

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ ANALYTICAL REVIEWS

УДК 16.981.21/.958.7:616.34-008.87

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-4-25-35>

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА

^{1,2}А. А. Хрянин*, ¹Е. В. Пушкарёв, ³В. К. Бочарова¹Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Россия²Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов, г. Новосибирск, Россия³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

В аналитическом обзоре авторами представлены современные взгляды на взаимосвязи между персистенцией ВИЧ-инфекции и микробиомом кишечника у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). Изучение данного вопроса сохраняет свою высокую актуальность по разным причинам, в том числе потому, что дисбактериоз, связанный с ВИЧ, может лежать в основе хронических заболеваний, которые сохраняются и прогрессируют в течение всего периода ВИЧ-инфекции, несмотря на контроль вирусной нагрузки, достигаемый с помощью антиретровирусной терапии (АРТ). Выявление тесных патогенетических связей между кишечными бактериями и ВИЧ-ассоциированными заболеваниями способствует развитию новых методов лечения, направленных на изменение кишечного микробиома. Наглядно показано, что кишечный микробиом обладает потенциалом воздействия на заболевание, вызванное ВИЧ, на каждом этапе жизненного цикла вируса, от инфицирования до стадии СПИДа, что открывает возможность для терапевтического вмешательства, ориентированного на кишечный микробиом, на каждом из этих этапов. Современные терапевтические стратегии, включая АРТ и средства, направленные на нормализацию кишечного микробиома и уменьшение системного хронического воспаления, могут повлиять на существование резервуара ВИЧ-инфекции и тем самым обеспечить возможность излечения от ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, ВИЧ-инфекция, микробиом кишечника, системное хроническое воспаление, персистенция, антиретровирусная терапия

*Контакт: Хрянин Алексей Алексеевич, khryanin@mail.ru

HIV INFECTION AND THE GUT MICROBIOME

^{1,2}A. A. Khryanin*, ¹E. V. Pushkarev, ³V. K. Bocharova¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia²Association of obstetrician-gynecologists and dermatologists, Novosibirsk, Russia³Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

In this analytical review, the authors present current views on the relationship between the persistence of HIV infection and the gut microbiome in people living with HIV (PLHIV). The study of this issue remains highly relevant for various reasons, because HIV-associated dysbiosis may underlie chronic diseases that persist and progress throughout the entire period of HIV infection, despite the control of viral load achieved with antiretroviral therapy (ART). The identification of close pathogenetic links between intestinal bacteria and HIV-associated diseases contributes to the development of new treatments aimed at changing the intestinal microbiome. It has been demonstrated that the gut microbiome has the potential to influence HIV disease at every stage of the viral life cycle, from infection through AIDS, opening the door for therapeutic interventions targeting the gut microbiome at each of these stages. Modern therapeutic strategies, including ART and agents aimed to normalizing the gut microbiome and reducing systemic chronic inflammation, may influence the existence of the HIV reservoir and thereby provide a cure for HIV infection.

Key words: human immunodeficiency virus, HIV infection, gut microbiome, chronic systemic inflammation, persistence, anti-retroviral therapy

*Contact: Khryanin Alexey Alekseevich, khryanin@mail.ru

© Хрянин А.А., Пушкарёв Е.В., Бочарова В.К., 2023 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хрянин А.А., Пушкарёв Е.В., Бочарова В.К. ВИЧ-инфекция и микробиом кишечника // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 4. С. 25–35, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-4-25-35>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Khryanin A.A., Pushkarev E.V., Bocharova V.K. HIV infection and the gut microbiome // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 4. P. 25–35, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-4-25-35>.

Введение. Ожидаемая продолжительность жизни и показатели здоровья у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), значительно улучшились с появлением комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ) [1]. Тем не менее по ряду причин, в том числе из-за способности ВИЧ персистировать в так называемых «вирусных резервуарах», из-за латентности ВИЧ, излечение от ВИЧ-инфекции остается труднодостижимым, а преодоление данных барьеров имеет решающее значение для достижения ремиссии и излечения от ВИЧ-инфекции [2, 3].

Системная иммунная активация, включая стойкую активацию Т-клеток, сопровождаемая выработкой высокого уровня провоспалительных факторов, а также изменением состава кишечного микробиома и его метаболитов, являются особенностью прогрессирования ВИЧ-инфекции, способствуют развитию и поддержанию воспаления, снижению эффективности АРТ [3–5]. Предполагается, что данное воспаление возникает в результате прямого воздействия ВИЧ на кишечно-ассоциированную лимфоидную ткань (GALT), которое сохраняется даже при многолетней АРТ за счет формирования постоянного вирусного резервуара [6–9]. Учитывая значение нормальной кишечной микробиоты при формировании иммунного гомеостаза, любое нарушение микробного разнообразия, микробная транслокация, системное воспаление и активация иммунитета при ВИЧ-инфекции может вносить свой вклад в развитие иммунной дисфункции.

Кишечник как резервуар ВИЧ-инфекции. Резервуар для ВИЧ-инфекции — это анатомический участок или тип клеток, в которых существует латентный персистирующий ВИЧ, способный к репликации при благоприятных условиях. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), наиболее

концентрированный участок CD4+ Т-клеток в организме, является жизненно важным местом для ранней репликации ВИЧ-инфекции и, следовательно, его вероятным вирусным резервуаром [10]. Истощение CD4+ Т-клеток в кишечнике приводит к эпителиальной дисфункции и потере клеток Th17, которые в норме являются квинтэссенцией гомеостаза кишечника для поддержания эпителиального барьера и предотвращения попадания микробных антигенов в кишечник и системный кровоток человека [11].

В настоящее время исследования микробиома кишечника у ЛЖВ обычно основаны на изучении образцов фекалий, отчасти из-за простоты их получения [12–14]. Некоторые исследователи анализировали биопсийный материал из слизистой оболочки кишечника, потенциально позволяющий определить наличие бактерий, которые наиболее тесно взаимодействуют с иммунной системой хозяина [15]. При этом не удивительно, что образцы слизистой оболочки различных отделов ЖКТ (двенадцатиперстная кишка, терминальная часть подвздошной кишки и толстая кишка) у ЛЖВ имеют значимые различия: микробиом, ассоциированный со слизистой оболочкой, может значительно отличаться в зависимости от анатомической структуры ЖКТ, от микробиома фекалий, от образцов неинфицированных ВИЧ людей. Микробиом слизистой оболочки анального канала, полученный у мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), может представлять особый интерес из-за потенциальной роли в передаче ВИЧ-инфекции. Эти различия могут значительно усугубляться при воздействии других факторов, таких как место, регион проживания пациента, пол, возраст, сексуальное поведение, стадия/тяжесть заболевания, проведение АРТ и др. [16].

Результаты нескольких научных исследований свидетельствуют, что ЛЖВ с вирусной иммунной супрессией имеют персистирующую ВИЧ-инфекцию в кишечнике, ассоциированную с CD4+ Т-клетками памяти [8, 17]. Начало АРТ на ранних стадиях течения ВИЧ-инфекции приводит к уменьшению воспаления и размера резервуара, но не устраняет вирусный резервуар в кишечнике как таковой [18, 19]. Кроме того, было установлено, что GALT усиливает вируемию после прекращения АРТ, что свидетельствует о важной роли кишечника человека как потенциального резервуара персистенции ВИЧ-инфекции [20]. Следует отметить, что в случае пациента из Берлина, который был излечен от ВИЧ-инфекции в результате аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от донора с делецией CCR5Δ5, было обнаружено, что ДНК ВИЧ-инфекции сохраняется в прямой кишке спустя пять лет после трансплантации [21]. Это исследование доказывает, что кишечник человека является важным анатомическим резервуаром для ВИЧ-инфекции.

Другие тканевые резервуары ВИЧ-инфекции. Репродуктивная система также является потенциальным резервуаром ВИЧ-инфекции, при этом ВИЧ обнаруживается как в семенной, так и в цервикальной жидкости, несмотря на неопределяемую вирусную нагрузку при использовании АРТ [22, 23]. Недавно опубликованный аналитический обзор о влиянии микробиома влагалища на снижение концентрации антиретровирусных препаратов во влагалище свидетельствует о важности изучения вагинального микробиома при ВИЧ-инфекции [24, 25]. Кроме того, J. K. Wong и S. A. Yukl (2016) рассматривают значение других тканей и органов человека, которые являются потенциальными резервуарами ВИЧ-инфекции (лимфоузлы, селезенка, костный мозг, тимус, печень, гастроинтестинальный тракт, нервная система, легкие, почки и мочевыделительная система, мужская и женская половая система, кожа и жировая ткань) [26].

ВИЧ-ассоциированное нарушение микробиома кишечника, воспаление и активация иммунитета. В последние годы все большее число научных исследований посвящено изучению изменений в микробиоме кишечника при ВИЧ-инфекции и их связи с системным воспалением [27]. Большинство исследователей пришли к мнению, что у ЛЖВ наблюдаются отчетливые изменения в микробиоме кишечника с уменьшением бактериального разнообразия, а многие нарушения иммунного барьера

ЖКТ включают дисфункцию клеток, ответственных за регулирование состава кишечной микробиоты, нарушение функции макрофагов, что может еще больше усугубить дисбиоз, вызвать местную и системную воспалительную реакцию [28–32].

Такие научные наблюдения способствовали появлению новой гипотезы о том, что ВИЧ-инфекция изменяет микробиоту кишечника, которая, в свою очередь, способствует развитию системной воспалительной реакции. В когортах людей проведены многочисленные рандомизированные научные исследования, сравнивающие состав кишечной микробиоты ЛЖВ с таковым у лиц неинфицированных ВИЧ, выявлены некоторые общие закономерности:

— у ЛЖВ обнаружено обогащение *Erysipelotrichaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Desulfovibrionaceae* и *Fusobacteria*, истощение *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaeae*, *Bacteroides* и *Rikenellaceae* [33–35], увеличение *Prevotella* и уменьшение *Bacteroides* [29, 36]; некоторые штаммы *Prevotella* усиливают Th17-опосредованное воспаление слизистой оболочки, а некоторые штаммы *Bacteroides* снижают уровень провоспалительных цитокинов в крови [37, 38];

— необходимо учитывать дополнительные факторы, влияющие на микробиом кишечника: сексуальные предпочтения, режимы АРТ и др. [39–41].

Результаты подобных исследований имеют некоторые ограничения, поскольку были использованы различные методы изучения характеристик кишечного микробиома, осложнены присутствием множества факторов у ЛЖВ, влияющих на микробиом: злоупотребление алкоголем, предпочтения в питании, прием большого количества лекарственных препаратов, сопутствующие инфекции и др., которые требуют учета при выполнении будущих лечебных и диагностических вмешательствах.

Повышенное количество обитающих в кишечнике бактерий, способных непосредственно стимулировать воспалительную реакцию хозяина, представляет собой вероятную связь между нарушениями микробиоты, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, и активацией системного иммунитета. Это особенно актуально, учитывая увеличение численности различных протеобактерий, в частности *Enterobacteriaceae*, семейства, состоящего из многочисленных жгутиковидных, подвижных представителей, обладающих способностью к транслокации: *E. coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Yersinia*, *Klebsiella* и др. Представители этого семейства индуцируют воспаление хозяина при инфекции и способны использо-

вать побочные продукты этого воспаления, а именно активные формы кислорода (АФК) из нейтрофилов и макрофагов, в качестве конечных акцепторов электронов в их дыхательной цепи [42, 43], что позволяет им уникальным образом получать клеточную энергию из источника, который эндогенная кишечная микробиота не может так легко использовать. Эта особенность дает конкурентное преимущество в росте по сравнению с эндогенными бактериями в условиях воспалительных процессов хозяина, включая приток нейтрофилов. Поскольку количество нейтрофилов, способных продуцировать АФК, увеличено в слизистой оболочке кишечника, как при острой, так и при длительно существующей ВИЧ-инфекции, можно предположить, что продукция АФК в ВИЧ-инфицированной слизистой оболочке стимулирует увеличение провоспалительных энтеробактерий и, которые, в свою очередь, усугубляют воспаление кишечника [44]. Представители этой группы бактерий также обладают высокой склонностью к транслокации через кишечный барьер [45], обеспечивая еще один путь, с помощью которого энтеробактерии могут способствовать патологической системной воспалительной реакции.

Изменение кишечного микробиома, а также характер ассоциированной иммунной дисфункции имеет у ЛЖВ индивидуальные черты, потенциально может по-разному влиять на течение ВИЧ-инфекции на всех стадиях заболевания — от инфицирования до СПИДа. К особым группам можно отнести пациентов:

1) в острой стадии ВИЧ-инфекции, которая возникает в течение 2–10 недель после заражения и характеризуется гриппоподобными симптомами и заметным снижением циркулирующих CD4+ Т-клеток;

2) с хронической (латентной фазой) инфекцией, которая обычно длится в течение 7–10 лет при отсутствии лечения и характеризуется восстановлением циркулирующих CD4+ Т-клеток, которые затем медленно снижаются с течением времени;

3) с серьезным ухудшением иммунитета (CD4+ Т-клетки <200 кл/мкл), что приводит к оппортунистическим инфекциям и СПИДу;

4) ЛЖВ со стабильным количеством периферических CD4+ Т-клеток в течение многих лет при отсутствии АРТ [46].

Оценка качественного состава кишечного микробиома в каждой из этих групп сопряжена с уникальными проблемами, перечисленными далее [46].

В основной части исследований изучались характеристики микробиома у ЛЖВ, не получающих АРТ,

у которых заболевание находилось в хронической фазе инфекции с иммунодефицитом легкой и умеренной степени тяжести [46, 47]. Продвинутые стадии заболевания ассоциируются с более высокой частотой развития оппортунистических инфекций с поражением внутренних органов, включая кишечник, что создает предпосылки для наличия отчетливых признаков нарушения кишечного микробиома. В одном из исследований, в котором приняли участие 6 ЛЖВ с прогрессирующей иммуносупрессией (количество CD4+ Т-клеток — 120–150 кл/мкл), наблюдалось снижение разнообразия, измеряемого как количество бактериальных таксонов в образцах фекалий, по сравнению с другими лицами с хронической нелеченной ВИЧ-инфекцией, что указывает на потенциальную роль нарушения колонизационной резистентности при оппортунистических инфекциях, возникающих при прогрессирующем заболевании [47]. В исследовании L. Yang и соавт. (2015) при сравнении микробиома проксимального отдела ЖКТ (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка) у ЛЖВ без АРТ и пациентов с прогрессированием ВИЧ-инфекции виды *Burkholderia fungorum* и *Bradyrhizobium pachyrrhizi* колонизировали двенадцатиперстную кишку ВИЧ-инфицированных пациентов с прогрессирующим заболеванием, но не тех, у кого был нормальный уровень CD4+ Т-клеток [48]. В исследовании G. Yu и соавт. (2014) сравнивались профили микробиома слизистой оболочки анального канала у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных MSM, при снижении количества CD4+ Т-клеток <200 кл/мкл, а также на стадии СПИДа [49]. Образцы были получены в два этапа в период с 1989 по 1994 г., когда клиницисты получали клинический материал из слизистой оболочки анального канала для оценки вируса папилломы человека (ВПЧ) и цитологических исследований. Поскольку эти образцы были получены до эффективной АРТ, для пациентов было характерно прогрессирование заболевания между моментом времени 1 и моментом времени 2. При заборе образца-1 (1989 г., начало исследования) количество CD4+ Т-клеток составляло в среднем 580 кл/мкл, а ко времени получения образца-2 (1–5 лет спустя) — 32–415 кл/мкл, а у 16 пациентов заболевание прогрессировало до стадии СПИДа. Несмотря на это, различия в кишечном микробиоме между полученными образцами были незначительными, с некоторыми свидетельствами снижения разнообразия в образце-2 [49].

Безусловно, изучение степени дисбиоза кишечника при СПИДе осложняется высокой частотой

использования у ЛЖВ антибактериальных препаратов, которые сами по себе могут вызывать глубокие и необратимые изменения в составе микрофлоры ЖКТ, что необходимо учитывать при дальнейших исследованиях у ЛЖВ с тяжелыми и коморбидными формами заболевания.

Интересными представляются результаты исследований микробиома у ЛЖВ со стабильным уровнем CD4+ клеток. В исследовании I. Vujkovic-Svijin и соавт. (2013) у ВИЧ-позитивного человека, у которого было стабильное количество CD4+ в периферической крови, несмотря на более чем 21 год нелеченой ВИЧ-инфекции, кишечное микробное сообщество было таким же, как у здоровых испытуемых [50]. В другом исследовании изучался микробиом 3 таких пациентов, и было установлено, что их кишечные микробиомы были схожими, но менее похожи как на группы с вирусемией, так и на ВИЧ-отрицательные [47]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что непрогрессирующее заболевание может быть связано с сохраненным гомеостазом кишечного микробиома хозяина [47, 50].

Существует серьезный пробел в знаниях в области микробиома кишечника при перинатальной ВИЧ-инфекции. J. M. Bender и соавт. установили, что изменения в микробиоме кишечника были связаны с олигосахаридами грудного молока матери, которые различались в зависимости от ее ВИЧ-статуса [51]. Это одно из первых научных исследований, в котором освещаются последствия воздействия материнской ВИЧ-инфекции на микробиом кишечника младенца, даже если новорожденный избежал заражения ВИЧ от матери [51–53].

Потенциальное воздействие бактериального метаболома на ВИЧ-инфекцию. В последнее время ученые предположили, что метаболиты и белки, продуцируемые кишечными бактериями, могут иметь большее значение, чем сами кишечные бактерии [54]. В частности, короткоцепочечные жирные кислоты, такие как пропионат, бутират и ацетат, вырабатываются кишечной микробиотой в качестве продуктов ферментации пищевых углеводов [55]. Установлено, что бутират реактивирует латентную ВИЧ-инфекцию *in vitro* благодаря своему эффекту ингибирования гистондеацетилазы [46]. Также было доказано, что ацетат снижает активность гистондеацетилазы и увеличивает интеграцию ВИЧ в ДНК хозяина [56]. Ингибиторы гистондеацетилазы (HDACi) изучаются у ВИЧ-инфицированных взрослых в качестве агентов, способных ликвидировать латентный резервуар ВИЧ-инфекции [57].

В настоящее время установлено, что HDACi усиливает транскрипцию ВИЧ, но не приводит к уменьшению резервуаров ВИЧ-инфекции при добавлении к стандартной АРТ [58]. Эти исследования предполагают сложное взаимодействие между кишечными бактериями и бактериальными метаболитами, которое требует дальнейших исследований, направленных на полное излечение от ВИЧ-инфекции.

Повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как атеросклероз и инфаркт миокарда, у ВИЧ-инфицированных людей также может быть связан с кишечным микробиомом [59]. Появляется все больше свидетельств связи микробных метаболитов, таких как триметиламин (ТМА) и его производное N-оксид триметиламина (ТМАО), с повышенным риском ССЗ как у людей, так и на экспериментальных моделях мышей [60]. ТМА связан с тяжестью атеросклероза у ВИЧ-инфицированных пациентов [61], и другое научное исследование показало, что, хотя уровни ТМАО в плазме крови не различались между ВИЧ-отрицательными и ВИЧ-положительными лицами, уровни повышались после начала АРТ. Кроме того, уровень ТМАО в плазме крови был повышен, что связано с нарушениями перфузии миокарда у этих ВИЧ-инфицированных лиц [62]. Таким образом, сдвиги в кишечном микробном метаболоме во время ВИЧ-инфекции могут быть факторами, способствующими развитию ССЗ. Интегративный анализ кишечного микробиома и метаболома ВИЧ-инфицированных групп позволит лучше определить эти взаимосвязи.

Влияние АРТ на микробиом кишечника. АРТ значительно снизила заболеваемость и смертность от ВИЧ-инфекции [63], однако до 40% ВИЧ-позитивных лиц, получающих АРВТ, испытывают симптомы со стороны ЖКТ от умеренной до тяжелой степени выраженности [64]. АРТ также ассоциируется с потенциально связанными с кишечником заболеваниями, такими как повышенный уровень печеночных ферментов, диабет, ССЗ, изменение жировых отложений, связанное с нарушением обмена веществ, ускоренное старение и когнитивные дефекты [65]. Пока недостаточно известно о роли кишечного микробиома в развитии заболеваний ЖКТ на фоне ВИЧ-инфекции и о том, почему лечение (АРТ) может привести к увеличению частоты этих заболеваний.

В настоящее время во многих научных исследованиях оценивался состав кишечного микробиома у ВИЧ-инфицированных лиц, получающих АРТ,

и во всех исследованиях указано, что у ВИЧ-позитивных лиц, получающих АРТ, состав кишечного микробиома отличается от состава здоровых контрольных групп населения [13, 14, 16, 47]. Однако эти научные исследования различались по масштабу наблюдаемых изменений, а также по степени, в которой дизайн исследования позволял определить, обусловлены ли различия в кишечном микробиоме, наблюдаемые у лиц, получающих АРТ, лекарствами, а не самой хронической ВИЧ-инфекцией.

Исследования, в которых сравнивались нелеченные ВИЧ-позитивные лица, пациенты, получающие АРТ, и ВИЧ-отрицательные контрольные группы, позволяют получить более четкое представление об изменениях кишечного микробиома, связанных с АРТ. Эти научные исследования свидетельствуют, что некоторые различия между ВИЧ-положительными лицами, получающими АРТ, и ВИЧ-отрицательными контрольными группами согласуются с различиями между лицами с нелеченой ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-отрицательными контрольными группами.

Оценка образцов биопсий, полученных из сигмовидной кишки [16] позволила определить, что у пациентов, получавших АРТ, кишечный микробиом сильно варьировал, причем состав некоторых индивидуумов был более похож на здоровую контрольную группу, а у других — на группу ВИЧ-инфицированных, не получавших лечения.

Имеются также доказательства того, что АРТ вызывает изменения кишечного микробиома, которые не зависят от изменений, вызванных ВИЧ-инфекцией. Например, в исследовании, в котором оценивались 19 человек до и после АРТ в среднем в течение 10 месяцев, были описаны изменения микробного состава, связанные с АРТ, которые не были связаны с различиями, наблюдаемыми между нелеченой ВИЧ-инфицированной когортой и здоровой контрольной группой [47]. В настоящее время в трех научных исследованиях сообщается о снижении микробного разнообразия у лиц, получавших АРТ, по сравнению с нелечеными ВИЧ-позитивными лицами [47, 66, 67]. Этот результат может согласоваться с известными побочными эффектами со стороны ЖКТ, такими как диарея при приеме определенных препаратов АРТ [64].

Сложное взаимодействие между АРТ и составом кишечного микробиома может быть крайне затруднительным в оценке из-за прямого метаболизма лекарственных средств кишечными микроорганизмами.

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. Так, состав микробиома кишечника влияет на ответ на химиотерапию онкологических заболеваний [68], токсичность ацетаминофена [69] и активность кардиологических препаратов [70]. 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.

Показано, что при АРТ на состав кишечного микробиома также может оказывать влияние некоторые классы антиретровирусных препаратов, продолжительность и сила вирусологической супрессии проводимой терапии. Известно, что пациенты, получающие АРТ, могут существенно различаться по тяжести заболевания. Также, очевидно, что в разных исследованиях ЛЖВ, получающие АРТ, существенно отличаются по вирусной нагрузке ВИЧ (количество РНК ВИЧ) [13] и количеству CD4+ Т-клеток в крови, несмотря на то, что они получают АРТ [14]. Актуальным является изучение эффектов АРТ у ВИЧ-серонегативных людей в отсутствие иммунной дисфункции, в частности при антиретровирусных препаратах в качестве доконтактной профилактики ВИЧ-инфекции [71].

Перспективы воздействия на микробиом кишечника в рамках терапии ВИЧ-инфекции. Диагностика и лечение изменений микробиома кишечника в условиях иммуносупрессии различного происхождения является сложной проблемой, и наглядным примером могут служить трудности, с которыми сталкиваются специалисты при ведении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, ассоциированными с *Clostridium difficile* [72]. Все лечебные протоколы направлены на создание у пациентов условий, в которых организм будет способен приобретать, сохранять либо накапливать в кишечнике здоровые бактерии, уменьшить системное хроническое воспаление, восстановить целостность кишечной стенки и предотвратить микробную транслокацию. Известно, что восстановление эпителиального барьера стенки кишечника позволяет

уменьшить микробную транслокацию и предотвратить системное хроническое воспаление, и, тем самым, в совокупности привести к уменьшению резервуаров ВИЧ-инфекции.

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) является современной эффективной терапевтической стратегией для ведения пациентов с колитом, вызванным *Clostridium difficile* [72]. Вместе с тем имеются достаточно противоречивые сведения о результатах ТФМ у ЛЖВ. Так, в одном из научных исследований ТФМ от здоровых взрослых людей к взрослым ЛЖВ не произошло полного приживления микробиома донора, равно как и каких-либо изменений в системном воспалении [73]. Отсутствие изменений в кишечном микробиоме до и после ТФМ также наблюдается у приматов-макак [74]. Однако после ТФМ у макак было обнаружено увеличение Th17 и Th22 в периферической крови, а также снижение активации CD4+ Т-клеток в ткани кишечника, что позволяет предположить, что при ТФМ могут происходить некоторые защитные изменения [74]. В этой области изучения ВИЧ-инфекции требуются дальнейшие исследования и тщательный анализ полученных результатов ТФМ.

Клинические испытания, оценивающие воздействие определенных пробиотиков (пищевых добавок, содержащих живые бактерии) на ЛЖВ, имели положительные результаты. Пациенты, получавшие АРТ с подавленной вирусной нагрузкой, реагировали на ежедневное добавление пробиотиков: снижением активации иммунных клеток [75], снижением уровней сывороточных маркеров воспаления [76] и уменьшением микробной транслокации [77]. Таким образом, терапия, направленная на микробиом, в форме про- и пребиотиков может быть эффективным способом уменьшения системного хронического воспаления и активации иммунитета во время ВИЧ-инфекции.

Для полного восстановления здоровья кишечника у ЛЖВ может потребоваться многосторонний

подход, направленный на повышение как врожденной, так и адаптивной иммунной функции.

Заключение. В настоящее время научные исследования в области изучения ВИЧ-инфекции посвящены выявлению взаимосвязи между персистенцией ВИЧ-инфекции и микробиомом кишечника. Зачастую ВИЧ переходит в латентную форму на ранних стадиях инфицирования и не может быть устранен ранним применением АРТ. Неспособность современных методов лечения воздействовать на скрытый вирусный резервуар и истощить его является основным препятствием на пути излечения от ВИЧ-инфекции.

Дисбактериоз, связанный с ВИЧ, может лежать в основе хронических заболеваний, которые сохраняются и прогрессируют в течение всего периода ВИЧ-инфекции, несмотря на контроль вирусной нагрузки с помощью АРТ. Выявление связей между кишечными бактериями и ВИЧ-ассоциированными заболеваниями способствует развитию новых методов лечения, направленных на изменение кишечного микробиома. Доказано, что пробиотики оказывают положительное воздействие при ВИЧ-инфекции, включая снижение иммунной активации и микробной транслокации, и даже могут играть определенную роль в снижении передачи ВИЧ через слизистые оболочки. Кишечный микробиом обладает потенциалом воздействия на заболевание ВИЧ на каждом этапе жизненного цикла вируса, от инфицирования до стадии СПИДа, что открывает возможность для терапевтического вмешательства, ориентированного на кишечный микробиом, на каждом из этих этапов.

Таким образом, современные терапевтические стратегии, включая АРТ и средства, направленные на нормализацию кишечного микробиома и уменьшение системного хронического воспаления, могут повлиять на существование резервуара ВИЧ-инфекции и тем самым обеспечить возможность излечения от ВИЧ-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies // *Lancet*. 2008. Jul 26. Vol. 372, No. 9635. P. 293–299. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61113-7.
2. Deeks S.G., Lewin S.R., Ross A.L. et al. International AIDS Society global scientific strategy: towards an HIV cure 2016 // *Nat. Med.* 2016. Aug. Vol. 22, No. 8. P. 839–850. doi: 10.1038/nm.4108.
3. Massanella M., Fromentin R., Chomont N. Residual inflammation and viral reservoirs: alliance against an HIV cure // *Curr. Opin HIV AIDS*. 2016. Mar. Vol. 11, No. 2. P. 234–241. doi: 10.1097/COH.0000000000000230.
4. Zilberman-Schapira G., Zmora N., Itav S. et al. The gut microbiome in human immunodeficiency virus infection // *BMC Med.* 2016. Jun 3. Vol. 14, No. 1. P. 83. doi: 10.1186/s12916-016-0625-3.

5. Zevin A.S., McKinnon L., Burgener A., Klatt N.R. Microbial translocation and microbiome dysbiosis in HIV-associated immune activation // *Curr. Opin HIV AIDS*. 2016. Mar. Vol. 11, No. 2. P. 182–190. doi: 10.1097/COH.0000000000000234.
6. Uprety P., Patel K., Karalius B. et al. Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS). Human Immunodeficiency Virus Type 1 DNA Decay Dynamics With Early, Long-term Virologic Control of Perinatal Infection // *Clin. Infect Dis*. 2017. Jun 1. Vol. 64, No. 11. P. 1471–1478. doi: 10.1093/cid/cix192.
7. Persaud D., Patel K., Karalius B. et al. Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Influence of age at virologic control on peripheral blood human immunodeficiency virus reservoir size and serostatus in perinatally infected adolescents // *JAMA Pediatr*. 2014. Dec. Vol. 168, No. 12. P. 1138–1146. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.1560.
8. Chun T.W., Nickle D.C., Justement J.S. et al. Persistence of HIV in gut-associated lymphoid tissue despite long-term antiretroviral therapy // *J. Infect. Dis*. 2008. Mar 1. Vol. 197, No. 5. P. 714–720. doi: 10.1086/527324.
9. Chomont N., El-Far M., Ancuta P. et al. HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation // *Nat. Med*. 2009. Aug. Vol. 15, No. 8. P. 893–900. doi: 10.1038/nm.1972.
10. Brenchley J.M., Schacker T.W., Ruff L.E. et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract // *J. Exp. Med*. 2004. Sep 20. Vol. 200, No. 6. P. 749–759. doi: 10.1084/jem.20040874.
11. Mudd J.C., Brenchley J.M. Gut Mucosal Barrier Dysfunction, Microbial Dysbiosis, and Their Role in HIV-1 Disease Progression // *J. Infect. Dis*. 2016. Oct 1. Vol. 214, Suppl. 2. P. S58–66. doi: 10.1093/infdis/jiw258.
12. Dillon S.M., Lee E.J., Kotter C.V. et al. An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia // *Mucosal Immunol*. 2014. Vol. 7. P. 983–994. doi: 10.1038/mi.2013.116.
13. Lozupone C.A., Campbell T.B., Flores S.C. et al. Alterations in the gut microbiota associated with HIV-1 infection // *Cell Host Microbe*. 2013. Vol. 14. P. 329–339. doi: 10.1016/j.chom.2013.08.006.
14. Mutlu E.A., 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. Vol. 10. P. e1003829. doi: 10.1371/journal.ppat.1003829.
15. Vazquez-Castellanos J.F., Serrano-Villar S., Latorre A. et al. Altered metabolism of gut microbiota contributes to chronic immune activation in HIV-infected individuals // *Mucosal Immunol*. 2015. Vol. 8. P. 760–772. doi: 10.1038/mi.2014.107.
16. Zhang Y., Xie Z., Zhou J. et al. The altered metabolites contributed by dysbiosis of gut microbiota are associated with microbial translocation and immune activation during HIV infection // *Front Immunol*. 2023. Jan 4. P. 13. P. 1020822. doi: 10.3389/fimmu.2022.1020822.
17. Yukl S.A., Shergill A.K., Ho T. et al. The distribution of HIV DNA and RNA in cell subsets differs in gut and blood of HIV-positive patients on ART: implications for viral persistence // *J. Infect Dis*. 2013 Oct 15. Vol. 208, No. 8. P. 1212–1220. doi: 10.1093/infdis/jit308.
18. Ananworanich J., Chomont N., Eller L.A. et al. RV217 and RV254/SEARCH010 study groups. HIV DNA Set Point is Rapidly Established in Acute HIV Infection and Dramatically Reduced by Early ART // *EBioMedicine*. 2016. Sep. Vol. 11. P. 68–72. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.07.024.
19. Ananworanich J., Sacdalan C.P., Pinyakorn S. et al. Virological and immunological characteristics of HIV-infected individuals at the earliest stage of infection // *J. Virus Erad*. 2016. Vol. 2, No. 1. P. 43–48. PMID: 26889497. PMCID: PMC4754199.
20. Rothenberger M.K., Keele B.F., Wietgreffe S.W. et al. Large number of rebounding/founder HIV variants emerge from multifocal infection in lymphatic tissues after treatment interruption // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2015. Mar 10. Vol. 112, No. 10. P. E1126–34. doi: 10.1073/pnas.1414926112.
21. Yukl S.A., Boritz E., Busch M. et al. Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions: a study of the Berlin patient // *PLoS Pathog*. 2013. Vol. 9, No. 5. P. e1003347. doi: 10.1371/journal.ppat.1003347.
22. Gantner P., Assoumou L., Leruez-Ville M. et al. EVARIST ANRS EP 49 Study Group. HIV-1-RNA in seminal plasma correlates with detection of HIV-1-DNA in semen cells, but not with CMV shedding, among MSM on successful antiretroviral regimens // *J. Antimicrob. Chemother*. 2016. Nov. Vol. 71, No. 11. P. 3202–3205. doi: 10.1093/jac/dkw271.
23. Mujugira A., Celum C., Coombs R.W. et al. HIV Transmission Risk Persists During the First 6 Months of Antiretroviral Therapy // *J. Acquir. Immune Defic Syndr*. 2016. Aug 15. Vol. 72, No. 5. P. 579–584. doi: 10.1097/QAI.0000000000001019.
24. Klatt N.R., Cheu R., Birse K. et al. Vaginal bacteria modify HIV tenofovir microbicide efficacy in African women // *Science*. 2017 Jun 2. Vol. 356, No. 6341. P. 938–945. doi: 10.1126/science.aai9383.
25. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю., Бочарова В.К. Нарушение вагинального микробиома и риск заражения ВИЧ-инфекцией у женщин // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Vol. 15, No. 1. P. 23–31. [Khryanin A.A., Knorrning G.Yu., Bocharova V.K. Violation of the vaginal microbiome and the risk of HIV infection in women // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 1. P. 23–31 (In Russ.)]. doi: 10.22328/2077-9828-2023-15-1-23-31.
26. Wong J.K., Yukl S.A. Tissue reservoirs of HIV // *Curr Opin HIV AIDS*. 2016. Jul. Vol. 11, No. 4. P. 362–370. doi: 10.1097/COH.0000000000000293.
27. Dillon S.M., Lee E.J., Donovan A.M. et al. Enhancement of HIV-1 infection and intestinal CD4+ T cell depletion ex vivo by gut microbes altered during chronic HIV-1 infection // *Retrovirology*. 2016. Jan 14. Vol. 13. P. 5. doi: 10.1186/s12977-016-0237-1.

28. Dubourg G., Lagier J.C., Hüe S. et al. Gut microbiota associated with HIV infection is significantly enriched in bacteria tolerant to oxygen // *BMJ Open Gastroenterol.* 2016. Jul 28. Vol. 3, No. 1. P. e000080. doi: 10.1136/bmjgast-2016-000080.
29. Gootenberg D.B., Paer J.M., Luevano J.M., Kwon D.S. HIV-associated changes in the enteric microbial community: potential role in loss of homeostasis and development of systemic inflammation // *Curr. Opin Infect. Dis.* 2017. Feb. Vol. 30, No. 1. P. 31–43. doi: 10.1097/QCO.0000000000000341.
30. Villanueva-Millán M.J., Pérez-Matute P., Recio-Fernández E. et al. Differential effects of antiretrovirals on microbial translocation and gut microbiota composition of HIV-infected patients // *J. Int. AIDS Soc.* 2017. Mar 9. Vol. 20, No. 1. P. 21526. doi: 10.7448/IAS.20.1.21526.
31. Хрянин А.А., Осипенко М.Ф., Немчанинова О.Б. и др. Стратегии восстановления слизистого барьера кишечника // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021. Т. 1, № 6. С. 88–95. [Khryanin A.A., Osipenko M.F., Nemchaninova O.B. et al. Strategies for restoring the intestinal mucosal barrier // *Experimental and clinical gastroenterology.* 2021. Vol. 1, No. 6. P. 88–95. (In Russ.)). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-88-95.
32. Garrett W.S., Gallini C.A., Yatsunenko T. et al. Enterobacteriaceae act in concert with the gut microbiota to induce spontaneous and maternally transmitted colitis // *Cell Host Microbe.* 2010. Sep 16. Vol. 8, No. 3. P. 292–300. doi: 10.1016/j.chom.2010.08.004.
33. Armstrong A.J.S., Shaffer M., Nusbacher N.M. et al. An exploration of Prevotella-rich microbiomes in HIV and men who have sex with men // *Microbiome.* 2018. Nov 5. Vol. 6, No. 1. P. 198. doi: 10.1186/s40168-018-0580-7.
34. 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. Vol. 9. P. 1451. doi: 10.3389/fmicb.2018.01451.
35. Lee S.C., Chua L.L., Yap S.H. et al. Enrichment of gut-derived Fusobacterium is associated with suboptimal immune recovery in HIV-infected individuals // *Sci Rep.* 2018. Sep 24. Vol. 8, No. 1. P. 14277. doi: 10.1038/s41598-018-32585-x.
36. Ling Z., Jin C., Xie T. et al. Alterations in the Fecal Microbiota of Patients with HIV-1 Infection: An Observational Study in A Chinese Population // *Sci Rep.* 2016. Vol. 6. P. 30673. doi: 10.1111/jcmm.13508.
37. Larsen J.M. The immune response to Prevotella bacteria in chronic inflammatory disease // *Immunology.* 2017. Aug. Vol. 151, No. 4. P. 363–374. doi: 10.1111/imm.12760. Epub 2017 Jun 20.
38. Jiang F., Meng D., Weng M. et al. The symbiotic bacterial surface factor polysaccharide A on *Bacteroides fragilis* inhibits IL-1-induced inflammation in human fetal enterocytes via toll receptors 2 and 4 // *PLoS One.* 2017. Mar 9. Vol. 12, No. 3. P. e0172738. doi: 10.1371/journal.pone.0172738.
39. Noguera-Julian M., Rocafort M., Guillén Y. et al. Gut Microbiota Linked to Sexual Preference and HIV Infection // *EBioMedicine.* 2016. Jan 28. Vol. 5. P. 135–146. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.01.032.
40. Pinto-Cardoso S., Lozupone C., Briceño O. et al. Fecal Bacterial Communities in treated HIV infected individuals on two antiretroviral regimens // *Sci. Rep.* 2017. Mar 6. Vol. 7. P. 43741. doi: 10.1038/srep43741.
41. Nowak R.G., Bentzen S.M., Ravel J. et al. TRUSTRV368 Study Group. Rectal microbiota among HIV-uninfected, untreated HIV, and treated HIV-infected in Nigeria // *AIDS.* 2017. Mar 27. Vol. 31, No. 6. P. 857–862. doi: 10.1097/QAD.0000000000001409.
42. Winter S.E., Winter M.G., Xavier M.N. et al. Host-derived nitrate boosts growth of *E. coli* in the inflamed gut // *Science.* 2013. Feb 8. Vol. 339, No. 6120. P. 708–711. doi: 10.1126/science.1232467.
43. Winter S.E., Thiennimitr P., Winter M.G. et al. Gut inflammation provides a respiratory electron acceptor for Salmonella // *Nature.* 2010. Sep 23. Vol. 467, No. 7314. P. 426–429. doi: 10.1038/nature09415.
44. Deleage C., Schuetz A., Alvord W.G. et al. Impact of early cART in the gut during acute HIV infection // *JCI Insight.* 2016. Jul 7. Vol. 1, No. 10. P. e87065. doi: 10.1172/jci.insight.87065.
45. Mahjoub-Messai F., Bidet P., Caro V. et al. Escherichia coli isolates causing bacteremia via gut translocation and urinary tract infection in young infants exhibit different virulence genotypes // *J. Infect Dis.* 2011. Jun 15. Vol. 203, No. 12. P. 1844–1849. doi: 10.1093/infdis/jir189.
46. Li S.X., Armstrong A., Neff C.P. et al. Complexities of Gut Microbiome Dysbiosis in the Context of HIV Infection and Antiretroviral Therapy // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2016. Jun. Vol. 99, No. 6. P. 600–611. doi: 10.1002/cpt.363.
47. Nowak P., Troseid M., Avershina E. et al. Gut microbiota diversity predicts immune status in HIV-1 infection // *AIDS.* 2015. Vol. 29. P. 2409–2418. doi: 10.1097/QAD.0000000000000869.
48. Yang L., Poles M.A., Fisch G.S. et al. HIV-induced immunosuppression is associated with colonization of the proximal gut by environmental bacteria // *AIDS.* 2016. Vol. 30. P. 19–29. doi: 10.1097/QAD.0000000000000935.
49. Yu G., Fadrosch D., Ma B., Ravel J., Goedert J.J. Anal microbiota profiles in HIV-positive and HIV-negative MSM // *AIDS.* 2014. Vol. 28. P. 753–760. doi: 10.1097/QAD.0000000000000154.
50. Vujkovic-Cvijin I., Dunham R.M., Iwai S. et al. Dysbiosis of the gut microbiota is associated with HIV disease progression and tryptophan catabolism // *Sci. Transl. Med.* 2013. Vol. 5. P. 193ra91. doi: 10.1126/scitranslmed.aar3209.
51. Bender J.M., Li F., Martelly S. et al. Maternal HIV infection influences the microbiome of HIV-uninfected infants // *Sci Transl Med.* 2016. Jul 27. Vol. 8, No. 349. P. 349ra100. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf5103.

52. Vesterbacka J., Rivera J., Noyan K. et al. Richer gut microbiota with distinct metabolic profile in HIV infected Elite Controllers // *Sci Rep*. 2017. Jul 24. Vol. 7, No. 1. P. 6269. doi: 10.1038/s41598-017-06675-1.
53. Hoenigl M., Pérez-Santiago J., Nakazawa M. et al. (1→3)- β -D-Glucan: A Biomarker for Microbial Translocation in Individuals with Acute or Early HIV Infection? // *Front Immunol*. 2016. Oct 3. Vol. 7. P. 404. doi: 10.3389/fimmu.2016.00404.
54. Serrano-Villar S., Rojo D., Martínez-Martínez M. et al. Gut Bacteria Metabolism Impacts Immune Recovery in HIV-infected Individuals // *EBioMedicine*. 2016. Jun. Vol. 8. P. 203–216. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.04.033.
55. Rivière A., Selak M., Lantin D. et al. Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut // *Front Microbiol*. 2016. Jun 28. Vol. 7. P. 979. doi: 10.3389/fmicb.2016.00979.
56. Imai K., Yamada K., Tamura M. et al. Reactivation of latent HIV-1 by a wide variety of butyric acid-producing bacteria // *Cell Mol. Life Sci*. 2012. Aug. Vol. 69, No. 15. P. 2583–2592. doi: 10.1007/s00018-012-0936-2.
57. Bolduc J.F., Hany L., Barat C. et al. Epigenetic Metabolite Acetate Inhibits Class I/II Histone Deacetylases, Promotes Histone Acetylation, and Increases HIV-1 Integration in CD4+ T-Cells // *J. Virol*. 2017. Jul 27. Vol. 91, No. 16. P. e01943–16. doi: 10.1128/JVI.01943-16.
58. Rasmussen T.A., Lewin S.R. Shocking HIV out of hiding: where are we with clinical trials of latency reversing agents? // *Curr. Opin HIV AIDS*. 2016. Jul. Vol. 11, No. 4. P. 394–401. doi: 10.1097/COH.0000000000000279.
59. Nix L.M., Tien P.C. Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular risk in HIV // *Curr. HIV/AIDS Rep*. 2014. Vol. 11. P. 271–278. doi: 10.1007/s11904-014-0219-7.
60. Aron-Wisniewsky J., Clément K. The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders // *Nat. Rev. Nephrol*. 2016. Vol. 12, No. 3. P. 169–181. doi:10.1038/nrneph.2015.191
61. Srinivasa S., Fitch K.V., Lo J. et al. Plaque burden in HIV-infected patients is associated with serum intestinal microbiota-generated trimethylamine // *AIDS*. 2015. Vol. 29. P. 443–452. doi: 10.1097/QAD.0000000000000565.
62. Haissman J.M., Knudsen A., Hoel H. et al. Microbiota-Dependent Marker TMAO Is Elevated in Silent Ischemia but Is Not Associated With First-Time Myocardial Infarction in HIV Infection // *J. Acquir Immune Defic Syndr*. 2016. Vol. 71, No. 2. P. 130–136. doi:10.1097/QAI.0000000000000843.
63. Dieffenbach C.W., Fauci A.S. Thirty years of HIV and AIDS: future challenges and opportunities // *Ann. Intern. Med*. 2011. Vol. 154. P. 766–771. doi: 10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00345.
64. Kartalija M., Sande M.A. Diarrhea and AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy // *Clin. Infect Dis*. 1999. Vol. 28. P. 701–705. quiz 6–7. doi: 10.1086/515191.
65. Montessori V., Press N., Harris M., Akagi L., Montaner J.S. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection // *CMAJ*. 2004. Vol. 170. P. 229–238.
66. Lozupone C.A., Rhodes M.E., Neff C.P. et al. HIV-induced alteration in gut microbiota: driving factors, consequences, and effects of antiretroviral therapy // *Gut Microbes*. 2014. Vol. 5. P. 562–570.
67. Weingarden A., Gonzalez A., Vazquez-Baeza Y. et al. Dynamic changes in short- and long-term bacterial composition following fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection // *Microbiome*. 2015. Vol. 3. P. 10. doi: 10.1186/s40168-015-0070-0.
68. Iida N., Dzutsev A., Stewart C.A. et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment // *Science*. 2013. Vol. 342. P. 967–970. doi: 10.1126/science.1240527.
69. Clayton T.A., Baker D., Lindon J.C., Everett J.R., Nicholson J.K. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2009. Vol. 106. P. 14728–14733. doi: 10.1073/pnas.0904489106.
70. Haiser H.J., Gootenberg D.B., Chatman K. et al. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta* // *Science*. 2013. Vol. 341. P. 295–298. doi: 10.1126/science.1235872.
71. Caceres C.F., O'Reilly K.R., Mayer K.H., Baggaley R. PrEP implementation: moving from trials to policy and practice // *J. Int. AIDS Soc*. 2015. Vol. 18. P. 20222. doi: 10.7448/IAS.18.4.20222.
72. Lee C.H., Steiner T., Petrof E.O. et al. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2016. Jan 12. Vol. 315, No. 2. P. 142–149. doi: 10.1001/jama.2015.18098.
73. Vujkovic-Cvijin I., Rutishauser R.L., Pao M. et al. Limited engraftment of donor microbiome via one-time fecal microbial transplantation in treated HIV-infected individuals // *Gut Microbes*. 2017. Sep 3. Vol. 8, No. 5. P. 440–450. doi: 10.1080/19490976.2017.1334034.
74. Hensley-McBain T., Zevin A.S., Manuzak J. et al. Effects of Fecal Microbial Transplantation on Microbiome and Immunity in Simian Immunodeficiency Virus-Infected Macaques // *J. Virol*. 2016. Apr 29. Vol. 90, No. 10. P. 4981–4989. doi: 10.1128/JVI.00099-16.
75. D'Ettorre G., Ceccarelli G., Giustini N. et al. Probiotics Reduce Inflammation in Antiretroviral Treated, HIV-Infected Individuals: Results of the «Probio-HIV» Clinical Trial // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, No. 9. P. e0137200. doi: 10.1371/journal.pone.0137200.

76. Falasca K., Vecchiet J., Ucciferri C. et al. Effect of Probiotic Supplement on Cytokine Levels in HIV-Infected Individuals: A Preliminary Study // *Nutrients*. 2015. Vol. 7. P. 8335–8347. doi: 10.3390/nu7105396.
77. Villar-Garcia J., Hernandez J.J., Guerri-Fernandez R. et al. Effect of probiotics (*Saccharomyces boulardii*) on microbial translocation and inflammation in HIV-treated patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *J. Acquir Immune Defic Syndr*. 2015. Vol. 68. P. 256–263. doi: 10.1097/QAI.0000000000000468.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 05.09.2023 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — А. А. Хрянин, Е. В. Пушкарёв. Вклад в сбор данных — А. А. Хрянин, Е. В. Пушкарёв, В. К. Бочарова. Вклад в анализ данных и выводы — А. А. Хрянин, Е. В. Пушкарёв, В. К. Бочарова. Вклад в подготовку рукописи — А. А. Хрянин, Е. В. Пушкарёв, В. К. Бочарова.

Сведения об авторах:

Хрянин Алексей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Новосибирск, Красный пр., д. 52; президент региональной общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов»; 630004, Новосибирск, ул. Ленина, д. 55; e-mail: khryanin@mail.ru; ORCID 0000–0001–9248–8303;

Пушкарёв Евгений Владимирович — аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Новосибирск, Красный пр., д. 52; e-mail: lotar100@mail.ru; ORCID 0000–0001–9536–1551;

Бочарова Валентина Константиновна — врач-ординатор кафедры дерматовенерологии с клиникой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: valuha-95@yandex.ru; ORCID 0000–0003–4671–7288.