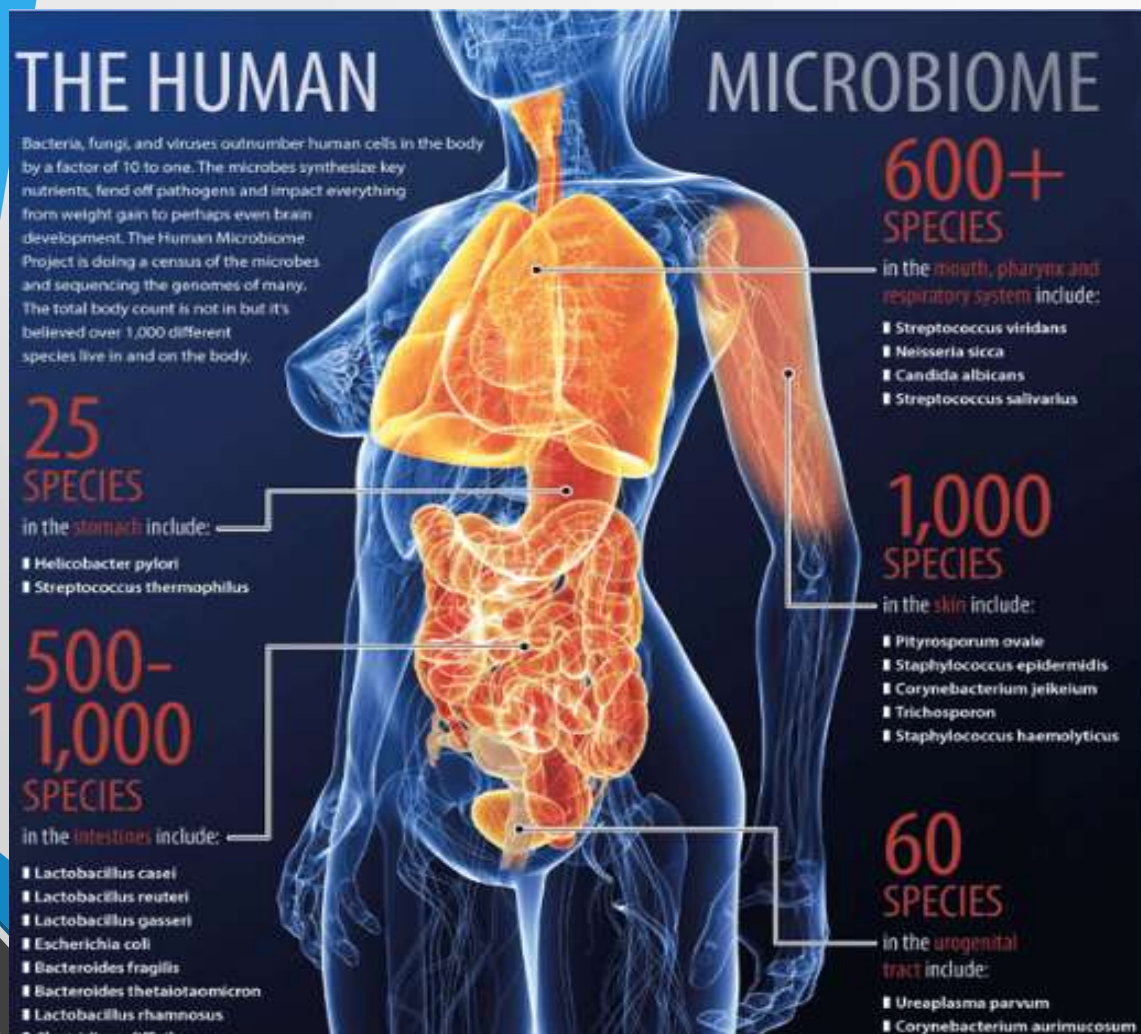


Роль микробиома толстой кишки в развитии СПИД у ВИЧ- инфицированных лиц

Хомякова Т.И.

ФГБНУ НИИ морфологии человека, Москва

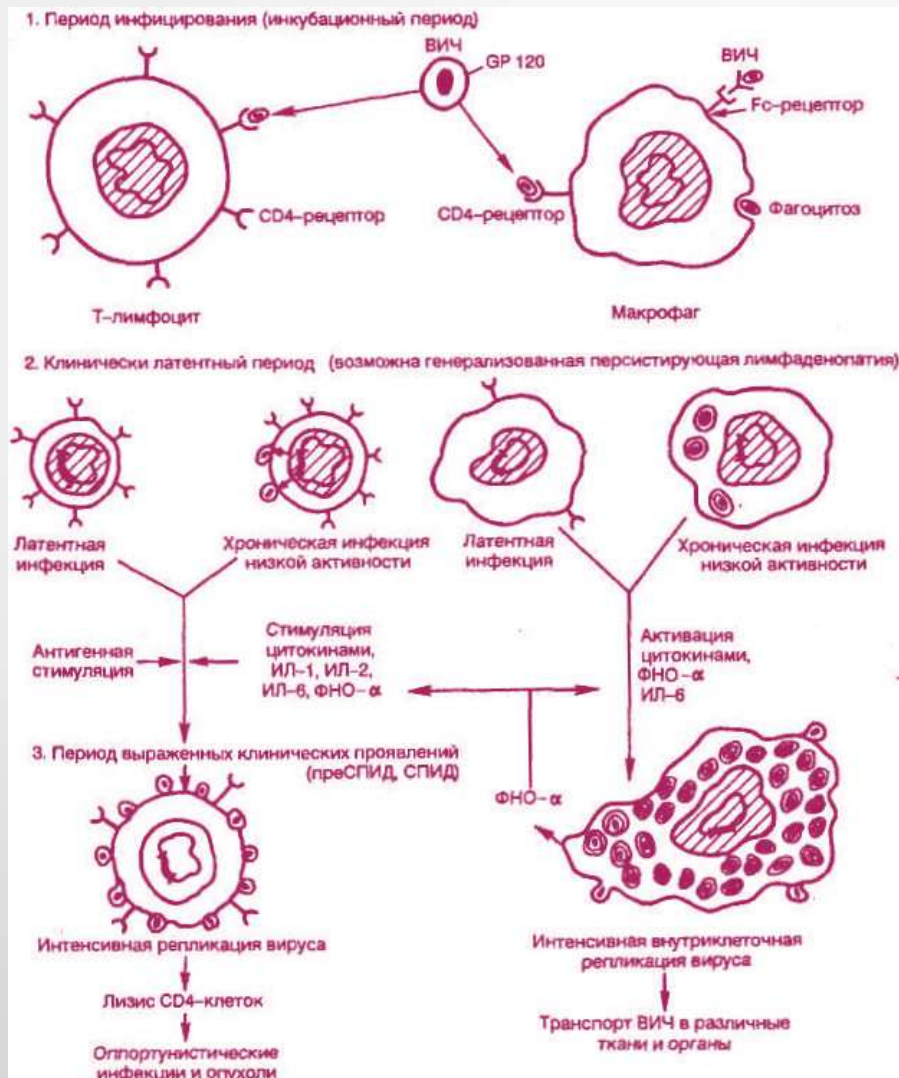
Микробиом – «наше все»



Основные типы
бактериальной
микробиоты кишки:

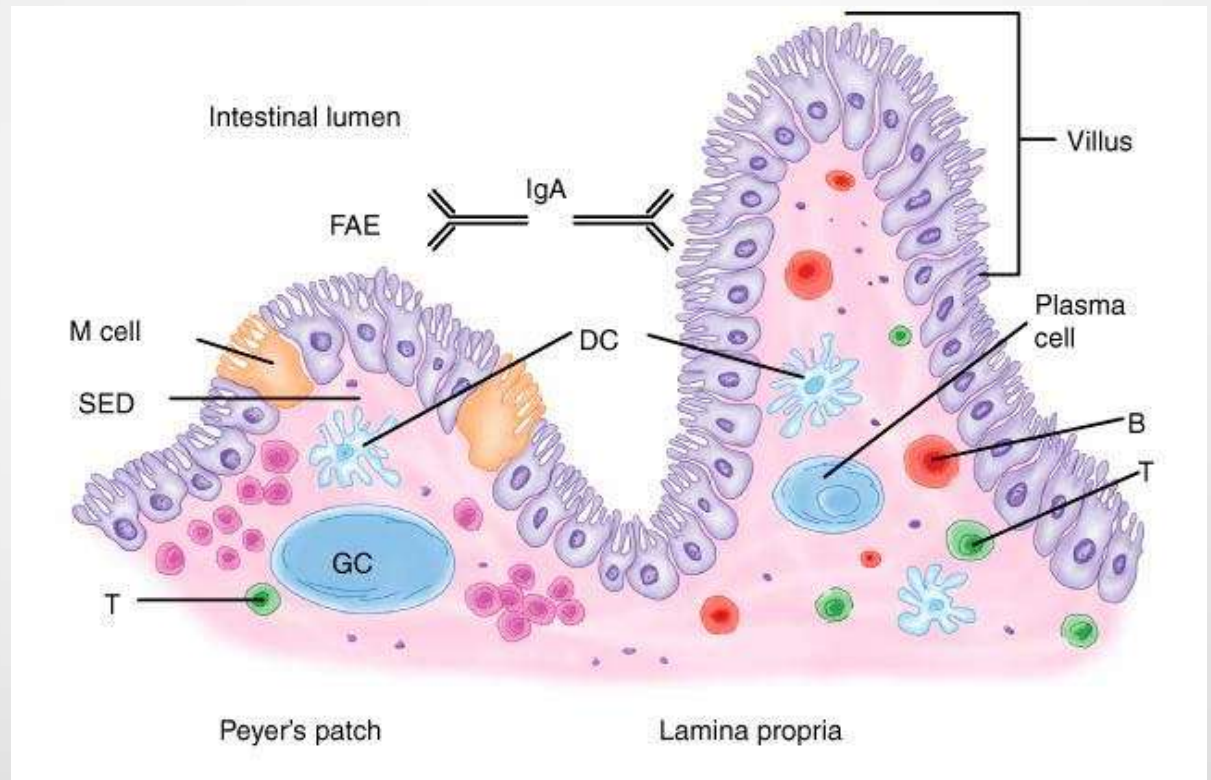
Firmicutes,
Bacteroidetes,
Actinobacteria,
Proteobacteria

Схема патогенеза ВИЧ



Лимфоидная система кишки (GALT)

- ✓ Пейеровы бляшки
- ✓ Изолированные лимфоидные фолликулы
- ✓ Интраэпителиальные лимфоциты
- ✓ Мезентериальные лимфатические узлы



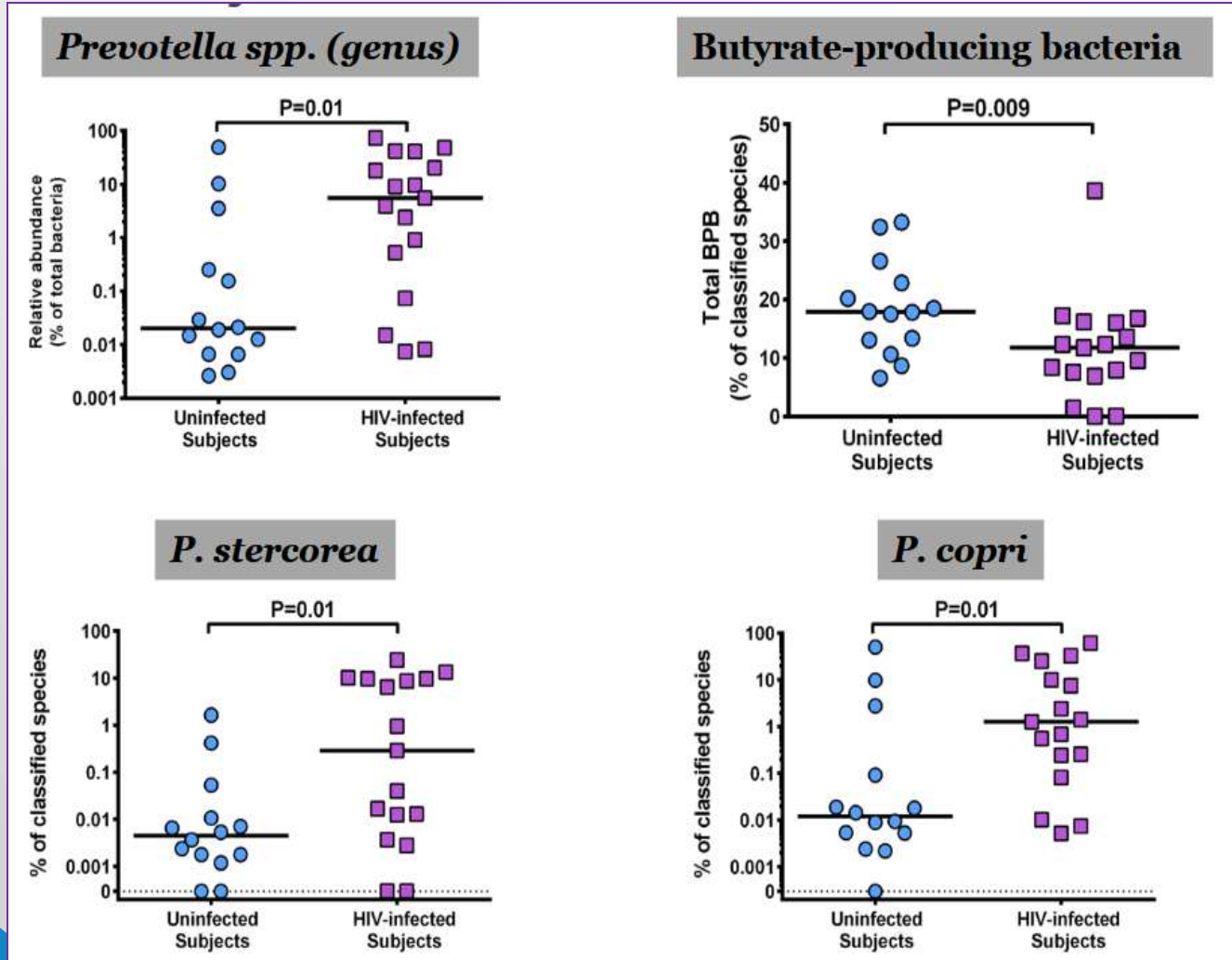
Короткоцепочные жирные кислоты имеют решающее значение для выраженности воспалительных процессов

- ✓Короткоцепочные жирные кислоты (SCFAs), образующиеся бактериальным ферментативным расщеплением пищевых волокон, стимулируют дифференцировку регулирующих Т-клеток (Tregs).
- ✓Применение пробиотиков- продуцентов SCFAs коррелирует с маркерами воспаления ЖКТ и бактериальной транслокации
- ✓SCFAs подавляют продукцию провоспалительных цитокинов, ассоциированную с Т-клеточным ответом

Качественные и количественные изменения микробиома ЖКТ при ВИЧ/СПИД

- ✓Снижение биологического разнообразия, преимущественно касающиеся типов Bacteroidetes, Firmicutes, и Proteobacteria
- ✓Снижение вплоть до критического уровня полезных бактериальных родов, Bacteroidetes, Lactobacillus , Bifidobacteria
- ✓Увеличение количества бактерий патогенных видов Campylobacter, Acinetobacter, Desulfovibrio, и Pseudomonas, Prevotella , Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa и грибов Candida albicans

Изменения микробиома при ВИЧ-инфицировании



Нарушение функций эпителиального барьера при ВИЧ/СПИД инфекции

- ✓ снижения количества CD₄ Т-клеток
- ✓ нарушение функции ЭБ : атрофия ворсинок , цитокин-опосредованное нарушение состава белков плотных контактов
- ✓ повышение уровня TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-6, and IL-10
- ✓ воспаление слизистой, ассоциированное с повышенной транслокацией бактерий
- ✓ снижение толщины слизи, повышена доля высокоадгезивных возбудителей оппортунистических инфекций

Анализ происхождения штаммов *K. pneumoniae* при оппортунистических пневмониях на фоне вич-инфицирования

CTXM	Гены цефалоспориноз группы CTX-M
OXA	Гены OXA-пеницилиназ класса D
KPC	Ген карбапенемазы клецсиеллы
IMP	Гены металло-бета-лактамазы IMP
VIM	Гены металло-бета-лактамазы VIM
GIM	Гены металло-бета-лактамазы GIM
SIM	Гены металло-бета-лактамазы SIM
AAC(6¹) Ib	Ген ципрофлоксацин-резистентности

Результаты исследования антибиотик-резистентности

Пациент Шифр/№	Биопат	Наличие клебсиеллы	Изученные гены антибиотик-резистентности								
			CTXM	OXA	KPC	IMP	VIM	GIM	SIM	AAC(6 ¹) Ib	
1	легкое	+	+	+					+		
	кишечник	+	+						+		
2	легкое	+	+	+					+		+
	кишечник	+	+	+					+		+
3	легкое	+	+	+					+		+
	кишечник	+	+	+					+		+
4	легкое	+	+		+						
	кишечник	+	+		+						+
5	легкое	+	+	+							+
	кишечник	+	+	+							+
6	легкое	+									
	кишечник	+	+								
7	легкое	+	+			+			+		
	кишечник	+	+			+			+		+
8	легкое	-	+			+			+		+
	кишечник	-	+						+		+
9	легкое	+	+						+		
	кишечник	+	+						+		+
10	легкое	+	+			+			+		
	кишечник	+	+			+			+		
11	легкое	+	+			+	+		+		
	кишечник	+	+			+			+		
12	легкое	+									
	кишечник	+			+						
13	легкое	+									
	кишечник	+			+						
14	легкое	+									
	кишечник	+			+						+
15	легкое	+									
	кишечник	+			+						
16	легкое	+									
	кишечник	+			+						

Результаты исследования

- ✓ Сравнительный анализ генетических особенностей штаммов клебсиелл из легких и желудочно-кишечного тракта ВИЧ-инфицированных пациентов показал, что в 80% случаев генетические детерминанты возбудителей полностью совпадали, что позволяет говорить об их идентичности
- ✓ В 20% случаев детерминанты штаммов не совпадали, что говорит об их различном происхождении

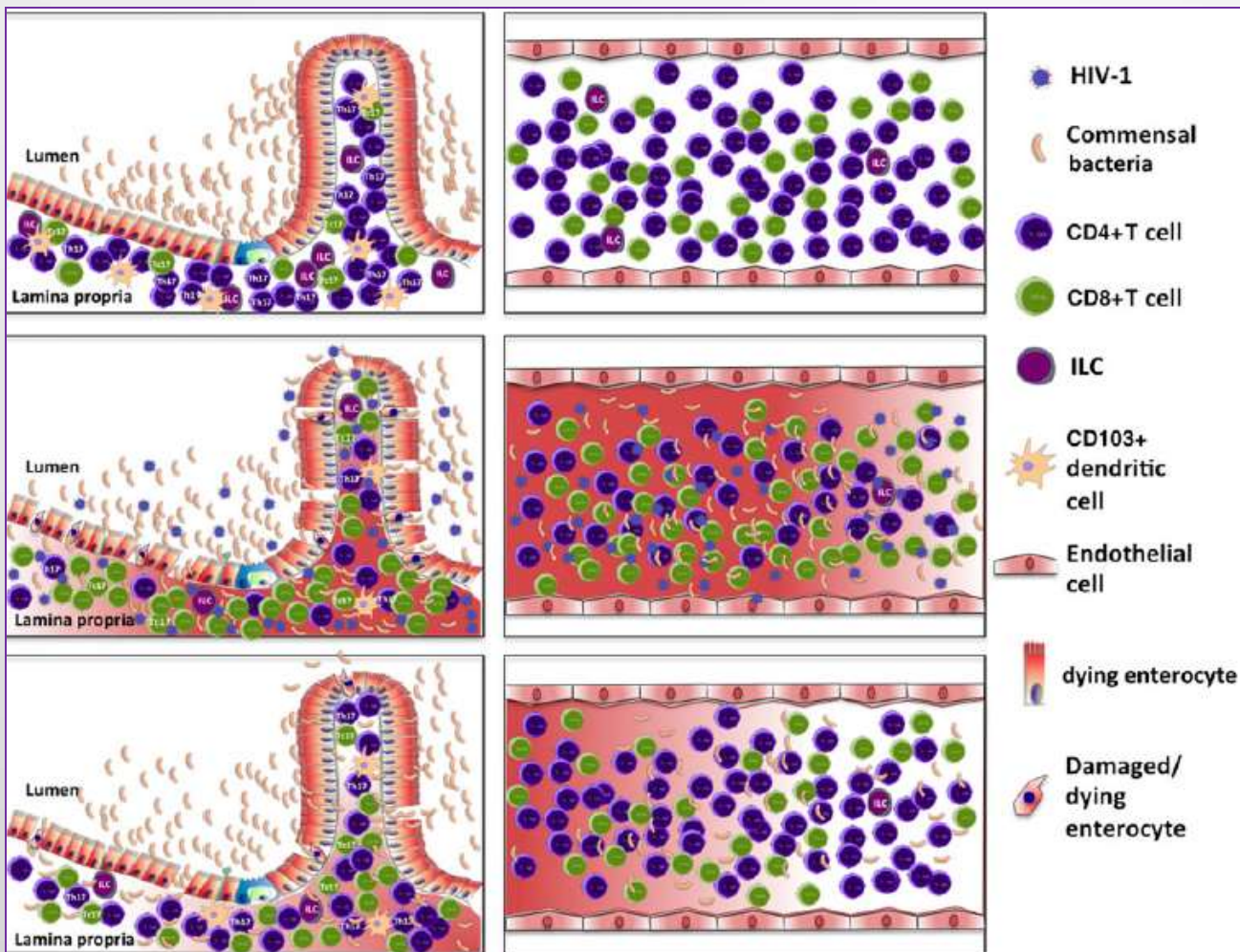
ЖКТ

кровь

Норма

ВИЧ без
АРВТ

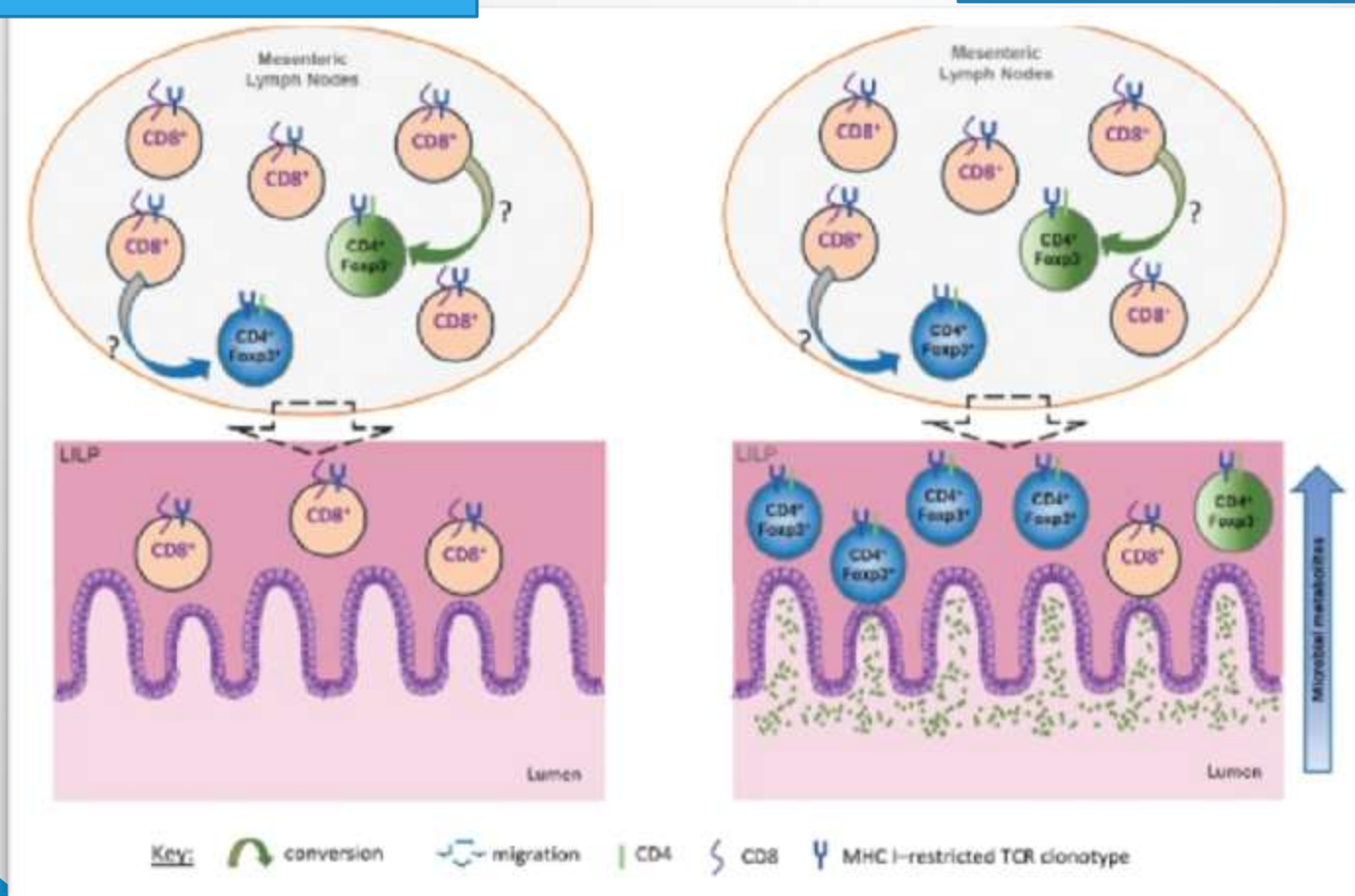
ВИЧ
после
АРВТ



Присутствие микроорганизмов необходимо для заселения собственной пластинки кишки CD4+T-лимфоцитами

Безмикробные мыши

«Микробные» мыши



CD₄ + CD8 + Т-клетки у ВИЧ-инфицированных

DPT Ls представляют собой высокореактивную популяцию клеток доля этих клеток в крови повышается в острой фазе ВИЧ-инфекции

В острой фазе DPTLs проявляли большую пролиферативную способность и многофункциональность, чем CD4 + и CD8 + Т-клетки.

В собственной пластинке кишки также увеличивается количество дважды-положительных Т-лимфоцитов.

Количество DPT Ls коррелирует с прогнозом развития ВИЧ

У мышей уровень DP IELs связан с наличием *Lactobacillus reuteri*

Уровень Т-лимфоцитов, несущих маркеры CD4 и CD8 (double-positive intraepithelial T lymphocytes , DP IELs) в кишке мышей коррелирует с присутствием *Lactobacillus reuteri*.

DP IELs образуются из CD4⁺ Т клеток,

DP IELs выполняют регуляторную функцию.

L. reuteri продуцируют из триптофана производные индола, которые активируют арил-гидрокарбоновый рецептор на интраэпителиальные CD4⁺ Т , стимулируя их к дифференцировке до DP IELs.

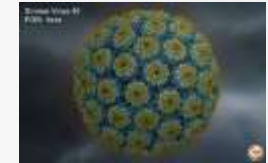
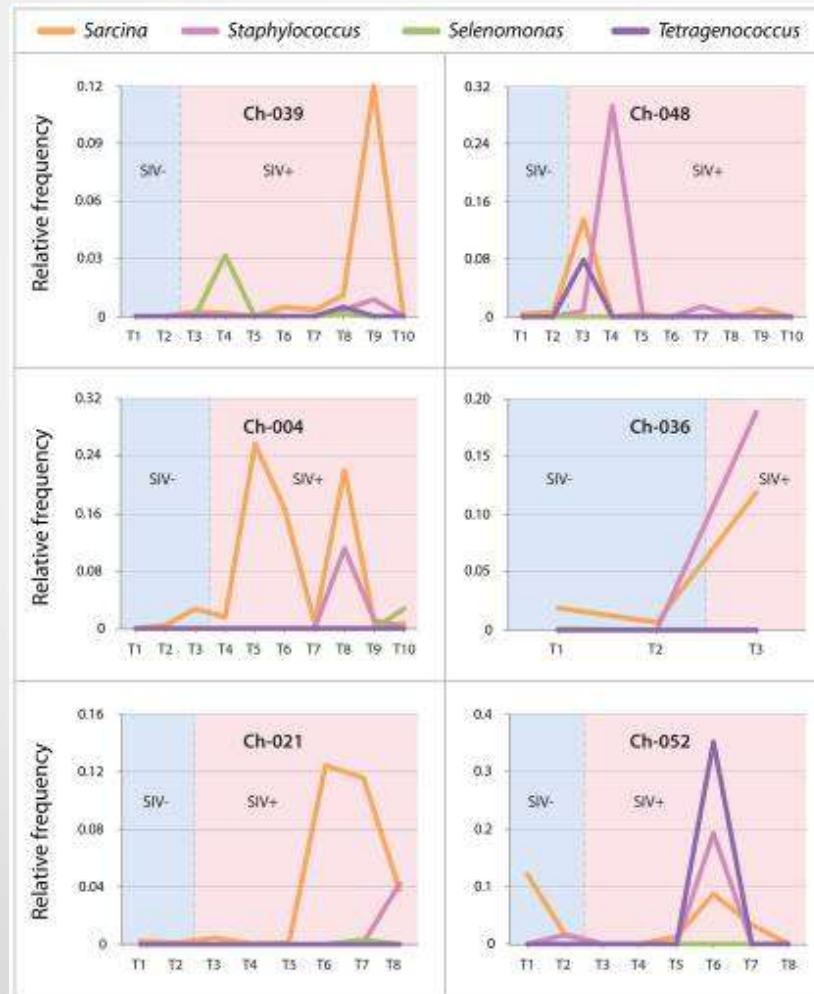
Изменения микробиома обезьян при экспериментальной ВИО-инфекции



Резистентны к SIV



Чувствительны к SIV



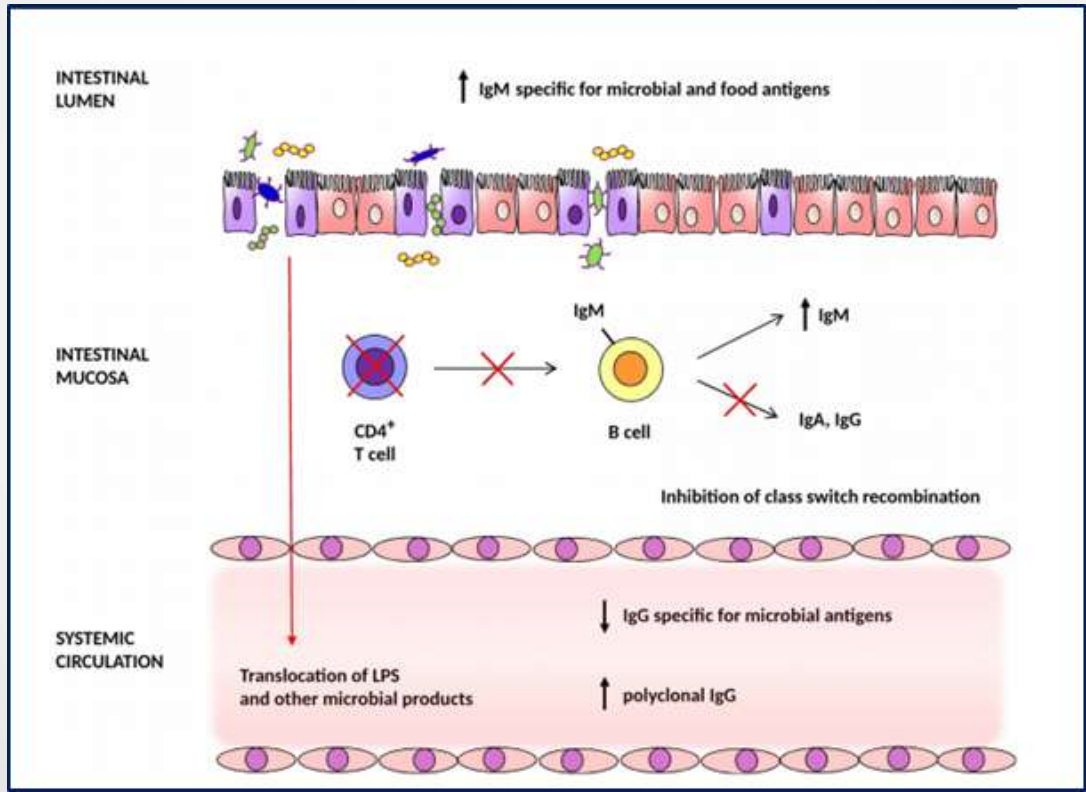
T2	15.08.2002
T3	27.02.2004
T4	18.07.2004
T5	03.06.2005
T6	21.06.2006
T7	12.04.2007
T8	25.08.2008
T9	19.09.2009
T10	16.06.2010

Роль микробной транслокации в активации ВИЧ

- ✓ У ВИЧ-инфицированных людей и у обезьян (макак резус) при экспериментальной SIV-инфекции значительно увеличен уровень ЛПС [Brenchley, J. C 2006]
- ✓ Существует прямая корреляция между показателями ЛПС-зависимой активации иммунитета и уровнями в крови маркеров кишечного повреждения [Perkins M.R., 2015]. У лиц, не реагирующих на высокоактивную АРВТ (нон-респондеры) был обнаружен повышенный SCFAs уровень циркулирующего ЛПС, а также значительное повышение уровня ДНК энтеробактерий в сыворотке крови. Показана высокая активность Ki67+CD4+CD8+ у 24 нон-респондеров
- ✓ Показатели уровня ЛПС и растворимого макрофагального ЛПС-связывающего рецептора CD14 в крови ВИЧ-инфицированных пациентов коррелируют с прогнозом развития заболевания и смертности [Шмагель К.В., 2017].

Гипотетический механизм роли микробиома в патогенезе ВИЧ /СПИД

- ✓ Повреждение слизистой оболочки кишечника
- ✓ Транслокация в системный кровоток.
- ✓ Иммунная активация
- ✓ Хроническое воспаление



✓ В-клетки, теряют способность переключаться с производства IgM на IgA и IgG, Накопление IgM - обострение воспалительных процессов путем образования воспалительных иммунных комплексов.

✓ Прогрессирование СПИД [Hel Z et al., 2017 doi: 10.1371/journal.ppat.1006087. eCollection 2017] Jan.]

Применение пробиотиков у ВИЧ-инфицированных: результаты противоречивы

Probiotics Reduce Inflammation in Antiretroviral Treated, HIV-Infected Individuals: Results of the "Probio-HIV" Clinical Trial.

d'Ettorre G et al. PLoS One. (2015)

Probiotics Reduce Necrotizing Enterocolitis Severity in HIV-exposed Premature Infants.

Van Niekerk E et al. J Trop Pediatr. (2015)

Probiotics, feeding tolerance, and growth: a comparison between HIV-exposed and unexposed very low birth weight infants.

Van Niekerk E et al. Nutrition. (2014)

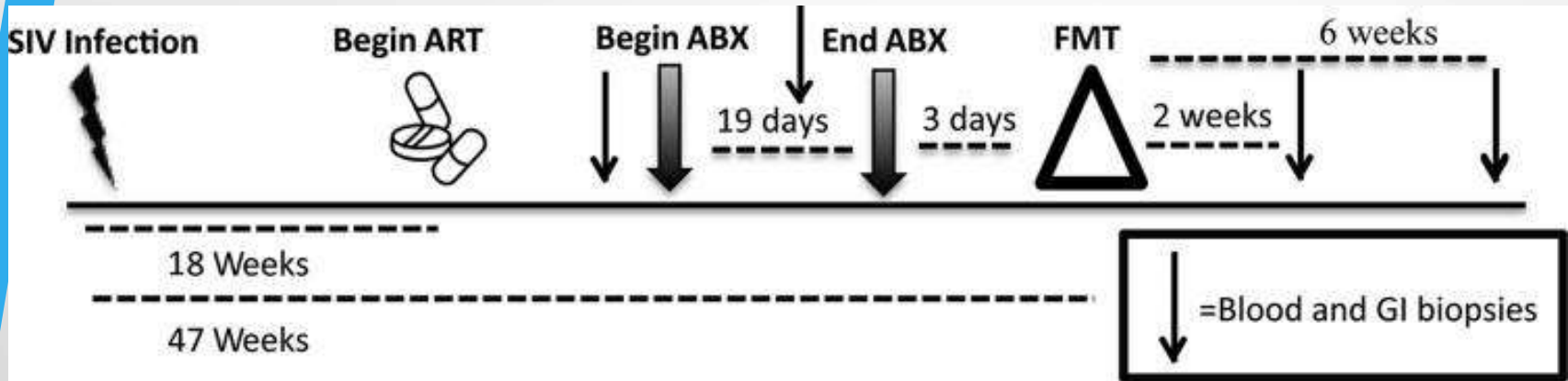
Probiotics and Their Potential Preventive and Therapeutic Role for Cancer, High Serum Cholesterol, and Allergic and HIV Diseases.

Nazir Y¹, Hussain SA¹, Abdul Hamid A², Song Y¹. Biomed Res Int. 2018 Aug 29;2018:3428437. doi: 10.1155/2018/3428437. eCollection 2018.

Почему пробиотики не всегда «работают» ?

- ✓ Индивидуальный микробиомный портрет
- ✓ Различная чувствительность компонентов микробиоты к антибиотикам
- ✓ Различная степень повреждения кишечного эпителия
- ✓ Различная степень поражения локального, гуморального и клеточного иммунитета
- ✓ Низкая степень инкорпорации – транзиторный пассаж пробиотиков

Фекальная трансплантация у SIV-инфицированных макак



- ✓ Количественный и качественный состав микробиома восстановился через 2 нед за исключением минорных компонентов
- ✓ значительное увеличение числа периферических клеток Th17 и Th22 и снижение активации CD4 + T-клеток в ЖКТ
- ✓ отсутствие отрицательных клинических побочных эффектов



Фекальная трансплантация у ВИЧ-инфицированных

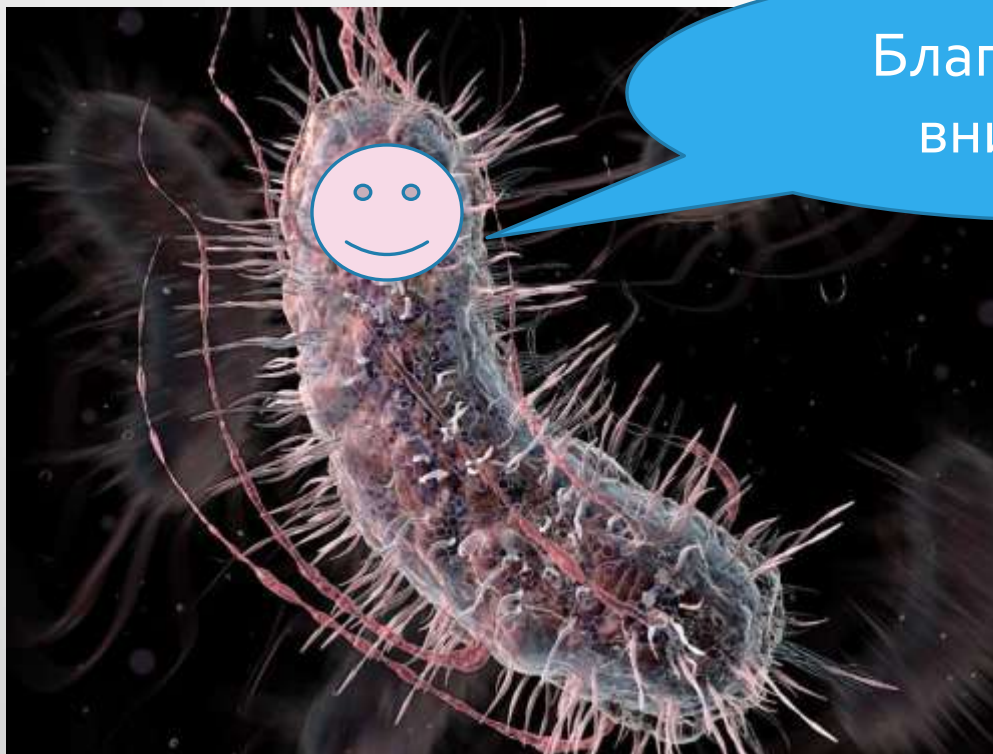
- ФТ восстанавливает нормобиом у ВИЧ-больных
- ФТ эффективно снижает воспаление
- ФТ восстанавливает толщину мукозально-эпителиального барьера
- ФТ снижает болевой синдром и другие проявления колита (в т.ч. клостридиального) у ВИЧ-больных
- Частота осложнений и их тяжесть не отличается от иммунокомпетентных больных

Kang Y Cai Y^{1,3}. Altered Gut Microbiota in HIV Infection: Future Perspective of Fecal Microbiota Transplantation Therapy *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018 Jul 9. doi: 10.1089/AID.2017.0268

Выводы

- ✓ Роль микробиома в патогенезе ВИЧ/СПИД можно считать доказанной
- ✓ Пробиотики должны рассматриваться в плане индивидуального применения с учетом особенностей больного (пол, возраст, стадия инфицирования и пр) и стадии ВИЧ-инфицирования
- ✓ Изучение влияния отдельных метаболитов на мукозальную иммунную систему и проницаемость эпителиального барьера кишки при ВИЧ инфицировании требует пристального внимания
- ✓ ФМТ – перспективное направление для восстановления эпителиального барьера и снижения воспаления в кишке при ВИЧ-инфекции, однако оно требует стандартизации и разработки необходимой документации

«Каждая новая информация становится шокирующей для нас, потому что она показывает как много еще нужно работать над тем, чтобы понять тот мир, который существует внутри нас», - Дэвид Рэلمان, лидер проекта «Микробиом человека»



Благодарю за
внимание!

*Кишечная палочка (E. coli).
Chris Bickel / Журнал Science*

