

Журнал клінічних та експериментальних  
**JC&EMIR**  
медичних досліджень

УДК 616.98:578.828

**Abstract**

Dyachenko A. G.,  
Gorobchenko K. M. \*,  
<sup>1)</sup> Savinova E. V.,  
Miroshnechenko E. A.,  
<sup>2)</sup> Shkrioba O.A.,  
Sumy State University,  
2 Rymkogo-Korsakova St.,  
Sumy, 40007, Ukraine;  
<sup>1)</sup> Kharkov Medical Academy of  
Postgraduate Education,  
58 Korchagintsev St., Kharkov,  
61176, Ukraine;  
<sup>2)</sup> Road Clinical Hospital  
3a Privoczalna St., Sumy  
40003, Ukraine

**INTESTINAL HOMEOSTASIS AND HIV-INFECTION  
(REVIEW)**

Permanent balance between microbiota, intestinal barrier and mucosal immune system is the basis of the normal intestinal homeostasis. HIV infection leads to significant violations of the immune status and structural damage of the intestinal mucosa that is a threat barrier function. The weakening of the immune pressure leads to disbiotic processes and microbial translocation that causes chronic activation of the immune system and the progression of HIV infection. Although the introduction of combined antiretroviral therapy is a great achievement in the treatment of HIV infection remains a need for some additional measures aimed to restore the structure and functional integrity of the intestinal epithelium.

The hypothesis that probiotic administration protects the gut surface and can delay progression of HIV infection to the AIDS was proposed in 1995. Over the last five years, new studies have clarified the significance of HIV-1 infection of the gut associated lymphoid tissue (GALT) for subsequent alterations in the microflora and breakdown of the gut mucosal barrier leading to pathogenesis and development of AIDS. Current studies show that loss of gut CD4+ Th17 cells, which differentiate in response to normal microflora, occurs early in HIV-1 disease. Microbial translocation and suppression of the T regulatory (Treg) cell response is associated with chronic immune activation and inflammation. Combinations of probiotic bacteria, which upregulate Treg activation, have a promising effect in suppressing pro inflammatory immune response in models of autoimmunity including inflammatory bowel disease and provide a rationale for use of probiotics in HIV-1/AIDS. Disturbance of the microbiota early in HIV-1 infection leads to greater dominance of potential pathogens, reducing levels of bifidobacteria and lactobacillus species and increasing mucosal inflammation. The interaction of chronic or recurrent infections and immune activation contributes to nutritional deficiencies that have lasting consequences. As discussed here, current and emerging studies support the concept that probiotic bacteria can provide specific benefit in HIV-1 infection.

**Key words:** intestinal microbiota, intestinal barrier, dysbacteriosis, HIV infection.

**Corresponding author:** \* horobchenko2013@yandex.ru

## Резюме

Дьяченко А. Г.,  
Горобченко Е. Н. \*,  
<sup>1)</sup>Савинова Е. М.,  
Мирошниченко Е. А.,  
<sup>2)</sup>Шкрюба А.А.,  
Сумский государственный  
университет,  
ул. Римского-Корсакова, 2,  
Сумы, 40007, Украина;  
<sup>1)</sup> Харьковская медицинская  
академия последипломного  
образования,  
ул. Корчагинцев, 58, Харьков,  
61176, Украина;  
<sup>2)</sup>ГУ «Линейная поликлиника  
ст. Сумы»  
ул. Привокзальная, 3а, Сумы  
40003, Украина

## Резюме

Дьяченко А. Г.,  
Горобченко К. М. \*,  
<sup>1)</sup> Савинова О. М.,  
Мирошниченко О. О.,  
<sup>2)</sup>Шкрюба О.А.  
Сумський державний  
університет,  
вул. Римського-Корсакова, 2,  
Суми, 40007, Україна;  
<sup>1)</sup>Харківська медична  
академія післядипломної  
освіти,  
вул. Корчагинців, 58, Харків,  
61176, Україна ;  
<sup>2)</sup>ДУ «Лінійна поліклініка ст.  
Суми»  
Вул. Привокзальна, 3а, Суми  
40003, Україна

## КИШЕЧНЫЙ ГОМЕОСТАЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Постоянный баланс между микробиотой, кишечным барьером и мукозной иммунной системой является основой нормального кишечного гомеостаза. ВИЧ-инфекция приводит к заметным нарушениям иммунного статуса и структурным повреждениям слизистой оболочки кишечника, что несет угрозу барьерной функции. Ослабление иммунного давления приводит к дисбиотическим процессам и микробной транслокации, что вызывает хроническую активацию иммунной системы и прогрессирование ВИЧ-инфекции. Хотя внедрение комбинированной антиретровирусной терапии является крупным достижением в лечении ВИЧ-инфекции, сохраняется потребность в некоторых дополнительных мерах, направленных на восстановление структуры и функциональной целостности кишечного эпителия.

Целью настоящего обзора является анализ влияния ВИЧ-инфекции на состояние кишечной микробиоты, а также на гиперактивацию иммунной системы, ассоциированной с развитием заболевания.

**Ключевые слова:** кишечная микробиота, кишечный барьер, дисбактериоз, ВИЧ-инфекция.

## КИШКОВИЙ ГОМЕОСТАЗ ТА ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Постійний баланс між мікробіотою, кишковим бар'єром і мукозною імунною системою є основою нормального кишкового гомеостазу. ВІЛ-інфекція призводить до помітних порушень імунного статусу та структурних пошкоджень слизової оболонки кишечника, що становить загрозу бар'єрній функції. Ослаблення імунного тиску призводить до дисбіотичних процесів і микробної транслокації, що викликає хронічну активацію імунної системи і прогресування ВІЛ-інфекції. Хоча впровадження комбінованої антиретровірусної терапії є великим досягненням у лікуванні ВІЛ-інфекції, зберігається потреба у деяких додаткових заходах, спрямованих на відновлення структури та функціональної цілісності кишкового епітелію.

Метою огляду є аналіз впливу ВІЛ-інфекції на стан кишкового мікробіоценозу, а також на гіперактивацію імунної системи, асоційованої з розвитком захворювання.

**Ключові слова:** кишкова мікробіота, кишковий бар'єр, дисбактеріоз, ВІЛ-інфекція.

Автор, ответственный за корреспонденцию: \* horobchenko2013@yandex.ru

### Кишечный барьер и гомеостаз

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека предоставляет обширный набор мест для обитания микробов, которые либо коэволюционируют с Homo sapiens как симбионты, либо являются потенциальными

патогенами. В разных отделах ЖКТ человека обитает примерно от 500 до 1000 видов бактерий [2] общей численностью  $10^{13}$ – $10^{14}$  клеток, что в 100 раз больше общего числа клеток организма. Совокупный метагеном кишечной микрофлоры также более чем в 100



раз превышает общее число генов в геноме человека. Эта сложная микробная популяция, согласно оценкам, обеспечивает до 10 % всего метаболизма. У различных видов эукариот, в том числе и человека, взаимосвязь между бактериальными сообществами и их хозяевами носит мутуалистический и симбиотический характер [6]. Большая часть индигенной микрофлоры кишечника имеет почвенное происхождение и несет значительное число генов, полезных для организма хозяина. Симбиотические преимущества для человека включают продукцию дополнительной энергии и питательных веществ, переваривание пищи и предотвращение колонизации ЖКТ патогенными микроорганизмами.

Создание и поддержание гомеостаза в отношениях между хозяином и колонизирующей его микрофлорой влечет за собой постоянное сложное взаимодействие между ними. Мукозная иммунная система, в том числе эпителиальные клетки, играет существенную роль в сохранении этого равновесия. Учитывая гигантское количество ксенобиотиков, постоянно находящихся в ЖКТ и регулярно поступающих в организм с пищей, и критическую важность сохранения симбиотических отношений с микробиотой, иммунная система вынуждена, с одной стороны, сосредоточить в районе кишечника (в lamina propria, лимфоидных кластерах жировой ткани (FALC), региональных лимфоузлах и других сайтах) большое количество иммунокомпетентных клеток, а с другой, поддерживать баланс между перmissивными, толерантными ответами на пищевые антигены и комменсальную микробиоту и энергичными деструктивными воспалительными ответами на патогены. Этот тонкий баланс сохраняется за счет постоянного взаимодействия между микробиотой, кишечным барьером и мукозной иммунной системой, что является предпосылкой для нормального кишечного гомеостаза. Дисбаланс системы может привести к аутоиммунному воспалению или инфекционной патологии.

Первым барьером в отношении микрофлоры является физическое разделение кишечных бактерий и хозяина (рис. 1,2). Важными компонентами этого барьера являются эпителиальные клетки кишечника, энтероциты, формирующие огромную площадь взаимодействия с микроорганизмами. В

эпителии также находятся бокаловидные клетки-продуценты слизи и клетки Панета (Paneth, КП) – продуценты антимикробного пептида [2]. Еще одна важная функция этих клеток – обеспечение нормального функционирования эпителиальных стволовых клеток (СК).

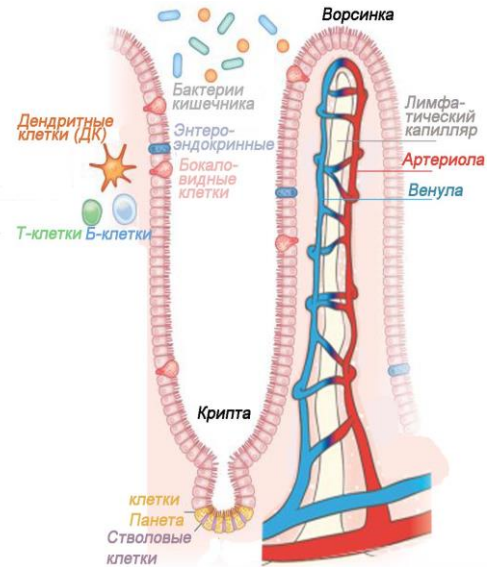


Рис. 1. Структурная организация кишечного эпителия

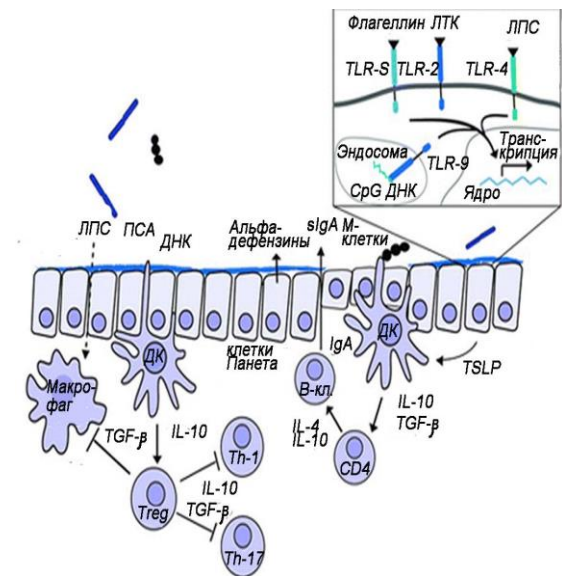


Рис. 2. Схема взаимоотношений эпителиальных и иммунных клеток

Продуцируемая клетками слизь образует слой, избирательно ограничивающий контакт между бактериями и клетками кишечника. Полагают, что этот механизм ограничивает повреждения, вызываемые воспалительными реакциями [29]. Несмотря на этот физический барьер, распознавание и контроль кишечного микробного контента являются важнейшими функциями кишечной иммунной системы и

осуществляются через подключение соответствующих иммунных реакций. Важным механизмом взаимодействия мукозных клеток иммунной системы с симбиотическими и патогенными бактериями является распознавание характерных для микроорганизмов молекулярных паттернов (специфических наборов) при помощи наследственно кодируемых рецепторов (pattern recognition receptors, PRR). Бактериальный дисбактериоз в просвете кишечника вызывает активацию PRR.

Наиболее известными рецепторами такого типа являются Toll-подобные рецепторы (TLR), обнаруженные у широкого спектра клеток. TLR обнаруживают различные консервативные микробные структуры, такие как липотейхоевые кислоты (ЛТК) (TLR-2), липополисахариды (ЛПС) (TLR-4), флагеллин (TLR-5), CpG ДНК (TLR-9) [65]. Одним из самых важных и распространенных является TLR4, активация которого может вызвать либо апоптоз, либо некроз клеток определенного типа. Бактериальная инвазия в эпителий может также инициировать апоптоз и отделение клеток от базальной мембраны. Повышение проницаемости эпителиального барьера разрешает микробную транслокацию, что может привести к интенсивной воспалительной реакции, часто осложняющейся коагуляционным некрозом.

Активные формы кислорода (ROS), производимые клетками хозяина в ответ на бактериальную инвазию, также участвуют в повреждении кишечного эпителия. В поврежденных энтероцитах активируются JNK-сигнальный и Niprro-сигнальный пути, при этом синтезируется Upd3 лиганд для Domeless продукта, активирующего JAK/STAT-сигнальный путь в КЭСК, стимулируя их размножение и дифференцировку в энтероциты. Дополнительно Upd3 индуцирует синтез Vein фактора в мышечных клетках, который активирует EGFR/RAS/MAPK сигнальный путь в КЭСК, также содействуя их пролиферации и дифференцировке [62].

Другие важные группы PRR включают ассоциированные с сахарами лектины и семейство NOD-белков. NOD-белки расположены в цитоплазме энтероцитов и активируются при инвазии патогенов. NOD-1-вариант имеется во всех энтероцитах, другой вариант, NOD-2, экспрессируется только в

клетках Панета и играет важную роль в синтезе криптидина и дефензинов [60]. Установлено, что взаимодействие комменсальных микроорганизмов с TLR важно для целостности кишечного эпителия [53].

Слизистая оболочка кишечника обновляется каждые два – пять дней. В этом процессе кишечные эпителиальные стволовые клетки (СК) заменяют утраченные или изношенные клетки кишечного эпителия новыми клетками. Важную роль в этом процессе играет EGFR-сигнальный путь. Он стимулирует стволовые клетки к делению так, чтобы их дочерние клетки заменяли поврежденный эпителий. Стволовые клетки являются обязательным атрибутом кишечного эпителия и находятся там на постоянной основе. В то же время в слизистую кишечника из костного мозга осуществляется регулярный транспорт относительно небольшого числа гемопоетических плюрипотентных стволовых клеток. Последние, проходя через LP и контактируя с иммунокомпетентными клетками (ДК, Th17 и другими), приобретают коммитированный, то-есть линейно ориентированный фенотип. В кишечном эпителии находятся уже только тканеспецифические СК, которые поддерживают тканевую гомеостаз посредством либо пролиферации, либо дифференцировки. Функционирование СК строго зависит от сигналов своего микроокружения, часто обозначаемого словом «ниша». Эпителий кишечника организован в виде миллионов крипт, содержащих стволовые клетки и быстро делящиеся TA-клетки, и ворсинок, состоящих в основном из постмитотических абсорбирующих энтероцитов. В ответ на различные воздействия в слизистой происходят структурные изменения: меняются длина ворсинок, глубина крипт, скорость кругооборота клеток. Ключевым компонентом ниши являются клетки Панета (КП), играющие важную роль в регулировании кишечной архитектуры: располагаясь рядом со входом/выходом микрососудов в ворсинки КП регулируют рост кровеносных сосудов через секрецию ангиогенинов. КП находятся в криптах рядом и в тесной связи со стволовыми клетками и активируют их в ответ на различные стимулы. КП критически важны для поддержания гомеостаза СК через Wnt-сигнальный путь. Кроме того, в зависимости от характера

внешнего сигнала в КП изменяются активность сигнального пути mTORC1 и экспрессия костного стромального антигена 1 (Bst-1) [67]. Последний является эктоэнзимом, который продуцирует паракринный фактор, циклическую АДФрибозу, и медирует эффект на функцию СК. Тесное взаимодействие между КП и СК обеспечивает упорядоченную регенерацию кишечного эпителия на постоянной основе.

Специализированные структуры, контролируемые кишечный контент, присутствуют в лимфоидной ткани кишечника (GALT). К ним относятся Пейеровы бляшки (ПБ) в тонком кишечнике и лимфоидные фолликулы в толстой кишке, покрытые особым эпителием, содержащим немукозные микроскладчатые (М) клетки. Эти клетки лишены микроворсинок и специализируются на транспорте антигенов в ПБ, где антигены поглощаются антигенпредставляющими клетками (АПК) [34]. Дендритные клетки (ДК), основные АПК в ПБ, взаимодействуют с Т- и В-лимфоцитами, индуцируя соответствующие иммунные ответы в зависимости от типа стимула. Поэтому ПБ являются основными местами индукции мукозных адаптивных иммунных реакций [57]. После активации лимфоциты возвращаются в lamina propria (LP) или кишечный эпителий для выполнения эффекторных функций. Гетерогенная популяция кишечных интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ), как полагают, регулирует целостность кишечного эпителиального барьера и регенерацию и уменьшает повреждения, полученные эпителием в результате местных иммунных реакций. Кроме того, LP содержит ДК, которые могут контролировать содержание просвета кишечника за счет проникновения дендритов через эпителий, обеспечивая тем самым механизм тестирования кишечного содержимого за пределами ПБ [55]. ДК являются центральными регуляторами адаптивных иммунных реакций, инициируя либо эффекторные ответы, либо толерантность. Мукозная иммунная система содержит много различных субпопуляций ДК, имеющих разные функциональные характеристики [14].

В отсутствие воспалительных сигналов комменсальные микроорганизмы вызывают толерантное (наивное) созревание ДК, что приводит к индукции различных типов регуляторных Т-клеток (Treg), в том числе

CD4+CD25+Foxp3+-лимфоцитов [7], либо гипореактивных Т-клеток [5]. Сохранение популяции Treg зависит от уровней IL-2, IL-10 и TGF- $\beta$ , которые, в свою очередь, зависят от непрерывной фоновой активации комменсальными микроорганизмами [56]. Кроме того, кишечные ДК являются сильнодействующими индукторами синтеза IgA В-клетками, который не только имеет антипатогенный эффект, но и предотвращает проникновение комменсальных бактерий в организм хозяина [38]. IgA составляет свыше 70 % общего объема продукции иммуноглобулинов организмом человека. Несколько граммов секреторного иммуноглобулина (sIgA) поступает в просвет кишечника ежедневно, что оказывает значительное иммунологическое давление на кишечную микробиоту [61].

Со своей стороны, индигенная микрофлора также оказывает большое влияние на иммунную систему. Исследования на мышажнотобионтах показали, что присутствие бактерий имеет решающее значение для нормального развития GALT и других вторичных иммунных органов. Отсутствие бактерий или небольшое их количество вызывает в GALT серию негативных эффектов, в том числе ограниченное развитие ПБ, снижение активации В-клеток и секреции IgA, уменьшение числа эпителиальных лимфоцитов. Нарушаются также функции эпителия, о чем свидетельствуют сокращение жизненного цикла энтероцитов и изменение продукции слизи [58].

Действие комменсальных бактерий на иммунную систему является дуалистическим по своей природе. С одной стороны, индуцируются механизмы, которые поддерживают толерантность и/или предотвращают воспаление. Эти механизмы включают в себя продукцию IgA, продукцию в эпителии  $\beta$ -дефензина [4, 64], усиление целостности эпителиального барьера через TLR-сигнальные пути [53], индукцию Treg-клеток и даже иммуносупрессию [31]. С другой стороны, воздействие комменсальных бактерий вызывает экспансию популяции эффекторных воспалительных лимфоцитов, в том числе цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) кишечного эпителия и продуцирующих IL-17 CD4+ Т-хелперов (Th17) [45]. Th17 и другие IL-17-продуцирующие клетки участвуют во многих воспалительных и аутоиммунных

реакциях [47]. Они играют также важную роль в защитных мукозных реакциях против внеклеточных бактерий и грибов [63]. Интересно отметить, что индукция популяций Treg и Th17 одинаково зависит от TGF- $\beta$ -сигнала. Таким образом, похоже, что оба типа Т-клеток индуцируются сигналами от кишечных бактерий, и баланс между этими антагонистическими типами регуляторных Т-клеток определяется конкретными взаимодействиями хозяина и микроорганизмов, вытекающими из определенного иммунологического контекста. Комменсальные бактерии способны влиять на слизистую иммунную систему не только через межклеточные взаимодействия, но и через секрецию иммуномодулирующих молекул. К ним относятся: АТФ, усиливающий поляризацию Th17-лимфоцитов [3], полисахарид А (PSA), индуцирующий созревание популяции Th17-клеток [41], и ДНК, индуцирующая синтез IFN- $\alpha$ , способствующая целостности кишечного эпителия [30]. Кроме того, кишечный эпителий постоянно подвергается воздействию воспалительных молекул, таких как ЛПС и пептидогликаны. Несмотря на непрерывную бомбардировку миллионами разнообразных антигенов, кишечная иммунная система сохраняет уникальную способность поддерживать толерантность к большей части из них в присутствии множества иммунных триггеров, минимизируя в то же время риск системной инфекции. Таким образом, конечным результатом взаимодействия между комменсальной микробиотой и мукозной иммунной системой является усиление мукозных защитных механизмов, уравновешенных ингибированием потенциально опасных воспалительных иммунных реакций. В отсутствие патогенных стимулов, факторов вирулентности или хронического воспаления, взаимодействие между хозяином и микробом приводит преимущественно к развитию толерантности и кишечному гомеостазу.

#### **ВИЧ-инфекция и взаимодействие между кишечной микробиотой и организмом хозяина**

Как только вирус проникает в слизистую оболочку кишечника, он находит большой пул покоящихся Ki67- CD4+ Т-клеток (центральные клетки памяти); до 60 % этих клеток инфицируются и начинают продуцировать

вирус, образуя плотную сеть инфицированных клеток в слизистой оболочке кишечника, способных передавать инфекцию неинфицированным клеткам посредством клеточных контактов. Это позволяет поддерживать непрерывную цепь передачи вируса и формирует крупный резервуар латентного вируса, который пока не поддается эрадикации. В то же время ВИЧ-инфицированные эффекторные CD4+ Т-клетки разных субпопуляций и макрофаги производят большое количество вируса, создавая высокий вирусный градиент в слизистой оболочке кишечника, что приводит к амплификации инфекции и распространению ее на большие расстояния. Помимо восприимчивых CD4+ Т-лимфоцитов ВИЧ оказывает прямое влияние и на энтероциты. Вирусный белок ТАТ ингибирует поглощение глюкозы энтероцитами, изменяя их функции; белок gp120 увеличивает внутриклеточное содержание кальция в энтероцитах и вызывает деполимеризацию тубулина, что, в свою очередь, приводит к дисфункции цитоскелета с дестабилизацией межклеточных соединений и повышению кишечной проницаемости. Одновременно наблюдаются уменьшение экспрессии генов, участвующих в восстановлении слизистого эпителия, и увеличение активности генов иммунной системы, что приводит к высоким уровням провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , интерферон (INF)- $\gamma$  и интерлейкин (IL)-6, -8 и -12 [9, 24].

Связанная с ВИЧ-инфекцией энтеропатия характеризуется атрофией ворсинок, гиперплазией крипт, малабсорбцией витамина B12 и желчных кислот, повреждением эпителиальных клеток с апоптозом энтероцитов и нарушением тесных клеточных контактов, что приводит к увеличению кишечной проницаемости. Кроме того, деплегия Пейеровых бляшек, а также CD4+ Т-клеток в lamina propria слизистой в сочетании с пониженной продукцией секреторного IgA и дефензинов создают условия, способствующие постоянному размножению микробов в просвете кишечника, микробной транслокации с повышением плазменных уровней липополисахаридов и 16S рРНК, провоцирующих хроническую активацию местного и системного иммунитета, что может

привести к прогрессированию заболевания [9, 11, 12, 28].

Известно, что наиболее разрушительное воздействие ВИЧ-инфекция оказывает на физиологическое взаимодействие между комменсальной микробиотой и иммунной системой: после ВИЧ-инфекции быстро истощаются CD4+ клетки, ассоциированные с мукозной иммунной системой [44], сокращается число ДК [37], изменяется состав лимфоцитов, входящих в состав мукозы [46], истощаются и становятся анергичными  $\gamma\delta$  Т-лимфоциты [51]. Эти изменения мукозной иммунной системы имеют серьезные последствия для иммунологической функции всего кишечника и влекут за собой нарушения эпителиальных репаративных процессов и повышение эпителиальной проницаемости [37]. Конечным результатом этого являются повышение риска желудочно-кишечных инфекций на всех этапах развития ВИЧ/СПИДа [32] и высокая распространенность расстройств ЖКТ неизвестной этиологии [33]. Хроническая иммунная активация и воспаление уже давно описаны как характерные черты прогрессирующей ВИЧ-инфекции, хотя источник воспаления остается предметом дискуссии. Действительно, при ВИЧ-инфекции наблюдаются повышенная активация В-клеток, ускорение жизненного цикла Т-клеток и повышенный уровень провоспалительных цитокинов. В этом провоспалительном состоянии репликация ВИЧ заметно увеличивается [42], причем решающую роль в этом явлении играет активация ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B [16]. Характерно, что степень системной иммунной активации, определяемой по экспрессии маркера иммунной активации CD38 на CD8+ Т-клетках, является лучшим предиктором прогрессирования ВИЧ, чем вирусная нагрузка или число CD4+ Т-клеток. Установлено, что именно кишечник является источником хронического воспаления. Дисфункция мукозного иммунного ответа вследствие избирательного истощения иммунных клеток мукозы кишечника, в том числе эффекторных CD4+ клеток и ДК [44, 37, 23], может повлиять на системную иммунную активацию путем массивной транслокации микробов и бактериальных продуктов из ЖКТ [12]. Результирующее провоспалительное микроокружение может затем привести к дальнейшему повреждению кишечной

барьерной функции, увеличению бактериальной транслокации, питающей системное воспаление. Действительно, данные свидетельствуют о том, что бактериальная транслокация влияет на состояние активации иммунной системы и, в свою очередь, на прогрессирование ВИЧ.

У части ВИЧ-инфицированных, т. н. "непрогрессирующих", даже без лечения отмечается низкая вирусная нагрузка и сохраняется умеренный уровень системного воспаления [18]. Механизм, включающий контроль вирусной репликации, по-видимому, позволяет сохранить целостность кишечного барьера, сдерживая таким образом микробную транслокацию и сохраняя на низком уровне ответ на бактериальные продукты. Показано, что у непрогрессирующих сывороточный уровень ЛПС ниже, чем у лиц с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией [12]. Одна неделя лечения антибиотиками, сопровождающаяся стерилизацией кишечника, заметно снижает сывороточный уровень ЛПС у макаков, инфицированных SIV, с сопутствующим уменьшением в фекалиях грамотрицательных бактерий и маркеров воспаления. Однако после двух недель лечения антибиотиками плазменные уровни ЛПС снова увеличиваются, по-видимому, из-за роста других видов бактерий в кишечнике [12]. Хотя АРТ, как было показано, усиливает эпителиальную барьерную функцию [19], бактериальная транслокация все же препятствует восстановлению числа CD4+ Т-клеток [39].

Кишечная микрофлора ВИЧ-инфицированных пациентов, кажется, содержит более высокие уровни патогенов, таких как синегнойная палочка и *Candida albicans* [21], и пониженные или неопределяемые уровни видов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [66]. У обезьян, инфицированных вирусом иммунодефицита обезьян (SIV), колит является обычным осложнением инфекции, в результате чего снижается микробное разнообразие и увеличивается доля *Campylobacteriaceae* [43]. Поскольку аберрантная микрофлора у ВИЧ-инфицированных пациентов легче проникает через кишечный барьер и обеспечивает воспалительный стимул для репликации ВИЧ, кажется вполне логичным терапевтическое воздействие на микрофлору кишечника, что может оказывать благоприятное влияние на течение ВИЧ-инфекции в целом.

Имеется несколько важных доказательств того, что ВИЧ модулирует системный иммунитет, смещая баланс Th1/Th2 в сторону Th2-ответов. Недавно было предположено, что индукция синтеза Th2-цитокинов [13] и постепенное увеличение IL-4 и IgE, наблюдающееся у ВИЧ-инфицированных, может быть следствием Th2-ответа на вирусные белки, такие как gp120, p24 и p17 [8]. Хорошо известно, что значительная часть ВИЧ-инфицированных пациентов страдает от частых и сильных аллергических реакций [54]. С другой стороны, повышенная выживаемость некоторых лиц связана с их способностью поддерживать энергичный Th1-ответ и более высокие уровни IFN- $\gamma$  [25]. Индуцированное вирусом переключение иммунитета с Th1- на Th2-статус резко снижает иммунологический контроль репликации ВИЧ и ведет к уменьшению защиты от оппортунистических инфекций. Этот иммунный дисбаланс может также усугубить воспаление и барьерную дисфункцию в кишечнике, так как увеличение продукции IL-4 может привести к подавлению противомикробных функций Th17 клеток, входящих в состав мукозы кишечника [26].

#### **Микробная транслокация в патогенезе ВИЧ-инфекции**

ВИЧ-инфекция характеризуется прогрессирующей потерей CD4+ Т-клеток и массивной дисрегуляцией иммунной системы, необратимо ведущим к СПИДу. Традиционная модель развития болезни считает, что острая фаза инфекции сопровождается быстрым, но транзитным снижением содержания CD4+ Т-клеток в периферической крови и почти таким же быстрым и полным восстановлением этой потери. Хроническая инфекция, напротив, характеризуется постепенным и глубоким снижением числа CD4+ Т-лимфоцитов. Таким образом, ВИЧ-инфекция, как полагают, патогенетически связана с относительно медленным разрушением пула CD4+ Т-лимфоцитов, что приводит, в конечном итоге, к коллапсу иммунной системы. Эта модель базируется на измерении содержания CD4+ Т-клеток в периферической крови.

Лишь недавно стала очевидной потенциальная важность воздействия микробных продуктов, попадающих в кровь в результате нарушения эпителиального барьера кишечника у ВИЧ-позитивных индивидуумов, на развитие заболевания. Впервые указали на

возможную причинную связь между воспалением, прогрессией ВИЧ-инфекции и циркулирующими уровнями бактериальных продуктов T. P. Stein и соавт. в 1997 г. Было установлено, что относительные уровни бутирата, уникального продукта микробного метаболизма, и провоспалительного цитокина IL-6 были увеличены у ВИЧ-инфицированных пациентов с потерей веса по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами без потери веса и по сравнению с контрольной группой [59]. Хроническая иммунная активация, характеризующаяся поликлональной активацией В-клеток, была зарегистрирована еще в начале эпидемии ВИЧ-инфекции [35], а затем стали очевидными высокие значения активированных Т-клеток и повышенные уровни циркулирующих цитокинов. Однако иммунная активация долгое время считалась результатом неспособности организма хозяина контролировать вирусную репликацию, что через усиление функциональных нарушений работы иммунной системы неизбежно должно приводить к прогрессирующему иммунодефициту [22]. Последующие исследования показали, что тотальная деструкция CD4+ Т-лимфоцитов кишечной лимфоидной ткани (ЛТК) является ранним и ключевым событием в патогенезе ВИЧ/ВИО-инфекции человека и макаков-резусов [40, 23]. Важно отметить, что восстановление мукозного иммунитета было замедленным и неполным даже после эффективной АРТ [23]. Известно, что большая часть лимфоидной ткани организма (до 80 % всех Т-лимфоцитов) сосредоточена в области кишечника (ЛТК/GALT, gut-associated lymphoid tissue). Известно также, что при лентивирусной инфекции людей и макаков первыми мишенями и местами репликации вируса становятся мукозные CD4+ Т-клетки памяти, которые несут корецептор CCR5 ВИЧ и составляют большинство CD4+ Т-клеток в ЖКТ [49, 38]. Содержание CD4+CCR5+ Т-клеток в ЛТК достигает 70 % от общего количества лимфоцитов, в то время как в крови и лимфоузлах их не более 12 и 8 % соответственно [10].

Эффекторная память располагается главным образом вне лимфоидной ткани и эффекторных сайтов, в то время как CCR5– Т-клетки находятся в крови и лимфоузлах. Поэтому периферические CD4+ Т-клетки не подвержены массивной деструкции во время



острой фазы инфекции [49, 10]. Динамическое исследование деплеции CD4+ Т-клеток у макаков при острой ВИО-инфекции показало, что к 17-му дню в лимфоидной ткани тонкой кишки наблюдается почти тотальное разрушение популяции CD4+ Т-клеток памяти, в то время как в крови, мезентериальных и ингинальных лимфоузлах общее содержание CD4+ Т- лимфоцитов транзиторно снижается не более чем на 15–20 % [15, 36].

Полученные данные коренным образом меняют наши представления о патогенезе ВИЧ-инфекции: наиболее драматические события, определяющие дальнейшее течение патологического процесса, происходят на ранних его этапах, в первые 2–4 недели острой фазы заболевания. Этиологическое значение раннего повреждения лимфоидной ткани кишечника для прогрессирования заболевания не было оценено по достоинству до 2006 г., когда J. M. Brenchley и соавт. описали транслокацию микробов или микробных продуктов без явных признаков бактериемии как одну из основных причин системной иммунной активации при ВИЧ/ВИО-инфекции [12]. Исследователи измерили изменения содержания в плазме крови липополисахарида (ЛПС), основного компонента клеточных мембран грамотрицательных бактерий, имеющего сильные иммуногенные свойства, который широко используется в качестве маркера МТ. У ВИЧ-позитивных и больных СПИДом пациентов уровни ЛПС были значительно повышены. Важно отметить, что уровень ЛПС может быть временно уменьшен у восприимчивых к ВИО-инфекции макаков-резусов после лечения антибиотиками. Повышенные уровни растворимого CD14 (sCD14), который продуцируют CD14+ моноциты/макрофаги в ответ на стимуляцию ЛПС, наблюдаются в начале ВИЧ-инфекции и на стадии СПИДа. Титры природных антител всех классов и особенно IgM к олигосахаридному ядру ЛПС (EndoCAb), которые связывают и удаляют ЛПС из кровотока, были ниже в острой фазе в начале инфекции по сравнению с неинфицированной популяцией. Авторы сообщили о высокой положительной корреляции между уровнями ЛПС в плазме и количеством циркулирующих CD8+ Т-клеток с активированным CD38+HLA-DR+ фенотипом, что является предиктором смертности от ВИЧ-инфекции [20]. У лиц с

низкой или неопределяемой вирусной нагрузкой в отсутствие АРВ-терапии наблюдался более низкий уровень иммунной активации в сочетании с более высокими уровнями ЛПС и EndoCAb, но более низкими уровнями sCD14 по сравнению с теми, у кого ВИЧ-инфекция быстро прогрессирует. Таким образом, в случае успешного контроля организмом ВИЧ-инфекции увеличенная МТ уравнивается увеличением нейтрализации ЛПС, что в сочетании со снижением системного ответа на ЛПС формирует эффективный барьер против хронического воспаления [12]. Интересно, что у отвечающих на АРТ пациентов МТ частично подавлена. Позже было показано, что ответ на АРТ может нормализовать Т-клеточные субпопуляции и уменьшить олигоклональную экспансию Т-клеток, однако уровень активированных CD8+ Т-клеток остается повышенным [68].

Прямые данные, подтверждающие роль микробной транслокации как фактора, вызывающего патологическую иммунную активацию при хронической ВИЧ/ВИО-инфекции, были недавно получены J. D. Estes и соавт. [17]. Используя количественный и качественный иммуногистологический анализ в динамике развития ВИО-инфекции, авторы показали, что: 1) микробные продукты можно обнаружить в *lamina propria* (LP) толстой кишки, в дренажных и дистальных лимфоузлах и в печени хронически ВИО-инфицированных макаков резусов (МР); 2) микробная транслокация ассоциирована с нарушением интегральной целостности кишечного барьера ВИО-инфицированных МР; 3) степень эпителиальных повреждений коррелирует с интенсивностью микробной транслокации; 4) повреждение эпителиального барьера и микробная транслокация начинаются, похоже, в поздней стадии острой инфекции (на 14-й день после инфицирования); 5) присутствие микробных продуктов во множестве анатомических сайтов ассоциировано с экспрессией IFN- $\alpha$  и IL-18 в отсутствие значимой локальной вирусной репликации в LP, что согласуется с прямой активацией иммунной системы; 6) макрофаги хронически ВИО-инфицированных МР кажутся функционально неполноценными по отношению к их способности фагоцитировать транслоцированные микробные продукты; 7) ни нарушение эпителиального барьера, ни

инфильтрация микробных продуктов в LP не происходят во время хронической фазы ВИО-инфекции обезьян вида *Sooty mangabeys* (SM), у которых в отличие от МР не происходит патологического прогрессирования естественной ВИО-инфекции. Кроме того, при патогенной ВИО-инфекции снижается уровень экспрессии генов, регулирующих целостность эпителиального барьера, важные пищеварительные и метаболические функции при одновременном повышении транскрипции генов, связанных с иммунной активацией и воспалением [17].

Таким образом, при патогенной ВИО-инфекции МР происходит повреждение эпителиального барьера ЖКТ, следствием чего является микробная транслокация и, как следствие, персистентная локальная иммунная активация, в основе которой лежат проникновение микробных продуктов типа ЛПС и продукция провоспалительных цитокинов IFN- $\alpha$  и IL-18, в том числе в дистальных лимфоузлах. Напротив, при быстром разрешении иммунной активации в острой фазе ВИО-инфекции мангобеев хроническая инфекция не сопровождается персистентной иммунной активацией, поскольку не происходит повреждения кишечного барьера, а значит, нет и микробной транслокации. Помимо ЛПС при хронической ВИО-инфекции МР и ВИЧ-инфекции людей в крови возрастают уровни ЛПС-связывающего белка и sCD14 [1]. Эти и другие данные четко подтверждают предположение, что ЛПС прямо стимулирует иммунную систему *in vivo*.

Во время хронической фазы инфекции оставшиеся CD4+ Т-клетки медленно разрушаются в лимфоузлах, эффекторных тканях и крови пока большинство из них не погибнет, что приводит к развитию оппортунистических инфекций и терминальной стадии заболевания, известной как СПИД. При хронической инфекции важнейшим предиктором развития заболевания является уровень иммунной активации, которая характеризуется ускоренным клеточным циклом, высоким уровнем апоптоза лимфоцитов, нарушением регуляции клеточного цикла и повышенным уровнем провоспалительных цитокинов [48]. Таким образом, массивная инфекция CD4+ Т-клеток в ЛТК прямо ассоциирована с воспалением слизистой кишечника и нарушением

целостности кишечного барьера, что приводит к транслокации бактерий из просвета кишки в периферическую кровь [12]. МТ и персистентная иммунная активация вызывают, в том числе, активацию фагоцитарной системы, о чем можно судить по уровню IFN- $\alpha$ , однако эффективного фагоцитоза микробных продуктов моноцитами/макрофагами при этом не наблюдается, что свидетельствует о функциональной неполноценности этих клеток при ВИЧ-инфекции [27]. Анализ восстановления иммунитета после АРТ показал, что быстрое восстановление числа CD4 + Т-клеток до  $\geq 500$  кл/мкл обусловлено более низким стартовым (до АРТ) уровнем ЛПС и более высоким уровнем sCD14 [52]. Поэтому отсутствие восстановления CD4 у лиц с подавленной репликацией вируса может быть вызвано активацией иммунной системы, обусловленной повышенными концентрациями ЛПС и других микробных продуктов в русле крови, что связано с изменениями кишечной проницаемости [50]. Из этого следует, что АРВ-терапия должна быть подкреплена механизмами, которые смогут обеспечить снижение проницаемости кишечного барьера, прежде всего за счет оптимизации кишечной микрофлоры, стимулирование неспецифических факторов очистки крови от бактерий и их продуктов, снижение патологической активации иммунной системы после острой ВИЧ-инфекции.

#### Выводы

Большое количество исследований, выполненных как на ВИЧ-инфицированных пациентах, так и на ВИО-инфицированных низших обезьянах (макаках резусах, мангобеях, зеленых обезьянах), показывает, что характерной чертой патогенной ВИЧ/ВИО-инфекции является хроническая генерализованная иммунная активация, ассоциированная с развитием заболевания. Эта персистентная иммунная активация включает: повышение количества Т- и В-клеток, несущих активированный фенотип; ускоренный кругооборот лимфоцитов с аномалиями в регуловке клеточного цикла и высокий уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов. Важно, что степень хронической иммунной активации строго коррелирует с развитием патологического процесса у ВИЧ-инфицированных. Возможный механизм этой связи заключается в том, что персистентная

потеря эффекторных CD4+ Т-клеток в ЛТК сопровождается нарушением важнейших функций мукозного иммунитета, что приводит к нарушению интегральной целостности эпителиального барьера и транслокации из просвета кишечника в кровоток бактерий и их продуктов (ЛПС и других). Эти микробные продукты, в свою очередь, вызывают широкую и неспецифическую активацию иммунной системы через TLR-рецепторы и последующую «побочную» активацию не примированных к ВИЧ-антигенам лимфоцитов.

#### References (список литературы)

1. Ancuta P, Kamat A, Kunstman KJ, Kim EY, Autissier P, Wurcel A, Zaman T, et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. *PLoS ONE*. 2008;3(6):e2516.
2. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(6):411–20.
3. Atarashi K, Nishimura J, Shima T, Umesaki Y, Yamamoto M, Onoue M, Yagita H, et al. ATP drives lamina propria T(H)17 cell differentiation. *Nature*. 2008;455(7214):808–12.
4. Ayabe T, Satchell DP, Wilson CL, Parks WC, Selsted ME, Ouellette AJ. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nat Immunol*. 2000;1(2):113–8.
5. Baba N, Samson S, Bourdet-Sicard R, Rubio M, Sarfati M. Commensal bacteria trigger a full dendritic cell maturation program that promotes the expansion of non-Tr1 suppressor T cells. *J Leukoc Biol*. 2008;84(2):468–76.
6. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307(5717):1915–20.
7. Barnes MJ, Powrie F. Regulatory T cells reinforce intestinal homeostasis. *Immunity*. 2009;31(3):401–11.
8. Becker Y. The changes in the T helper 1 (Th1) and T helper 2 (Th2) cytokine balance are indicative of an allergic response to viral proteins that may be reversed by Th2 cytokine inhibitors and immune response modifiers – a review and hypothesis. *Virus Genes*. 2004;28(1):5–18.
9. Brenchley JM, Douek DC. HIV infection and the gastrointestinal immune system. *Mucosal Immunol*. 2008;1(1):23–30.
10. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, Nguyen PL, et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 2004;200(6):749–59.
11. Brenchley JM, Price DA, Douek DC. HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe? *Nat Immunol*. 2006;7(3):235–239.
12. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, Kazzaz Z, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006;12(12):1365–71.
13. Buonaguro L, Tornesello ML, Gallo RC, Marincola FM, Lewis GK, Buonaguro FM. Th2 polarization in peripheral blood mononuclear cells from human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects, as activated by HIV virus-like particles. *J Virol*. 2009;83(1):304–313.
14. Coombes JL, Powrie F. Dendritic cells in intestinal immune regulation. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(6):435–446.
15. Douek D. HIV disease progression: immune activation, microbes, and a leaky gut. *Top HIV Med*. 2007;15(4):114–117.
16. Duh EJ, Maury WJ, Folks TM, Fauci AS, Rabson AB. Tumor necrosis factor alpha activates human immunodeficiency virus type 1 through induction of nuclear factor binding to the NF-kappa B sites in the long terminal repeat. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(15):5974–8.
17. Estes JD, Harris LD, Klatt NR, Tabb B, Pittaluga S, Paiardini M, Barclay GR, et al. Damaged intestinal epithelial integrity linked to microbial translocation in pathogenic simian immunodeficiency virus infections. *PLoS Pathog*. 2010;6(8):e1001052.
18. Ferre AL, Hunt PW, Critchfield JW, Young DH, Morris MM, Garcia JC, Pollard RB, et al. Mucosal immune responses to HIV-1 in elite controllers: a potential correlate of immune control. *Blood*. 2009;113(17):3978–89.
19. George MD, Reay E, Sankaran S, Dandekar S. Early antiretroviral therapy for simian



- immunodeficiency virus infection leads to mucosal CD4+ T-cell restoration and enhanced gene expression regulating mucosal repair and regeneration. *J Virol*. 2005;79(5):2709–19.
20. Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, Johnson TD, Owens B, Jacobson LP, Shih R, et al. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis*. 1999;179(4):859–70.
  21. Gori A, Tincati C, Rizzardini G, Torti C, Quirino T, Haarman M, Ben Amor K, et al. Early impairment of gut function and gut flora supporting a role for alteration of gastrointestinal mucosa in human immunodeficiency virus pathogenesis. *J Clin Microbiol*. 2008;46(2):757–8.
  22. Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Paul WE, Picker LJ. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nat Med*. 2006;12(3):289–295.
  23. Guadalupe M, Reay E, Sankaran S, Prindiville T, Flamm J, McNeil A, Dandekar S. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. *J Virol*. 2003;77(21):11708–17.
  24. Guadalupe M, Sankaran S, George MD, Reay E, Verhoeven D, Shacklett BL, Flamm J, et al. Viral suppression and immune restoration in the gastrointestinal mucosa of human immunodeficiency virus type 1-infected patients initiating therapy during primary or chronic infection. *J Virol*. 2006;80(16):8236–47.
  25. Harrer T, Harrer E, Kalams SA, Elbeik T, Staprans SI, Feinberg MB, Cao Y, et al. Strong cytotoxic T cell and weak neutralizing antibody responses in a subset of persons with stable nonprogressing HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1996;12(7):585–92.
  26. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*. 2005;6(11):1123–32.
  27. Hofer U, Schlaepfer E, Baenziger S, Nischang M, Regenass S, Schwendener R, Kempf W, et al. Inadequate clearance of translocated bacterial products in HIV-infected humanized mice. *PLoS Pathog*. 2010;6(4):e1000867.
  28. Jiang W, Lederman MM, Hunt P, Sieg SF, Haley K, Rodriguez B, Landay A, et al. 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(8):1177–85.
  29. Johansson ME, Phillipson M, Petersson J, Velcich A, Holm L, Hansson GC. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(39):15064–9.
  30. Katakura K, Lee J, Rachmilewitz D, Li G, Eckmann L, Raz E. Toll-like receptor 9-induced type I IFN protects mice from experimental colitis. *J Clin Invest*. 2005;115(3):695–702.
  31. Kelly D, Campbell JI, King TP, Grant G, Jansson EA, Coutts AG, Pettersson S, Conway S. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. *Nat Immunol*. 2004;5(1):104–12.
  32. Kelly P, Todd J, Sianongo S, Mwansa J, Sinsungwe H, Katubulushi M, Farthing MJ, Feldman RA. Susceptibility to intestinal infection and diarrhoea in Zambian adults in relation to HIV status and CD4 count. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:7.
  33. Knox TA, Spiegelman D, Skinner SC, Gorbach S. Diarrhea and abnormalities of gastrointestinal function in a cohort of men and women with HIV infection. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(12):3482–9.
  34. Kraehenbuhl JP, Neutra MR. Epithelial M cells: differentiation and function. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2000;16:301–32.
  35. Lane HC, Masur H, Edgar LC, Whalen G, Rook AH, Fauci AS. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1983;309(8):453–8.
  36. Lederman MM, Penn-Nicholson A, Cho M, Mosier D. Biology of CCR5 and its role in



- HIV infection and treatment. *JAMA*. 2006;296(7):815–26.
37. Lim SG, Condez A, Poulter LW. Mucosal macrophage subsets of the gut in HIV: Decrease in antigen-presenting cell phenotype. *Clin Exp Immunol*. 1993;92(3):442–7.
  38. Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science*. 2004;303(5664):1662–5.
  39. Marchetti G, Bellistri GM, Borghi E, Tincati C, Ferramosca S, La Francesca M, Morace G, et al. Microbial translocation is associated with sustained failure in CD4+ T-cell reconstitution in HIV-infected patients on long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22(15):2035–8.
  40. Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B, Nishimura Y, Martin M, Roederer M. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature*. 2005;434(7037):1093–7.
  41. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*. 2008;453(7195):620–625.
  42. McCune JM. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature*. 2001;410(6831):974–9.
  43. McKenna P, Hoffmann C, Minkah N, Aye PP, Lackner A, Liu Z, Lozupone CA, et al. The macaque gut microbiome in health, lentiviral infection, and chronic enterocolitis. *PLoS Pathog*. 2008;4(2):e20.
  44. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Horowitz A, Hurley A, Hogan C, Boden D, et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 2004;200(6):761–70.
  45. Niess JH, Leithauser F, Adler G, Reimann J. Commensal gut flora drives the expansion of proinflammatory CD4 T cells in the colonic lamina propria under normal and inflammatory conditions. *J Immunol*. 2008;180(1):559–68.
  46. Nilssen DE, Muller F, Oktedalen O, Froland SS, Fausa O, Halstensen TS, Brandtzaeg P. Intraepithelial gamma/delta T cells in duodenal mucosa are related to the immune state and survival time in AIDS. *J Virol*. 1996;70(6):3545–50.
  47. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*. 2008;28(4):454–67.
  48. Paiardini M, Cervasi B, Sumpter B, McClure HM, Sodora DL, Magnani M, Staprans SI, et al. Perturbations of cell cycle control in T cells contribute to the different outcomes of simian immunodeficiency virus infection in rhesus macaques and sooty mangabeys. *J Virol*. 2006;80(2):634–42.
  49. Picker LJ. Immunopathogenesis of acute AIDS virus infection. *Curr Opin Immunol*. 2006;18(4):399–405.
  50. Piconi S, Trabattoni D, Gori A, Parisotto S, Magni C, Meraviglia P, Bandera A, et al. Immune activation, apoptosis, and Treg activity are associated with persistently reduced CD4+ T-cell counts during antiretroviral therapy. *AIDS*. 2010;24(13):1991–2000.
  51. Poccia F, Piselli P, Vendetti S, Bach S, Amendola A, Placido R, Colizzi V. Heat-shock protein expression on the membrane of T cells undergoing apoptosis. *Immunology*. 1996;88(1):6–12.
  52. Rajasuriar R, Booth D, Solomon A, Chua K, Spelman T, Gouillou M, Schlub TE, et al. Biological determinants of immune reconstitution in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: The role of interleukin 7 and interleukin 7 receptor alpha and microbial translocation. *J Infect Dis*. 2010;202(8):1254–64.
  53. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004;118(2):229–41.
  54. Rancinan C, Morlat P, Chene G, Saillour F, Guez S, Lacoste D, Bernard N, et al. Prevalence of clinical manifestations of allergic reactions in HIV infection. Cross sectional study of 115 subjects. *Rev Med Interne*. 1997;18(9):691–4.
  55. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Rotta G, Bonasio R, Granucci F, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol*. 2001;2(4):361–7.



56. Rook GA, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut*. 2005;54(3):317–320.
57. Sato A, Iwasaki A. Peyer's patch dendritic cells as regulators of mucosal adaptive immunity. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(12):1333–8.
58. Smith K, McCoy KD, Macpherson AJ. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Semin Immunol*. 2007;19(2):59–69.
59. Stein TP, Koerner B, Schluter MD, Leski MJ, Gajendran V, Richards EW, Cope FO, Condolucci D. Weight loss, the gut and the inflammatory response in AIDS patients. *Cytokine*. 1997;9(2):143–7.
60. Strober W, Murray PJ, Kitani A, Watanabe T. Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(1):9–20.
61. Suzuki K, Meek B, Doi Y, Muramatsu M, Chiba T, Honjo T, Fagarasan S. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(7):1981–6.
62. Tesori V, Puglisi MA, Lattanzi W, et al. Update on small intestinal stem cells. *World J Gastroenterol*. 2013;19(29):4671–4678.
63. van de Veerdonk FL, Gresnigt MS, Kullberg BJ, van der Meer JW, Joosten LA, Netea MG. Th17 responses and host defense against microorganisms: an overview. *BMB Rep*. 2009;42(12):776–87.
64. Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper LV. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(52):20858–63.
65. Wells JM, Loonen LM, Karczewski JM. The role of innate signaling in the homeostasis of tolerance and immunity in the intestine. *Int J Med Microbiol*. 2010;300(1):41–8.
66. Wolf BW, Wheeler KB, Ataya DG, Garleb KA. Safety and tolerance of *Lactobacillus reuteri* supplementation to a population infected with the human immunodeficiency virus. *Food Chem Toxicol*. 1998;36(12):1085–94.
67. Yilmaz OH, Katajisto P, Lamming DW, Gultekin Y, Bauer-Rowe KE, Sengupta S, Birsoy K, et al. mTORC1 in the Paneth cell niche couples intestinal stem cell function to calorie intake. *Nature*. 2012;486(7404):490–5.
68. Yin L, Rodriguez CA, Hou W, Potter O, Caplan MJ, Goodenow MM, Sleasman JW. Antiretroviral therapy corrects HIV-1-induced expansion of CD8+ CD45RA+ CD27–CD11a(bright) activated T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(1):166–172.

(received 12.05.2014, published online 15.10.2014)

(получено 12.05.2014, опубліковано 15.10.2014)