

ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАЦИИ РАСТВОРИМОГО РЕЦЕПТОРА CD14 В ПЛАЗМЕ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ОПИАТОВ

А.Н. Холодная¹, Д.А. Лиознов^{1,2}, Е.А. Блохина¹, Т.С. Ярославцева¹, Е.М. Крупицкий³

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Levels of Plasma Soluble CD14 in HIV-infected opiate users

A.N. Kholodnaya¹, D.A. Lioznov¹, E.A. Blokhina¹, T.S. Yaroslavtseva¹, E.M. Krupitskiy³

¹First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

²Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia

³National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Хроническая активация иммунной системы является одним из основных факторов патогенеза ВИЧ-инфекции. Значительная роль в хронической иммунной активации принадлежит транслокации бактериальных компонентов из кишечника в кровоток, в первую очередь липополисахарида (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов. Растворимая форма рецептора CD14 (sCD14) является маркером моноцитарной активации, индуцированной ЛПС. Гипотеза исследования: у больных ВИЧ-инфекцией потребление опиатов способствует усилению микробной транслокации из кишечника, проявляющейся более высокой концентрацией sCD14 в плазме крови.

Цель исследования: оценить влияние употребления опиатов на концентрацию sCD14 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы: у 351 больного ВИЧ-инфекцией определена концентрация растворимого рецептора CD14 в плазме в трёх временных точках: при включении в исследование, через 12 и 24 мес. Сопоставлены значения концентрации sCD14 в группах: 1) активных потребителей опиатов; 2) наркопотребителей, отрицающих употребление опиатов за последние 30 дней; 3) пациентов, отрицающих факт употребления опиатов в анамнезе.

Результаты: у активных опиатных наркопотребителей выявлено значимо более высокое среднее значение концентрации sCD14 в плазме крови (2213 ± 596 нг/мл) в сравнении с пациентами, не употреблявшими опиаты за последние 30 дней (1930 ± 597 нг/мл), и лицами, отрицающими употребление опиатов (1915 ± 577 нг/мл) ($p < 0,001$).

Заключение: полученные результаты указывают, что у больных ВИЧ-инфекцией употребление опиатов приводит к усилению ЛПС-индуцированной моноцитарной активации, что, в свою очередь, свидетельствует о более интенсивной транслокации бактериальных компонентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, микробная транслокация, sCD14, потребители инъекционных наркотиков, опиаты.

Abstract

Chronic immune activation is one of the main causes of HIV disease progression. Bacterial components passed to the bloodstream from the gut as a result of microbial translocation, are known to induce immune activation. Component of Gram-negative bacteria's cell walls, the lipopolysaccharide (LPS), is considered to be the major marker of microbial translocation. Through the activation of myeloid cells (predominantly monocytes) LPS causes the secretion of soluble CD14, thus making it a marker of LPS bioactivity. Besides sCD14 was shown to correlate with immune status in HIV-infected patients and to be an independent predictor of disease progression.

Hypothesis: opiates increase microbial translocation from the gut in HIV-infected patients that is manifested by a higher concentration of sCD14 in plasma.

Aim: to estimate the influence of opiate use on the level of sCD14 in plasma of HIV-infected patients.

Materials and methods. Longitudinal study of 351 HIV positive individuals. Concentration of sCD14, was evaluated at 3 time points: baseline, after 12 and 24 months. Following groups were studied: 1) current opiate users – opiate use within past 30 days; 2) opiate users, who denied consumption of opiates within past 30 days; 3) people claiming to never have used opiates.

Results. In dynamic assessment sCD14 mean was significantly higher in current opiate users ($2222,46 \pm 39,02$ ng/ml) against patients who denied opiates within past 30 days (1930 ± 597 ng/ml) and those, claiming to never have used opiates (1915 ± 577 ng/ml) ($p < 0,001$).

Conclusion. Opiate use in the course of HIV disease leads to increase in LPS induced monocyte activation which therefore signifies more intensive microbial translocation.

Key words: HIV, microbial translocation, sCD14, drug users, opiates.

Введение

Один из базовых патогенетических механизмов прогрессии ВИЧ-инфекции — хроническая активация иммунной системы, природа которой мультифакториальна. Весомый вклад в поддержание хронической иммунной активации вносит нарушение кишечного гомеостаза и, как следствие, транслокация бактериальных компонентов через повреждённый интестинальный барьер, в первую очередь липополисахарида (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов [1–3].

ВИЧ-ассоциированные факторы, способствующие микробной транслокации, включают нарушение эпителиальных межклеточных соединений, снижение числа CD4-лимфоцитов слизистой кишечника, специфический дисбиоз [4–7]. Одновременно с этим в ряде исследований на животных показано, что опиаты также способны индуцировать транслокацию представителей кишечной микробиоты, ослабляя местные механизмы иммунной защиты [8–10]. Кроме того, на модели ВИЧ-инфекции у грызунов продемонстрировано, что, усугубляя ВИЧ-опосредованное повреждение кишечного барьера, опиаты приводили к устойчивому системному воспалению с увеличением концентрации IL-6 и TNF- α [11].

До сих пор инъекционное употребление опиатов остается важным эпидемиологическим фактором распространения ВИЧ и частым сопутствующим заболеванием, способствующим прогрессированию ВИЧ-инфекции [12, 13]. Однако механизмы, приводящие к более агрессивному течению болезни у данной категории пациентов, в полной мере не изучены.

Взаимодействие ЛПС с эффекторными клетками миелоидного ряда ведёт в том числе к секреции моноцитами растворимой формы рецептора CD14 (sCD14). Доказана высокая прогностическая значимость данного маркера ЛПС-индуцированной моноцитарной активации у больных ВИЧ-инфекцией в качестве предиктора прогрессии заболевания, смертности, а также ответа на антиретровирусную терапию (АРВТ) [14–16]. Научный и клинический интерес представляет определение концентрации растворимого CD14 в плазме у больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты.

Гипотеза исследования: у больных ВИЧ-инфекцией потребление опиатов способствует усилению микробной транслокации из кишечника, проявляющейся более высокой концентрацией sCD14 в плазме крови.

Цель исследования — оценить влияние употребления опиатов на концентрацию sCD14 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

В лонгитюдное исследование включен 351 больной ВИЧ-инфекцией (стадия 3) в Перовом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. академика И.П. Павлова с 2014 по 2017 г. На момент включения в исследование ни один из пациентов не получал АРВТ. Участники исследования были распределены в 3 группы:

А. Активные потребители инъекционных опиатов — пациенты, сообщившие о хотя бы однократном употреблении опиатов в течение 30 дней перед включением в исследование и продолжавшие употреблять в динамике наблюдения (121 человек).

В. Пациенты, указавшие на инъекционное употребление опиатов в анамнезе, но отрицающие их прием за последние 30 дней, предшествовавших включению, — 186 человек (далее — «неактивные» наркопотребители).

С. Пациенты, отрицающие факт употребления опиатов в анамнезе, — 44 человека.

У активных потребителей оценивали частоту введения опиатов в течение месяца, сформированы подгруппы: 1) 0–20 инъекций в месяц; 2) 21–40 инъекций в месяц; 3) 41–60 инъекций в месяц; 4) 61–80 инъекций в месяц.

Лабораторное обследование пациентов проводили: при включении в исследование, через 12 и 24 мес. Уровень CD4-лимфоцитов в крови определяли методом проточной цитофлуориметрии. Для количественного определения РНК ВИЧ типа 1 в плазме крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией применяли набор реагентов «АмплиСенс® ВИЧ-Монитор-FRT». Определение концентрации sCD14 в плазме крови проводили с помощью диагностических коммерческих наборов фирмы R&D Systems Inc (Human CD14 Quantikine ELISA Kit).

Статистический анализ данных, включавший методы описательной и сравнительной статистики, осуществлён в программе SAS. Для описания данных использовали: $M \pm m$ — среднее арифметическое \pm стандартное отклонение (при нормальном распределении данных); Me (25%; 75%) — медиана (25-й; 75-й процентиля) для распределений, отличных от нормального. Для межгрупповых сравнений в отношении нормально распределённых количественных признаков применяли дисперсионный анализ, если сравниваемые совокупности не подчинялись закону нормального распределения — критерий Краскела — Уоллиса. Качественные признаки сравнивали при помощи критерия независимости Хи-квадрат. С целью оценки влияния потенциальных вмешивающихся факторов (конфаундеров) на распределение значений концентрации sCD14 плазмы в исследуе-

мых группах был применён многофакторный дисперсионный анализ. Для вычисления взвешенного среднего использовали метод TYPE III SS. За группу сравнения приняты пациенты, не употреблявшие опиаты. Построены две модели на основе последовательного включения блоков конфаундеров: основных (возраст, индекс массы тела (ИМТ), вирусная нагрузка ВИЧ, известная продолжительность ВИЧ-инфекции, характеристики употребления алкоголя) и дополнительных (пол, острая симптоматика поражения желудочно-кишечного тракта, употребление лекарственных средств, способных повышать микробную транслокацию). Критический уровень значимости p при проведении всех разделов исследования считали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Средний возраст всех обследованных составил $33,7 \pm 5,6$ лет и не различался между группами больных. Преобладали мужчины (70,7%), в основном за счёт групп наркопотребителей, группа не употреблявших опиаты по полу распределилась практически равномерно (мужчины – 54,5%; женщины – 45,5%). Не обнаружено статистически значимых различий по индексу массы тела участников ($22,9 \pm 3,1$), который соответствовал нормальному весу (по классификации ВОЗ).

На момент включения в исследование стаж употребления опиатов у активных потребителей составил $14,6 \pm 5,4$ лет, медиана – 16 (12,75; 17,25) лет. «Неактивные» наркопотребители указали на ремиссию положительностью $3,26 \pm 1,97$ года, медиана – 3 (1,5;

4,6) года. Наркопотреблению статистически значимо сопутствовал факт установленной зависимости от алкоголя: у 73,6% активных и 60,2% «неактивных» опиатных потребителей. Однако употребление алкоголя за последние 30 дней было высоким во всех трех группах обследованных. Выявлена статистически значимая связь между фактом употребления опиатов и наличием сопутствующего хронического вирусного гепатита (98,3% пациентов в группе активных потребителей и 94,1% в группе «неактивных» имели указание на ХГС в анамнезе).

Более длительное течение ВИЧ-инфекции (с момента регистрации диагноза) отмечено в группах наркопотребителей (у активных и «неактивных» потребителей – 7,5 (4,5; 11,9) и 7,2 (3,7; 12,2) лет соответственно) по сравнению с больными, не употребляющими опиаты 1,2 (0,2; 4,7) лет ($p < 0,05$). Однако показатели вирусной нагрузки и число CD4 лимфоцитов в крови значимо не различались в группах при включении в исследование. Таким образом, выборку следует считать однородной по данным параметрам (табл. 1).

По результатам повторных измерений средний показатель концентрации sCD14 в плазме крови был значимо выше у активных опиатных наркопотребителей в сравнении с пациентами других групп (2213 ± 596 нг/мл, $p < 0,001$) (табл. 2).

В том числе статистически значимое различие концентрации sCD14 сохранилось после включения в модели основных и дополнительных конфаундеров ($p = 0,039$ и $p = 0,008$ соответственно) (табл. 3, 4).

Таблица 1

Сравнение клинико-демографических характеристик у больных ВИЧ-инфекцией

Характеристики	Группы			p
	А. Пациенты, активно употреблявшие опиаты	В. Пациенты, не употреблявшие опиаты 30 дней, но употреблявшие в анамнезе	С. Пациенты, отрицавшие употребление опиатов	
N – число участников	n = 121	n = 186	n = 44	
Пол				
Женский	86 (71,1%)	138 (74,2%)	24 (54,5%)	0,0361
Мужской	35 (28,9%)	48 (25,8%)	20 (45,5%)	
Возраст				
M \pm m	33,3 (4,6)	33,6 (5,0)	35,2 (9,1)	0,1475
Me (25%; 75%)	33,0 (30,0; 36,0)	33,5 (30,0; 37,0)	34,5 (29,0; 41,5)	
ИМТ				
M \pm m	22,5 (3,1)	23,0 (3,1)	23,5 (3,2)	0,2128
Me (25%; 75%)	22,0 (20,5; 23,9)	22,6 (20,9; 24,5)	23,7 (21,4; 25,4)	
Известная продолжительность ВИЧ-инфекции, лет				
M \pm m	7,8 (4,2)	7,7 (4,8)	2,7 (3,5)	<0,05*
Me (25%; 75%)	7,5 (4,5; 11,9)	7,2 (3,7; 12,2)	1,2 (0,2; 4,7)	

Характеристики	Группы			p
	А. Пациенты, активно употреблявшие опиаты	В. Пациенты, не употреблявшие опиаты 30 дней, но употреблявшие в анамнезе	С. Пациенты, отрицавшие употребление опиатов	
Число CD4-лимфоцитов, кл/мкл M ±m Me (25%; 75%)	507 (298) 444 (299; 675)	540 (306) 493 (328; 711)	571 (262) 514 (411; 722)	0,4968
Вирусная нагрузка ВИЧ (log10) M ±m Me (25%; 75%)	4,3 (1,2) 4,3 (3,6; 5,3)	4,2 (1,1) 4,3 (3,4; 5,0)	4,4 (0,9) 4,5 (3,8; 4,9)	0,5169
Сопутствующий ХГС	Нет	2 (1,7%)	11 (5,9%)	<0,0001
	Да	119 (98,3%)	175 (94,1%)	
Сопутствующий ХГВ	Нет	56 (46,3%)	40 (90,9%)	<0,0001
	Да	65 (53,7%)	62 (33,3%)	
Употребление алкоголя	Зависимость (+)	89 (73,6%)	112 (60,2%)	<0,004
	Зависимость (-)	32 (26,4%)	74 (40,4%)	
Употребление алкоголя в течение последних 30 дней**	Пациенты, чрезмерно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	95 (78,5%)	119 (64,0%)	0,0002
	Пациенты, умеренно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	18 (14,9%)	22 (11,8%)	
	Пациенты, не употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	8 (6,6%)	45 (24,2%)	

* – между группами А и С, а также В и С;

** – чрезмерное употребление: для женщин – более 3 стандартных доз алкоголя в день или 7 в неделю; для мужчин – более 4 стандартных доз в день или 14 в неделю;

– умеренное употребление – не более 1 стандартной дозы в день для женщин и 2 для мужчин;

– стандартная доза алкоголя: 355 мл 5% напитка, или 150 мл 12,5% напитка, или 45 мл 40% напитка.

Таблица 2

Средние значения показателя концентрации sCD14 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией

Группа	sCD14 нг/мл M±m	sCD14 нг/мл взвешенное M±m	Разность средних (95% ДИ)	p
Пациенты, активно употреблявшие опиаты	2213±596	2222,46±39,02	342,1 (190,3; 493,9)	p<0,001*
Пациенты, не употреблявшие опиаты 30 дней, но употреблявшие в анамнезе	1930±597	2041,20±31,14	160,8 (16,5; 305,2)	0,029*
Пациенты, отрицавшие употребление опиатов	1915±577	1880,38±66,26	Референтная группа	

* – по сравнению с референтной группой.

Таблица 3

Средние значения показателя концентрации sCD14 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией, скорректированные с учётом влияния основных вмешивающихся факторов

Группа	sCD14 нг/мл, взвешенное (M±m)	Разность средних (95% ДИ)	P
Пациенты, активно употреблявшие опиаты	2157,62±49,60	197,8 (11,4; 384,2)	0,039*
Пациенты, не употреблявшие опиаты 30 дней, но употреблявшие в анамнезе	2007,16±41,13	47,3 (-127,1; 221,8)	0,579*
Пациенты, отрицавшие употребление опиатов	1959,82±81,29	Референтная группа	
Факторы		Разность средних (95% ДИ)	p
Возраст		7,4 (-1,9; 16,8)	0,112
ИМТ		-23,5 (-38,9; -8,1)	0,005
Вирусная нагрузка ВИЧ (log10)		71,9 (32,3; 111,6)	0,001
Известная продолжительность ВИЧ-инфекции, лет		11,2 (-0,7; 23,2)	0,065
Характер употребления алкоголя	Злоупотребление (+) Зависимость (+)	-4,7 (-117,3; 107,9)	0,996
	Злоупотребление (+) Зависимость (-)	-0,2 (-187,6; 187,1)	
	Злоупотребление (-) Зависимость (-)	Референтная группа	
Употребление алкоголя в течение последних 30 дней	Пациенты, чрезмерно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	135,6 (14,6; 256,5)	0,086
	Пациенты, умеренно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	98,8 (-42,5; 240,1)	
	Пациенты, не употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	Референтная группа	

* – по сравнению с референтной группой.

Таблица 4

Средние значения показателя концентрации sCD14 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией, скорректированные с учётом влияния основных и дополнительных вмешивающихся факторов

Группа	sCD14 нг/мл, взвешенное M±m	Разность средних (95% ДИ)	p
Активные потребители опиатов	2213,55± 50,03	259,5 (77,0; 441,9)	0,008*
Пациенты, не употреблявшие опиаты 30 дней, но употреблявшие в анамнезе	2070,73 ± 42,66	116,7 (-54,4; 287,7)	0,170*
Пациенты, отрицавшие употребление опиатов	1954,07 ± 78,60	Референтная группа	
Факторы		Разность средних (95% ДИ)	p
Возраст		10,6 (1,5; 19,8)	0,025
ИМТ		-18,5 (-33,5; -3,5)	0,018
Вирусная нагрузка ВИЧ (log10)		78,7 (39,5; 117,8)	<0,001
Известная продолжительность ВИЧ-инфекции, лет		10,0 (-1,6; 21,5)	0,088

Группа	sCD14 нг/мл, взвешенное $M \pm m$	Разность средних (95% ДИ)	p
Характер употребления алкоголя	Злоупотребление (+) Зависимость (+)	25,9 (-86,4; 138,2)	0,875
	Злоупотребление (+) Зависимость (-)	33,8 (-152,6; 220,2)	
Употребление алкоголя в течение последних 30 дней	Злоупотребление (-) Зависимость (-)	Референтная группа	0,075
	Пациенты, чрезмерно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	139,1 (19,2; 259,1)	
	Пациенты, умеренно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	96,5 (-42,9; 235,9)	
Пол	Женщины	260,8 (145,2; 376,4)	<0,001
	Мужчины	Референтная группа	
Диарейный синдром на момент обследования	Да/нет	84,5 (-17,9; 186,9)	0,100
Приём НПВС (ибупрофен) за 24 ч до обследования	Да/нет	224,1 (-334,7; 782,9)	0,413
Приём НПВС (аспирин) за 24 ч до обследования	Да/нет	84,6 (-149,7; 318,9)	0,460

* – по сравнению с референтной группой.

Значимых различий концентрации sCD14 в плазме крови в подгруппах, сформированных на основании частоты инъекций, не обнаружено (рис.). При этом 78% участников распределились в подгруппу «до 20 инъекций в месяц».

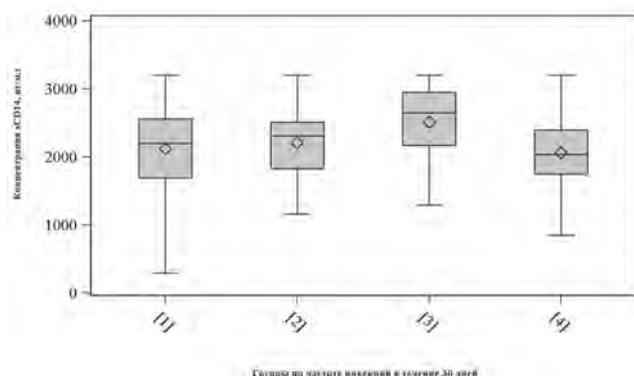


Рис. Распределение значений концентрации sCD14 плазмы активных потребителей опиатов в подгруппах по частоте инъекций в месяц; подгруппы 1: 1 – 20 инъекций в месяц; 2: 21 – 40 инъекций в месяц; 3: 41 – 60 инъекций в месяц; 4: 61 – 80 инъекций в месяц

Хотя средние значения концентрации sCD14 в плазме «неактивных» наркопотребителей ($2041,20 \pm 31,14$ нг/мл) превышали показатели группы сравнения ($p = 0,0292$) (см. табл. 2), при включении в анализ так называемых вмешивающихся факторов (ИМТ, вирусная нагрузка, и др.) различие утратило статистическую значимость (см. табл. 3, 4). В рассмотренных моделях в качестве конфаундеров значимость показали ИМТ, вирусная нагрузка и пол, а также возраст в окончательной модели с включением дополнительных факторов (см. табл. 3, 4).

Заключение

Патогенетическая связь между активацией моноцитов и бактериальной транслокацией у больных ВИЧ-инфекцией подробно изучена, в том числе в ряде отечественных исследований [1, 3, 17, 18]. Следует отметить, что у потребителей опиатов, в частности, была показана ассоциация между повышенным значением концентрации sCD14 плазмы и высокими плазменными уровнями ЛПС [18].

Полученные нами результаты свидетельствуют о более выраженной ЛПС-индуцированной моноцитарной активации у больных ВИЧ-инфекцией, упо-

требляющих опиаты. Следует подчеркнуть, что в статистические модели был включен широкий спектр потенциальных вмешивающихся факторов, несмотря на которые эффект употребления опиатов сохранил значимость. Отсутствие связи между концентрацией sCD14 в плазме крови и частотой введения опиатов даёт основания предполагать, что повреждающее воздействие наркотического вещества (опиатов) приводит к стойким структурным и функциональным нарушениям кишечного барьера. Однако отсутствие значимых различий уровня sCD14 в группах «неактивных» наркопотребителей и пациентов, не употреблявших опиаты, свидетельствует в пользу того, что данные изменения обратимы. Остаётся открытым вопрос о сроках восстановления кишечного барьера.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных ВИЧ-инфекцией употребление опиатов приводит к более интенсивной микробной транслокации из кишечника.

Литература

- Brenchley, J.M. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV / J.M. Brenchley [et al.] // *Nat. Med.* — 2006. — V. 12. — P.1365 — 1371.
- Marchetti, G. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naive patients with high CD4+ cell count / G. Marchetti [et al.] // *AIDS.* — 2011. V. 25 (11). — P. 1385 — 1394.
- Klatt, N.R. Microbial translocation, immune activation and HIV disease / N.R. Klatt [et al.] // *Trends Microbiol.* — 2013. — V. 21(1). — P. 6 — 13.
- Nowroozalizadeh, S. Microbial translocation correlates with the severity of both HIV-1 and HIV-2 infections / S. Nowroozalizadeh [et al.] // *J Infect Dis.* — 2010. — V. 201(8). — P.1150 — 1154.
- Brenchley, J.M. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract / J.M. Brenchley [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2004. — V. 200(6). — P. 749 — 759.
- Epple, H.J. Impairment of the intestinal barrier is evident in untreated but absent in suppressively treated HIV-infected patients / H.J. Epple [et al.] // *Gut.* — 2009. — V. 58. — P. 220 — 227.
- Dillon, S.M. An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia / S.M. Dillon [et al.] // *Mucosal Immunol.* — 2014. — V.7. — P. 983 — 994.
- Meng, J. Morphine induces bacterial translocation in mice by compromising intestinal barrier function in a TLR-Dependent manner / J. Meng [et al.] // *PLoS ONE.* — 2013. — V. 8(1). — e54040. DOI: 10.1371.
- Babrowski, T. Pseudomonas aeruginosa virulence expression is directly activated by morphine and is capable of causing lethal gut-derived sepsis in mice during chronic morphine administration / T. Babrowski [et al.] // *Ann. Surg.* — 2012. — V.255(2). — P.386 — 393.
- Hilburger, M. E. Morphine induces sepsis in mice / M. E. Hilburger [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 1997. — V.176. — P.183 — 188.
- Sindberg, G. M. An infectious murine model for studying the systemic effects of opioids on early HIV pathogenesis in the gut / G. Sindberg [et al.] // *J. Neuroimmune Pharmacol.* — 2014. — V.10. — P.74 — 87.
- Donahoe, R.M. Opiates as potential cofactors in progression of HIV-1 infections to AIDS / R.M. Donahoe [et al.] // *J. Neuroimmunol.* — 1998. — V.83. — P. 77 — 87.
- Noel, R.J. Opiates, immune system, acquired immunodeficiency syndrome, and nonhuman primate model / R.J. Noel [et al.] // *Journal of neurovirology.* — 2008. — V. 14(4). — P. 279 — 285.
- Krastinova, E. High Soluble CD14 Levels at Primary HIV-1 Infection Predict More Rapid Disease Progression / E. Krastinova [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases.* — 2015. — V. 212. — P.909 — 913.
- Sandler, N.G. Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection / N.G. Sandler [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases.* — 2011. — V.203(6). — P. 780 — 790.
- Karris, M.Y. Predictors of virologic response in persons who start antiretroviral therapy during recent HIV infection / M.Y. Karris [et al.] // *AIDS.* — 2014. — V.28(6). — P.841 — 849.
- Хасанова, Г.Р. Микробная транслокация и системный воспалительный ответ при ВИЧ-инфекции / Г.Р. Хасанова [и др.] // *Саратовский научно-медицинский журнал.* — 2013. — Т. 9, № 3. — С. 508 — 512.
- Ancuta, P. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients / P. Ancuta [et al.] // *PLoS ONE.* — 2008. — V.3. — e2516.

References

- Brenchley JM et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV. *Nat. Med.* 2006;12:1365-1371.
- Marchetti G et al. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naive patients with high CD4+ cell count. *AIDS.* 2011; 25(11):1385-94.
- Klatt NR et al. Microbial translocation, immune activation and HIV disease. *Trends Microbiol.* 2013; 21(1): 6-13.
- Nowroozalizadeh S. Microbial translocation correlates with the severity of both HIV-1 and HIV-2 infections. *J Infect Dis.* 2010; 201(8):1150 — 1154.
- Brenchley JM et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J. Exp. Med.* 2004; 200(6):749-759.
- Epple HJ et al. Impairment of the intestinal barrier is evident in untreated but absent in suppressively treated HIV-infected patients. *Gut.* 2009; 58:220 — 227.
- Dillon SM et al. An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia. *Mucosal Immunol.* 2014; 7:983 — 994.
- Meng J, Yu H, Ma J, Wang J, Banerjee S, Charboneau R et al. Morphine induces bacterial translocation in mice by compromising intestinal barrier function in a TLR-Dependent manner. *PLoS ONE.* 2013; 8:e54040.
- 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; 255: 386 — 393.
- Hilburger ME, Adler MW, Truant AL, Meissler JJ, Satishchandran V, Rogers T J, et al. Morphine induces sepsis in mice. *J. Infect. Dis.* 1997; 176: 183 — 188.
- Sindberg GM, Sharma U, Banerjee S, Anand V, Dutta R, Gu CJ, et al. An infectious murine model for studying the systemic effects of opioids on early HIV pathogenesis in the gut. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2014; 10: 74 — 87.
- Donahoe RM, Vlahov D. Opiates as potential cofactors in progression of HIV-1 infections to AIDS. *J Neuroimmunol.* 1998;83(1-2):77-87.

13. Richard J, Noel Jr, et al. Opiates, immune system, acquired immunodeficiency syndrome, and nonhuman primate model. *J Neurovirol.* 2008; 14(4): 279 – 285.
14. Krastinova E, Lecuroux C, Leroy C, Seng R, Cabie A et al. High Soluble CD14 Levels at Primary HIV-1 Infection Predict More Rapid Disease Progression. *The Journal of Infectious Diseases.* 2015; 212(6): 909 – 913.
15. Sandler NG, Wand H, Roque A, et al. Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection. *The Journal of Infectious Diseases.* 2011;203(6):780-790.
16. Karris MY, Kao Y, Patel D, et al. Predictors of virologic response in persons who start antiretroviral therapy during recent HIV infection. *AIDS (London, England).* 2014;28(6):841-849.
17. Khasanova GR, Bikkinina OI, Anokhin VA. Mikrob-naya translokatsiya i sistemnyy vospalitel'nyy otvet pri VICH-infektsii. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2013; 9(3): 508 – 512 (in Russian).
18. Ancuta P, Kamat A, Kunstman KJ, Kim EY, Autissier P, Wurcel A et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. *PLoS ONE.* 2008; 3:e2516.

Авторский коллектив:

Холодная Анастасия Николаевна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: ancold@inbox.ru

Лиознов Дмитрий Анатольевич – заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института гриппа, д.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: dlioznov@yandex.ru

Блохина Елена Ангреевна – к.м.н., заместитель директора, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии аддитивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; тел.: 8(812) 338-60-73; e-mail: blokhinaelena@gmail.com

Ярославцева Татьяна Сергеевна – ученый секретарь Института фармакологии им. А.В. Вальдмана Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-60-73, e-mail: tatianayaroslavtseva@gmail.com

Крупицкий Евгений Михайлович – заместитель директора по научной работе, руководитель отдела наркологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)365-22-17; e-mail: kruenator@gmail.com