

УДК 616.9+364.272

## ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, УПОТРЕБЛЯЮЩИХ ОПИАТЫ

<sup>1</sup>А.Н.Холодная, <sup>1,2</sup>Д.А.Люзнов, <sup>1</sup>С.Л.Николаенко, <sup>1</sup>Е.А.Блохина, <sup>1</sup>Т.С.Ярославцева, <sup>3</sup>Е.М.Крупницкий

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А.Смординцева» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М.Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2018 г.

В последние годы у больных ВИЧ-инфекцией показана прогностическая значимость показателей интерлейкина 6 и Д-димера, характеризующих хроническое системное воспаление. Актуально изучение влияния употребления опиатов на параметры системного воспалительного ответа. Цель исследования: оценить содержание ИЛ-6 и Д-димера в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией, активно употребляющих опиаты, по сравнению с пациентами в ремиссии и отрицающими употребление опиатов в анамнезе. Материалы и методы. Обследовано 346 больных ВИЧ-инфекцией на 3 клинической стадии заболевания. Выделены группы пациентов: активно употребляющих опиаты (хотя бы однократное употребление за 30 дней, предшествовавших включению); воздерживающихся от употребления опиатов более 30 дней на момент обследования; а также пациентов, отрицавших употребление опиатов в анамнезе. Результаты. Выявлены более высокие средние логарифмически преобразованные (log) значения концентраций ИЛ-6 (0,4 [σ 1,0]; p<0,0001) и Д-димера (-0,6 [σ 0,9]; p<0,0001) в группе активных опиатных потребителей, по сравнению с больными, не употреблявшими опиаты в течение 30 дней и более (-0,1 [σ 1,0] и -0,9 [σ 0,8] соответственно), а также пациентами, отрицавшими факт употребления опиатов в анамнезе (-0,4 [σ 0,7] и -1,3 [σ 0,7]). Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об усилении системного воспалительного ответа под влиянием хронического употребления опиатов.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, интерлейкин 6 (ИЛ-6), Д-димер, потребители инъекционных наркотиков, опиаты, хроническое системное воспаление, микробная транслокация.

## ASSESSMENT OF SYSTEMIC INFLAMMATION MARKERS IN HIV INFECTED OPIATE USERS

<sup>1</sup>A.N.Kholodnaya, <sup>1,2</sup>D.A.Lioznov, <sup>1</sup>S.L.Nikolaenko, <sup>1</sup>E.A.Blokhina, <sup>1</sup>T.S.Yaroslavtseva, <sup>3</sup>E.M.Krupitskiy

<sup>1</sup>FSBEI HE I.P.Pavlov SPbMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>V.M.Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia

Interleukin 6 and D-dimer known as chronic systemic inflammation markers shown prognostic significance in course of HIV-disease. Association between opioid use and systemic inflammation response are still elucidate. Objective: assess plasma levels of IL-6 and D-dimer in HIV-positive patients in groups formed on the base of opiate use activity. Materials and methods. Cross-sectional study of 346 HIV-positive ART-naive individuals. Participants were categorized into 3 groups according to their history of opioid use: 1) current opioid use — past 30 day opioid use; 2) «ever» opioid use — no use in past 30 days; 3) «never» opioid use. Results. Participants with current opioid use had higher log-transformed IL-6 (0,4 [σ 1,0]; p<0,0001) and D-dimer (-0,6 [σ 0,9]; p<0,0001) levels than participants who reported «ever» (-0,1 [σ 1,0] and -0,9 [σ 0,8]), or «never» (-0,4 [σ 0,7] and -1,3 [σ 0,7]) opioid use. Conclusion. Opioid use in HIV-positive participants is associated with higher inflammatory response.

**Key words:** HIV, interleukin 6 (IL-6), D-dimer, IDU, opiates, systemic inflammation, microbial translocation.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-2-90-95>

**Введение.** Современная антиретровирусная терапия (АРВТ) значительно повлияла на выживаемость больных с инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В связи с увеличением

продолжительности жизни возросла актуальность сопутствующей патологии у этих пациентов: соматических болезней, хронических инфекций и интоксикаций. Существенная роль в генезе СПИД-неассоциированных поражений (сердечно-сосудистые заболевания, метаболические нарушения, онкологические процессы, неврологические расстройства) у ВИЧ-инфицированных принадлежит системному воспалению.

Согласно современным представлениям, хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс характеризуется следующими патогенетическими феноменами: системной воспалительной реакцией, микротромбообразованием, стресс-реакцией нейроэндокринной системы и органной дисфункцией. Движущей силой системного воспаления в течении ВИЧ-инфекции признана персистирующая активация иммунной системы, поддерживаемая преимущественно за счет усиленной транслокации бактериальных продуктов из кишечника в кровотоки в условиях специфического повреждения интестинального барьера [1].

В последние годы установлено, что повышенное содержание основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа) и маркеров активации коагуляции (Д-димер, фибриноген) в сыворотке крови ассоциировано с развитием соматической патологии и риском летальных исходов как в популяции в целом, так и у больных ВИЧ-инфекцией [2].

Интерлейкин 6 (ИЛ-6) — провоспалительный цитокин с широким спектром действия, продуцируемый различными клетками: моноцитами, макрофагами, эндотелиальными, эпителиальными, глиальными, гладкомышечными клетками, фибробластами, Т-хелперами 2 типа и др. Преходящая местная экспрессия в тканях ИЛ-6 путем стимуляции острофазового иммунного ответа и гемопоеза призвана защищать организм от инфекционных агентов и повреждений. В норме, после восстановления тканевого гомеостаза, синтез ИЛ-6 прекращается. Показано, что дисрегулированная непрерывная клеточная продукция ИЛ-6 играет важную роль в патогенезе многих заболеваний [3, 4]. В частности, ИЛ-6 известен в качестве прогностического маркера клинических исходов у больных ВИЧ-инфекцией. Так, выявлена ассоциация высоких значений концентрации ИЛ-6 и Д-димера в плазме крови с такими состояниями, как сердечно-сосудистые и не связанные со СПИД онкологические заболевания, и «смертью от любых причин» [5–8]. Кроме того, установлено, что плазменные концент-

рации ИЛ-6 и Д-димера повышаются в динамике ВИЧ-инфекции вне зависимости от эффективности АРВТ [9]. Следует отметить, что Д-димер, в качестве дополнительного критерия системного воспаления, рассматривается как показатель хронически протекающего ДВС-синдрома [1].

Употребление опиатов является не только фактором риска инфицирования ВИЧ, но и может усугублять течение инфекционного процесса. Для определения оптимальной тактики ведения таких пациентов требуется понимание механизмов влияния хронического употребления опиатов на естественное течение ВИЧ-инфекции. Воздействие опиатов ведет к серьезным функциональным нарушениям различных систем организма, в том числе иммунной регуляции. Однако особенности влияния хронического употребления опиатов на иммунную систему при ВИЧ-инфекции изучены недостаточно. Ранее считалось, что опиаты оказывают преимущественно иммуносупрессивное действие. При изучении хронического введения героина на грызунах были показаны иммуносупрессивные эффекты, связанные с активацией опиоидных рецепторов в центральной нервной системе, а также рецепторов, экспрессируемых лимфоцитами и макрофагами [10]. Позже было установлено, что роль опиоидных рецепторов в функционировании иммунной системы более сложная и неоднозначная. Различные вещества из группы опиатов и режимы их применения показали, наряду с иммуносупрессивными, также иммуностимулирующие и даже сочетанные эффекты воздействия. При этом на фоне хронического применения морфина существенно повышалась концентрация ИЛ-6 в сыворотке мышей вследствие активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и вегетативной нервной системы [10]. Таким образом, представляет интерес оценка концентрации ИЛ-6 и Д-димера как показателей хронического системного воспаления у ВИЧ-инфицированных потребителей опиатов.

**Цель:** оценить содержание ИЛ-6 и Д-димера в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией и сопоставить показатели в группах на основании фактора употребления опиатов.

**Материалы и методы.** Кросс-секционное исследование проведено в лаборатории хронических вирусных инфекций ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова в 2014–2017 годах. Согласно критериям включения, обследованы 346 АРВТ-наивных больных на 3 клинической стадии ВИЧ-инфекции. На основании анамнестических данных об употреблении опиатов, участники распределены в группы:

А. Пациенты, активно употребляющие опиаты — сообщившие хотя бы об однократном употреблении опиатов в течение 30 дней перед включением в исследование — 121 человек.

В. Пациенты, указавшие на употребление опиатов в анамнезе, но отрицающие их прием в течение 30 дней, предшествовавших включению — 182 человека (далее — «неактивные» наркопотребители).

С. Пациенты, отрицающие употребление опиатов когда-либо — 43 человека.

По данным опроса, активные потребители имели длительный стаж опиатной зависимости, в среднем 14,6 ( $\sigma$  5,4) года. Ремиссия в группе «неактивных» наркопотребителей в основном не превышала (по данным опроса) 5-летний порог: медиана — 3 (1,5; 4,6) года. Чаще пациенты употребляли героин (61%), некоторые указали на сочетание героина и метадона (33%), значительно реже — только метадон (6%).

Для анализа также учитывали число CD4-лимфоцитов и вирусную нагрузку РНК ВИЧ в сыворотке крови, анамнестические данные о лабораторно подтвержденных хронических вирусных гепатитах и об употреблении алкоголя в течение предшествовавших 30 дней.

Для определения концентрации ИЛ-6 в плазме крови проводили хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с помощью набора Ultra-sensitive Single-Plex kit (MesoScale Diagnostics, Rockville MD), с рабочим диапазоном 0,091–1498 пг/мл. Использованы 3 контрольные плазмы с коэффициентом вариации внутри исследования 2,30–4,83%.

Концентрацию Д-димера в плазме крови определяли на автоматическом анализаторе коагуляции крови STAR (Diagnostica Stago), используя иммунотурбидиметрический анализ (набор реактивов Liatest D-DI; Diagnostica Stago, Parsippany, NJ). Также были исследованы 3 контрольные плазмы с коэффициентом вариации внутри исследования 2,29 — 18,80%.

Протокол исследования и информированное согласие были одобрены Этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

Статистический анализ осуществлен в программном пакете SAS. Для описания данных использовали: при нормальном распределении —  $M$  ( $\sigma$ ), где  $M$  — среднее арифметическое,  $\sigma$  — стандартное отклонение; для распределений отличных от нормального —  $Me$  (min; 25%; 75%; max) — медиана

(минимальное значение; 25-й; 75-й процентиля; максимальное значение) соответственно. Значения концентраций ИЛ-6 и Д-димера подвергали логарифмированию для нормализации распределения. Межгрупповые сравнения в отношении нормально распределенных количественных признаков выполняли посредством дисперсионного анализа, если сравниваемые совокупности не подчинялись закону нормального распределения — с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Для сравнения качественных признаков использовали критерий независимости  $\chi^2$ . За критический уровень значимости для всех разделов исследования принято  $p=0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Среди обследованных преобладали мужчины (70,7%), средний возраст больных — 33,7 ( $\sigma$  5,6) года. Не выявлено значимых различий между группами пациентов по числу CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузке ВИЧ в сыворотке крови, что позволило не проводить дополнительную стратификацию при последующей оценке показателей (табл. 1).

Ожидаемо высокой в группах наркопотребителей была частота коинфекции ВИЧ и вируса гепатита С (у 98,3% активных и 94,1% «неактивных» потребителей, по анамнестическим данным). Также равномерно высокой во всех трех группах обследуемых была активность употребления алкоголя.

Несмотря на то, что значения концентрации ИЛ-6 в целом распределились достаточно широко (от 0,2 до 764,8 пг/мл), у 75% участников показатель оставался в пределах 1,6 пг/мл. И хотя максимально высокий уровень зафиксирован в группе «неактивных» наркопотребителей, после логарифмирования средняя концентрация у активно употребляющих опиаты была значимо выше по сравнению с другими группами (0,4 ( $\sigma$  1,0) log пг/мл;  $p<0,0001$ ).

Результаты определения концентрации Д-димера в плазме крови имели менее выраженный разброс (от 0,00 до 7,1 мкг/мл), после логарифмированных данных средняя концентрация также с высокой степенью статистической значимости была выше в группе пациентов, употреблявших опиаты активно (-0,6 ( $\sigma$  0,9) log пг/мл;  $p<0,0001$ ).

Статистически значимых различий исследуемых показателей между «неактивными» потребителями и пациентами, отрицавшими употребление опиатов, не выявлено (табл. 2).

Таким образом, более высокие средние значения концентраций ИЛ-6 и Д-димера в группе ВИЧ-инфицированных, активных опиатных потребителей, по сравнению с больными двух групп,

Таблица 1

## Клинико-демографические характеристики пациентов обследованных групп

Характеристики	Группы			
	А	В	С	
	Пациенты, активно употреблявшие опиаты	Пациенты, не употреблявшие опиаты 30 дней, но употреблявшие в анамнезе	Пациенты, отрицавшие употребление опиатов	
n — число участников, чел.	n=121	n=182	n=43	
Пол	Мужской, %	71,1	74,2	54,5
	Женский, %	28,9	25,8	45,5
Возраст	M (σ)	33,3 (4,6)	33,6 (5,0)	35,2 (9,1)
	Me (25%; 75%)	33,0 (30,0; 36,0)	33,5 (30,0; 37,0)	34,5 (29,0; 41,5)
Число CD4-лимфоцитов, клеток/мкл	M (σ)	507 (298)	540 (306)	571 (262)
	Me (25%; 75%)	444 (299; 675)	493 (328; 711)	514 (411; 722)
Вирусная нагрузка ВИЧ (log10)	M (σ)	4,3 (1,2)	4,2 (1,1)	4,4 (0,9)
	Me (25%; 75%)	4,3 (3,6; 5,3)	4,3 (3,4; 5,0)	4,5 (3,8; 4,9)
Сопутствующий ХГС	Нет, n (%)	2 (1,7)	11 (5,9)	33 (75,0)
	Да, n (%)	119 (98,3)	175 (94,1)	11 (25,0)
Употребление алкоголя в течение последних 30 дней*	Пациенты, чрезмерно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования, n (%)	95 (78,5)	119 (64,0)	36 (81,8)
	Пациенты, умеренно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования, n (%)	18 (14,9)	22 (11,8)	6 (13,6)
	Пациенты, не употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования, n (%)	8 (6,6)	45 (24,2)	2 (4,5)

\* — Чрезмерное употребление: для женщин — более трех стандартных доз алкоголя в день или семи в неделю; для мужчин — более четырех стандартных доз в день или четырнадцати в неделю; умеренное употребление — не более одной стандартной дозы в день для женщин и двух для мужчин; стандартная доза алкоголя: 355 мл 5%-ного напитка, или 150 мл 12,5%-ного напитка, или 45 мл 40%-ного напитка.

свидетельствуют об усилении системного воспалительного ответа под влиянием опиатов.

По литературным данным, у больных ВИЧ-инфекцией содержание ИЛ-6 в плазме крови положительно коррелирует с концентрацией растворимого рецептора CD14 (sCD14) — маркера моноцитарной активации, индуцируемой липополисахаридом (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий [11, 12]. Это можно объяснить тем, что выработка ИЛ-6 стимулируется, в том числе при взаимодействии миеоидных клеток с продуктами бактериального происхождения, включая эндотоксин (ЛПС).

Ранее нами было обосновано и показано значимо более высокое среднее значение концентрации sCD14 в динамике заболевания в группе активных опиатных наркопотребителей, больных ВИЧ-инфекцией, по сравнению с пациентами, не употребляющими опиаты [13].

Полученные результаты дают основания рассматривать патогенетическую цепочку, связывающую упо-

требление опиатов и хроническое системное воспаление через усиление проницаемости кишечной стенки для бактериальных компонентов и метаболитов.

Механизмы иммунной активации и сопутствующего ей системного воспаления вследствие влияния опиатов на барьерную функцию слизистой оболочки кишечника в целом практически не изучены. Однако в аспекте патогенеза ВИЧ-инфекции поражение слизистой оболочки кишечника представляется одним из наиболее уязвимых звеньев, в рамках которого возможна суммация негативных эффектов, обусловленных ВИЧ и воздействием опиатов.

Факт усиления микробной транслокации из кишечника под влиянием опиатов подтвержден в исследованиях на мышах [14–16]. В основе данного явления лежит экспрессия опиоидных рецепторов непосредственно в желудочно-кишечном тракте, в основном на клетках энтеральной нервной системы. Связываясь с этими рецепторами, различные эндогенные и экзогенные опиоиды спо-

Таблица 2

## Средние значения концентрации ИЛ-6 и Д-димера в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией

Характеристики	Выборка в целом (n=346)	Группы			p
		А *Пациенты, активно употреблявшие опиаты	В **Пациенты, не употреблявшие опиаты 30 дней, но употреблявшие в анамнезе	С ***Пациенты, отрицавшие употребление опиатов	
Log ИЛ-6, пг/мл					
М (σ)	0,1 (1,0)	0,4 (1,0)	-0,1 (1,0)	-0,4 (0,7)	<0,0001
Me	-0,1	0,3	-0,3	-0,3	p****
min; 25%; 75%; max	-1,9; -0,6; 0,5; 6,6	-1,2; -0,2; 0,8; 3,7	-1,9; -0,7; 0,3; 6,6	-1,6; -1,0; 0,1; 1,9	<0,05 p****
ИЛ-6, пг/мл					
М (σ)	4,4 (41,9)	2,9 (5,5)	6,3 (57,7)	0,9 (1,0)	
Me	0,9	1,3	0,7	0,8	
min; 25%; 75%; max	0,2; 0,5; 1,6; 764,8	0,3; 0,8; 2,2; 40,3	0,2; 0,5; 1,4; 764,8	0,2; 0,4; 1,1; 6,9	
Log Д-димер, мкг/мл					
М (σ)	-0,8 (0,9)	-0,6 (0,9)	-0,9 (0,8)	-1,3 (0,7)	<0,0001
Me	-0,9	-0,7	-1,0	-1,2	p****
min; 25%; 75%; max	-3,5; -1,4; -0,3; 2,0	-3,5; -1,1; -0,1; 2,0	-3,2; -1,5; -0,5; 1,7	-3,2; -1,7; -0,8; 0,1	<0,05 p****
Д-димер, мкг/мл					
М (σ)	0,7 (0,8)	0,9 (1,0)	0,6 (0,7)	0,4 (0,2)	
Me	0,4	0,5	0,4	0,3	
min; 25%; 75%; max	0,0; 0,3; 0,7; 7,1	0,0; 0,3; 0,9; 7,1	0,0; 0,2; 0,6; 5,2	0,0; 0,2; 0,5; 1,1	

способны модулировать моторику и кишечную секрецию, что ожидаемо влечет за собой изменения состава кишечного бактериального сообщества [17]. Кроме того, опиоидные рецепторы, экспрессируемые на иммунных клетках, играют роль в воспалительных изменениях кишечной стенки [17]. В свою очередь, местное воспаление и нарушение таксономического и метаболического профиля микробиома — факторы, доказанно повышающие проницаемость интестинального барьера.

Ввиду высокой встречаемости коморбидности ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С в изучаемой популяции заслуживает внимания роль микробной транслокации и секреции ИЛ-6 в поражении печени. Так, показано, что у лиц, коинфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С, эндотоксин-обусловленная секреция ИЛ-6 активирует звездчатые клетки печени, продуцирующие межклеточное вещество, богатое коллагеном [18]. Таким образом реализуется вклад бактериальной транслокации в про-

грессирование фиброза печени. Показанное нами отсутствие значимых различий изучаемых показателей между пациентами в ремиссии и не употребляющими опиаты позволяет предположить снижение рисков прогрессирования фиброза печени у больных, преодолевших зависимость.

**Заключение.** Показанная нами активация системного воспалительного ответа, на основе результатов оценки ИЛ-6 и Д-димера в группе активных опиатных потребителей, подчеркивает повышенный риск неблагоприятного течения ВИЧ-инфекции и развития вторичной соматической патологии в данной группе. Патогенетической основой выявленных нарушений, вероятно, является влияние опиатов на проницаемость кишечного барьера.

Полученные данные обосновывают необходимость разработки для данной категории больных профилактических и терапевтических подходов, нацеленных на защиту и восстановление барьерных свойств кишечной слизистой.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Журавлева Ю.А., Соломатина Л.В. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс // Цитокины и воспаление. 2008. № 4. С. 31–36. [Gusev E.Yu., Yurchenko L.N., Chereshevnev V.A., Zhuravleva Yu.A., Solomatina L.V. Chronic systemic inflammation as a typical pathological process. *Cytokines and Inflammation*, 2008, No. 4, pp. 31–36 (In Russ.).]
2. Hart B.B., Nordell A.D., Okulicz J.F. et al. Inflammation-related morbidity and mortality among HIV-positive adults: how extensive is it? *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2018, Vol. 77, No. 1, pp. 1–7.

3. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2014, Vol. 6, No. 10, pp. a016295. DOI:10.1101/cshperspect.a016295.
4. Tanaka T., Kishimoto T. The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunol. Res.*, 2014, No. 2, pp. 288–294.
5. Kuller L.H., Tracy R., Bellosso W., De Wit S. et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.*, 2008, Vol. 5, No. 10, pp. e203. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050203.
6. Dolan S.E., Hadigan C., Killilea K.M. et al. Increased cardiovascular disease risk indices in HIV-infected women. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2005, Vol. 39, No. 1, pp. 44–54.
7. Borges Á.H., O'Connor J.L., Phillips A.N. et al. Interleukin 6 is a stronger predictor of clinical events than high-sensitivity C-Reactive protein or D dimer during HIV infection. *J. Infect. Dis.*, 2016, No. 214, pp. 408–416.
8. Young L.C., Roediger M.P., Grandits G. et al. Relationship between inflammatory and coagulation biomarkers and cardiac autonomic function in HIV-infected individuals. *Biomarkers in Medicine*, 2014, Vol. 8, No. 9, pp. 1073–1083.
9. Grund B., Baker J.V., Deeks S.G. et al. Relevance of Interleukin-6 and Ddimer for serious non-AIDS morbidity and death among HIV-positive adults on suppressive antiretroviral therapy. *PLoS One*, 2016, No. 11, pp. e0155100.
10. Wang X., Zhang T. et al. Opioids and HIV/HCV Infection. *J. Neuroimmune Pharmacology*, 2011, Vol. 6, No. 4, pp. 477–489.
11. Shive C.L., Biancotto A., Funderburg N.T. et al. HIV-1 is not a major driver of increased plasma IL-6 levels in chronic HIV-1 disease. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2012, Vol. 61, No. 2, pp. 145–152.
12. Sandler N.G., Wand H., Roque A. et al. Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection. *J. Infect. Dis.*, 2011, Vol. 203, No. 6, pp. 780–790.
13. Холодная А.Н., Лиюзов Д.А., Блохина Е.А., Ярославцева Т.С., Крупницкий Е.М. Оценка концентрации растворимого рецептора CD14 в плазме у ВИЧ-инфицированных потребителей опиатов // Журнал инфектологии. 2018. Т. 10 (1). С. 47–54. DOI:10.22625/2072-6732-2018-10-1-47-54. [Kholodnaya A.N., Lioznov D.A., Blokhina E.A., Yaroslavtseva T.S., Krupitskiy E.M. Evaluation of the concentration of the soluble receptor CD14 in plasma in HIV-infected opiate users. *Journal of Infectology*, 2018, Vol. 10 (1), pp. 47–54. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-47-54 (In Russ.)].
14. Meng J., Yu H., Ma J., Wang J. et al. Morphine induces bacterial translocation in mice by compromising intestinal barrier function in a TLR-Dependent manner. *PLoS ONE*, 2013, No. 8, pp. e54040.
15. Babrowski T., Holbrook C., Moss J., Gottlieb L., Valuckaite V., Zaborin A. et al. *Pseudomonas aeruginosa* virulence expression is directly activated by morphine and is capable of causing lethal gut-derived sepsis in mice during chronic morphine administration. *Ann. Surg.*, 2012, No. 255, pp. 386–393.
16. Sindberg G.M., Sharma U., Banerjee S. et al. An infectious murine model for studying the systemic effects of opioids on early HIV pathogenesis in the gut. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 2014, No. 10, pp. 74–87.
17. Meng J., Sindberg G.M., Roy S. Disruption of gut homeostasis by opioids accelerates HIV disease progression. *Front. Microbiol.*, 2015, No. 6, pp. 643. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00643.
18. French A.L., Evans C.T., Agniel D.M. et al. Microbial Translocation and Liver Disease Progression in Women Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus. *J. Infect. Dis.*, 2013, Vol. 208, No. 4, pp. 679–689.

Статья поступила 01.04.2018 г.

Контактная информация: Лиюзов Дмитрий Анатольевич, e-mail: dlioznov@yandex.ru

#### Коллектив авторов:

Холодная Анастасия Николаевна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, (812) 338-70-58, e-mail: ancold@inbox.ru;

Лиюзов Дмитрий Анатольевич — д.м.н., зам. директора по научной работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А.Сморodinцева» МЗ РФ; зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, (812) 338-70-58, e-mail: dlioznov@yandex.ru;

Николаенко Светлана Леонидовна — к.м.н., с.н.с. лаборатории хронических вирусных инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, (812) 338-60-40, e-mail: nikolaenkos@yandex.ru;

Блохина Елена Андреевна — к.м.н., зам. директора Института фармакологии им. академика А.В.Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; в.н.с. лаборатории клинической фармакологии аддитивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. академика А.В.Вальдмана, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, (812) 338-60-73, e-mail: blokhinaelena@gmail.com;

Ярославцева Татьяна Сергеевна — ученый секретарь Института фармакологии им. академика А.В.Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, (812) 338-60-73, e-mail: tatiayanaroslavtseva@gmail.com;

Крупницкий Евгений Михайлович — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, руководитель отдела наркологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М.Бехтерева» МЗ РФ, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3, (812) 365-22-17, e-mail: krueator@gmail.com.