm K., Hov J., Noyan K., Vesterbacka J., Svärd J., Rudi K., Sönnberg A. Gut microbiota diversity predicts immune status in HIV-1 infection. *AIDS*. 2015; 29(18): 2409-2418. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000869>
54. Dillon S.M., Frank D.N., Wilson C.C. The Gut Microbiome and HIV-1 Pathogenesis: A Two Way Street. *AIDS*. 2016; 30(18): 2737-2751. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001289
55. Khasanova G.R., Anokhin V.A., Bikkinina O.I., Shakhbazova E.N., Kotlyar E.Yu., Nagimova F.I. [Disorders of the intestinal microbiocenosis in patients with HIV infection]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal [Kazan medical journal]*. 2013; 94(1): 34-39. (in Russian)
56. Lin Y.P., Thibodeaux C.H., Pena J.A. Probiotic *Lactobacillus reuteri* suppress proinflammatory cytokines via Jun. *Bowel Dis.* 2008; 14: 1068-1083.
57. Lazar V., Ditu L-M, Pircalabioru G.G., Gheorghe I., Curutiu C., Hoban A.M., Picu A., Petcu L., Chifiriuc M.C. Aspects of Gut Microbiota and Immune System Interactions in Infectious Diseases, Immunopathology and Cancer. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1830. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01830>
58. Brown E.M., Kenny D.J., Xavier R.J. Gut Microbiota Regulation of T Cells During Inflammation and Autoimmunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2019; 37: 599-624. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042718-041841
59. Smith C.J., Ryom L., Weber R., Morlat P., Pradier C., Reiss P., Kowalska J.D., de Wit S., Law M., el Sadr W., Kirk O., Friis-Moller N., d'Arminio Monforte A., Phillips A.N., Sabin C.A., Lundgren J.D. For the D:A:D Study Group. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014; 384(9939): 241-248. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60604-8
60. Freiberg M.S., Chang C.H., Skanderson M., Patterson O.V., DuVall S.L., Brandt C.A., So-Armah K.A., Vasan R.S., Oursler K.A., Gottdiener J., Gottlieb S., Leaf D., Rodriguez-Barradas M., Tracy R.P., Gibert C.L., Rimland D., Bedimo R.J., Brown S.T., Goetz M.B., Warner A., Crothers K., Tindle H.A., Alcorn C., Bachmann J.M., Justice A.C., Butt A.A. Association between HIV infection and the risk of heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction in the antiretroviral therapy era: results from the Veterans Aging Cohort Study. *JAMA Cardiol.* 2017; 2: 536-546. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0264
61. Pokusaeva D.P. [The mechanisms of the influence of systemic endotoxemia on the development and course of atherosclerosis at the cellular, systemic and organismic levels]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(2): 12-22 DOI: 10.25557/2310-0435.2018.02.12-22 (in Russian)
62. Konev Yu.V., Lazebnik LB, Levchenko S.V., Efremov L.I. [Endotoxin and endothelial dysfunction in patients with heart failure]. *Terapiya [Therapy]*. 2017; 13 (3): 56-61. (in Russian)
63. Anikhovskaya I.A., Salakhov I.M., Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin and stress in adaptation and aging]. *Vestnik Rossiyskoy akademii yestestvennykh nauk [Bulletin of the Russian Academy of Natural Sciences]*. 2016; 16(1): 19-24. (in Russian)

Сведения об авторах:

Хасанова Гульшат Рашиатовна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-инфекционист Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1733-2576>

Анохин Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

Биккинина Олеся Ильмировна — кандидат медицинских наук, врач общей практики Медицинского центра Mutua Universal Mugenat при подразделении социального обеспечения № 10 (Барселона)

Яковлев Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией системной эндотоксинемии и шока Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; генеральный директор ООО «Клинико-диагностическое общество»; профессор кафедры патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-7166-9372>