УДК 616. – 022.7; 616.9; 616.97 – 002.7

МЕХАНІЗМИ ПЕРЕДАЧІ ВІРУСУ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ – КОНЦЕПЦІЇ ЗАПОБІГАННЯ

Г.І. Мавров[1,2], Ю.В. Щербакова[1,2], Л.В. Іващенко[1,]

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»[1],

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України[2]

Резюме. *Заходи щодо запобігання передачі вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) статевим шляхом є вкрай необхідними для стримування глобальної епідемії синдрому набутого імунодефіциту (СНІД) та її остаточного подолання. Дослідження, проведені на тваринних моделях і вивчення патогенезу гострої ВІЛ-інфекції у людей дозволили виявити потенційні вразливості вірусу при втручанні через слизову оболонку статевих органів на самих ранніх стадіях інфекції. Отримані дані окреслюють потенційно ефективні напрямки застосування профілактичних вакцин й антиретровірусних засобів, щоб запобігти розвитку системної ВІЛ-інфекції, з ураженням CD4 Т-клітин, яка швидко призводить до руйнування імунітету .*

Ключові слова: *вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), синдром набутого імунодефіциту (СНІД), інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), статеве зараження, слизовий імунітет, профілактика*

ВСТУП

Відкриття вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), як етіологічного чинника синдрому набутого імунодефіциту (СНІД) стало одним з найважливіших наукових подій в другій половині XX ст. – і не тільки в медицині. В 1984 році американський вчений Роберт Галло (Robert Gallo), який виділив у гомосексуалістів, хворих на недавно описаний СНІД, вірус, який був охарактеризований як новий чоловічій Т-лімфотропний вірус HTLV (human T-lymphotropic virus). Була доказана його цитопатична дія на лімфоцити в контрольованому дослідженні. У здорових гетеросексуальних індивідів контрольної групи виявити вірус не вдалося [23]. Але на рік раніше схожі результати, були опубліковані французькими вченими під керівництвом Люка Монтаньє (Luc Montagnier) [39]. З тих пір роль цього вірусу в розвитку СНІДу вважається доведеною. Пізніше вірус отримав нову таксономічну характеристику як - вірус імунодефіциту людини, ВІЛ (human immunodeficiency virus, HIV). Відкриття ВІЛ – безперечно подія Нобелевського масштабу. Половина Нобелівської премії 2008 року в галузі медицині, із суми в 1,4 млн. доларів США, була присуджена Люку Монтаньє і Франсуазі Барі-Сінуссі за відкриття ВІЛ. Другу половину отримав Харальд Цур Хаузен (Німеччина) за встановлення зв'язку між вірусом папіломи людини (ВПЛ) і раком шийки матки. Несподівано Роберту Галло в премії було відмовлено, що здивувало багатьох фахівців [1].

Відкриття ВІЛ поклало початок грандіозним зусиллям по розробці засобів діагностики, лікування і профілактики ВІЛ-інфекції, хоча в той період масштаби небезпеки для людства не були усвідомлені повною мірою. Характерно, що ще у 1984 р. міністр охорони здоров'я і соціальних служб США Маргарет Хеклет заявила, що тестування ВІЛ-вакцини почнеться через пару років. Минуло вже понад 30 років, а епідемія продовжується і вже набула глобального розмаху, а обіцяна ефективна вакцина досі не створена, незважаючи на оптимістичні прогнози [2, 5]. Сьогодні навряд чи є інший мікроорганізм, вивчений настільки ретельно, як ВІЛ, а суттєвих результатів в боротьбі з викликаною ним пандемією немає. Досягнення в царині антиретровірусної терапії, а також покращення доступу до лікування протидіють пандемії ВІЛ, але вона продовжує створювати проблеми в розвинених країнах і в країнах Африки на південь від Сахари. В усьому світі, за оцінками на 2013 рік, близько 35,3 мільйона людей живуть з ВІЛ. Має місце їх збільшення в порівнянні з попередніми роками, оскільки все більше людей отримують рятівну антиретровірусну терапію й живуть довше. Щорічно виникають 2,3 мільйона нових випадків ВІЛ-інфекції в усьому світі, показавши зниження на 33% (3,4 мільйона в 2001 році). В той же час кількість смертей від СНІДу також знижується - з 2,3 мільйона випадків смерті від СНІДу в 2005, до 1,6 мільйонів в 2012 році [84]. Щорічна кількість нових випадків ВІЛ-інфекції серед дорослих і підлітків знизилася на 50% в 26 країнах в період 2001-2013 роки. Однак інші країни не показують суттєвого скорочення сексуальної передачі ВІЛ, що підкреслює важливість активізації зусиль з профілактики статевого зараження. Серед таких країн є Україна, де в 2015 році зареєстровано 15808 нових випадків ВІЛ-інфекції (інтенсивний показник на 100 тис. населення – 37,2) та 8490 нових діагнозів СНІДу (інтенсивний показник на 100 тис. населення – 20,0). Статевий шлях передачі склав 54% (8536) , (*Данні ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України»*). Зусилля по скороченню статевої передачі ВІЛ, пов'язані з жінками комерційного сексу, чоловіками, що мають статеві контакти з чоловіками, а також споживачами психоактивних речовин залишаються недостатніми, про що свідчать останні тенденції в поширеності ВІЛ та ІПСШ серед цих груп [3, 4].

Для боротьби з ВІЛ/СНІД-пандемією не можуть бути застосовані звичайні протиепідемічні заходи. Викликаний ВІЛ інфекційний процес багатокомпонентний, не носить циклічного характеру, не передбачає одужання хворого і обриву епідемічних ланцюжків. ВІЛ формує нескінченний епідемічний ланцюг. Передача вірусу між людьми відбувається неминуче – тобто реалізовуються статевим шляхом, без якого вид не може розмножуватися. Така пандемія не має механізмів самообмеження і буде розтягнута в часі на весь період існування людства. Закінчиться вона або повним інфікуванням і загибеллю виду *Homo sapiens*, або включенням ВІЛ у формі провірусу в геном людини з подальшою зміною вектору еволюції даного виду [5]. Тому єдиний стратегічний напрямок – перервати статеву передачу вірусу – бо інші шляхи передачі можливо подолати організаційними соціальними заходами.

Перспективи зміцнення зусиль з профілактики статевого зараження ВІЛ полягають в тому, що ряд високоефективних засобів біомедичної профілактики поєднуються з поведінковими і структурними підходам, які довели свою ефективність. Перш за усе це стосується добровільного медичного обрізання чоловіків. Обрізання показало ефективність у запобіганні статевої передачі ВІЛ в 50-60 % випадків [41, 42, 56 66]. Останнім часом створені новітні вакцини та мікробіциди, які могли б перешкодити передачі інфекції статевим шляхом від чоловіків до жінок, хоча їх ефективність досить низька - приблизно 30% [38, 70, 81]. Проте, більшість вакцин і мікробіцидів не проявили себе ефективними або навіть підвищили ризик зараження в попередніх дослідженнях

[13, 19]. Ці прикрі невдачі і обмежені успіхи зміцнюють думку, що в даний час особливо актуальні дослідження властивостей вірусу, імунної відповіді на нього і патогенезу передачі інфекції для виявлення корелятів профілактики. На цій підставі треба створить систему заходів, спроможних повністю захистити організм від придбання ВІЛ-1 статевим шляхом [31].

У даному огляді наведене узагальнення досліджень з сексуальної передачі ВІЛ через слизові оболонки статевих органів, що мають відношення до функціонування відповідних тканин в природних умовах, а також про інфікування жінок, через зростаючу фемінізацію пандемії ВІЛ в Африці на південь від Сахари [31]. Проникнути в суть складного механізму зараження ВІЛ-1 у жінок вдалось за допомогою революційних досліджень мавпячого вірусу імунодефіциту (simian immunodeficiency virus - SIV, або вірусу імунодефіциту мавп - ВІМ) на моделі інфекції у макак-резусів. З цих досліджень зроблено висновок, що стратегії профілактики повинні бути націлені на самі ранні стадії інфекції з наступних причин: 1) вразливість вірусу, який на ранньому етапі знаходиться в невеликих популяціях інфікованих клітин-засновників біля вхідних воріт інфекції; 2) для встановлення системної інфекції спочатку необхідне локальне розповсюдження вірусу; 3) згубні наслідки, які швидко розвиваються, випливають лише з системної інфекції.

ШВИДКА СТАДІЯ ПОВІЛЬНОЇ ЛЕНТИВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Складності проблеми ВІЛ/СНІД-пандемії обумовлюється тим, що ВІЛ являє собою ретровірус, тобто він відноситься до сімейства РНК-вірусів, що утворюють за допомогою ферменту зворотної транскриптази ДНК-копію свого геному (провірус), який інтегрується з геномом людини в єдину молекулу ДНК. Жоден з інших раніше відкритих вірусів, що викликають епідемії (натуральна віспа, грип та ін.) такою здатністю не володіє [5]. Рід ретровірусів, до яких належать ВІЛ і ВІМ відносяться до так званих «повільних» вірусів сімейства *Lentivirinae***,** яким притаманний тривалий інкубаційний період і дуже довгий клінічний перебіг захворювання [20, 28]. Проте, тепер ясно, що місцеві події, що мають вирішальне значення для встановлення системної інфекції, відбуваються дуже швидко на самому початку тривалої лентивірусної інфекцій. CD4 Т-клітини руйнуються і патологічні процеси запускаються дуже швидко – на досить ранніх стадіях системної інфекції. Ці процеси вже потім розгортаються протягом місяців і років в повільній фазі інфекції.

Свого часу була розроблена модель статевої передачі ВІЛ (фактично ВІМ) на приматах макаках-резусах. Це дозволило вивчити процеси, які розігруються в перші години, дні, й тижні після потрапляння вірусу на слизові оболонки статевих органів [33, 46, 58]. Послідовність важливих, критичних подій, які трапляються після контакту великої кількості вірусу з піхвою і шийкою матки показана на **рисунку 1**. ВІЛ проходить через епітеліальний бар'єр за лічені години, потім потрапляє в підслизову оболонку, де утворюється невелика популяція інфікованих дендритних клітин (клітин-засновників) [33, 69, 71, 75]. Ця група клітин потім проходить необхідну стадію локального розповсюдження протягом першого тижня інфекції, щоб генерувати достатню кількість копій вірусу та інфікованих клітин для подальшого поширення й встановлення системної інфекції. Починаючи з другого тижня має місце вибухоподібна реплікація ВІЛ в лімфатичних тканинах, де вірус має доступ до значно більшої кількості чутливих клітин-мішеней, на відміну від одиничних клітин на початку інфекції в місці проникнення в слизову оболонку. Рівні вірусу в крові та тканинах досягають піку до кінця 2-го тижня після зараження, а потім встановлюється дещо нижчий, стабільний рівень пізніше 4-го тижня інфекції. В цей час інфікована лімфатична тканина являє собою резервуар інфекції, де ВІЛ зберігається в інфікованих

клітинах у формі латентного провірусу [20, 28]. Більше того, цей резервуар вже служить місцем пошкодження CD4 Т-клітин, і розвитку патологічних процесів які в кінцевому підсумку призведуть до прогресуючого імунодефіциту (**рисунок 2**).

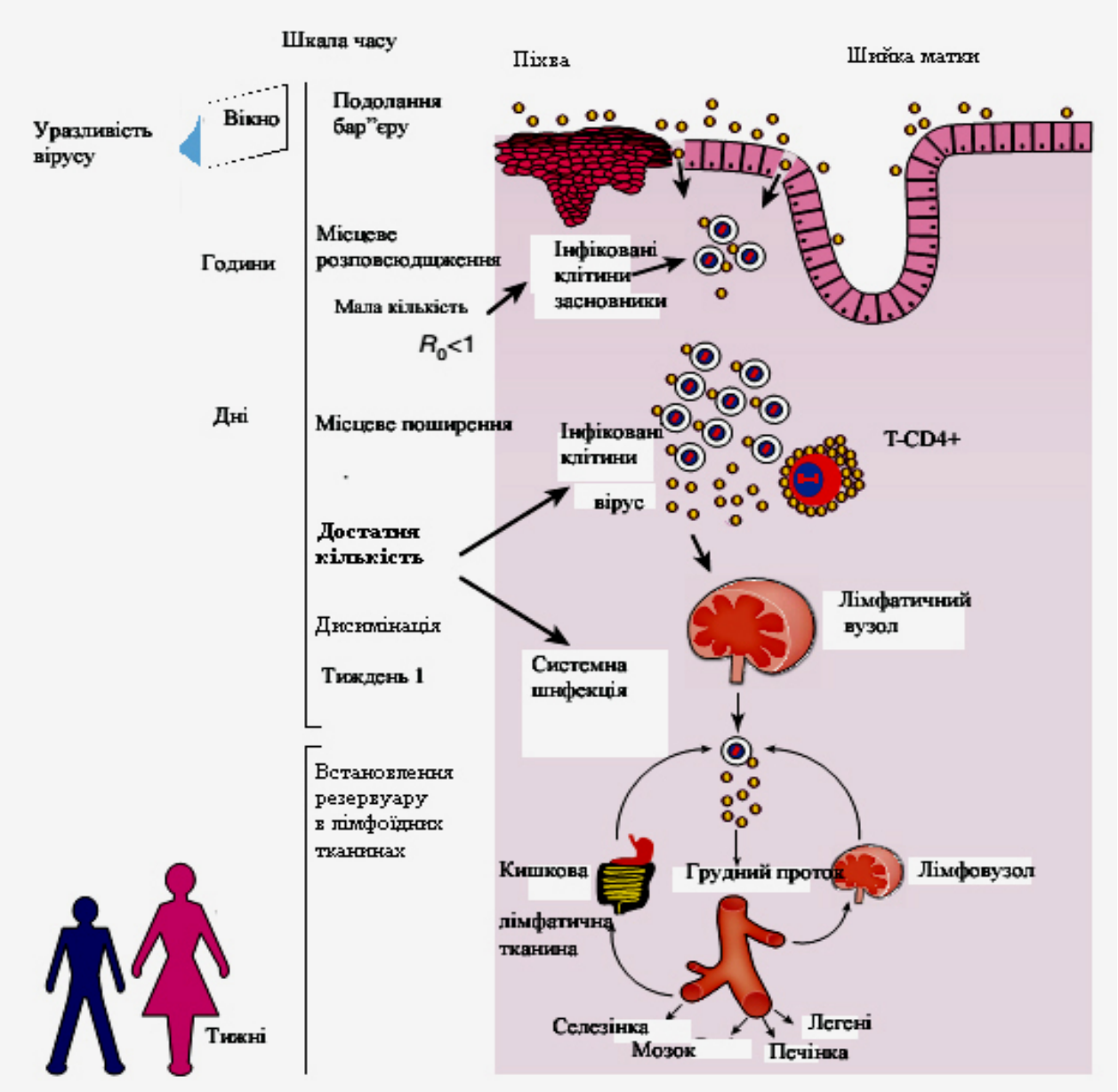

Рисунок 1. Часові рамки, локалізація і основні події при вагінальному зараженні у швидку фазу лентивірусної інфекції (ВІЛ, ВІМ) *(адаптовано з Haase, A., 2010) [28]. Протягом декількох годин, вірус отримає доступ до чутливих клітин-мішеней через розриви в слизовій оболонці епітеліального бар'єру. Дрібна популяція інфікованих клітин-засновників спочатку складається в основному з лімфоцитів CD4, які знаходяться у спокою і не мають звичайних маркерів активації. Популяція клітин-засновників розширюється локально, де вірус перебуває як в спокійних, так і в активованих CD4 Т-клітинах. Місцеве поширення необхідно для розповсюдження інфекції через дренажний лімфатичний вузол, грудний лімфатичний протік, а потім через кров, щоб створити самопідтримуючу інфекцію у вторинних лімфоїдних органах. Перетинає бар'єр досить мала кількість вірусів, які інфікують дуже невеликі популяції клітин-засновників. З цим пов'язаний ризик, що показник швидкості репродукції вірусу буде падати нижче одиниці (R_0<1) в процесі локального розширення*

інфекції. В тому є сенс уразливості вірусу протягом 1-го тижня інфекції. Це створює можливості для профілактики на ранній стадії зараження. Чоловік і жінка в нижньому лівому кутку показують те, що лише через тижні, після того, як системна інфекція була встановлена, з'являються перші клінічні ознаки ВІЛ-інфекції. Більша жіноча фігура символізує частішу передачу ВІЛ-інфекції статевим шляхом від чоловіка до жінки, ніж від жінки до чоловіка.

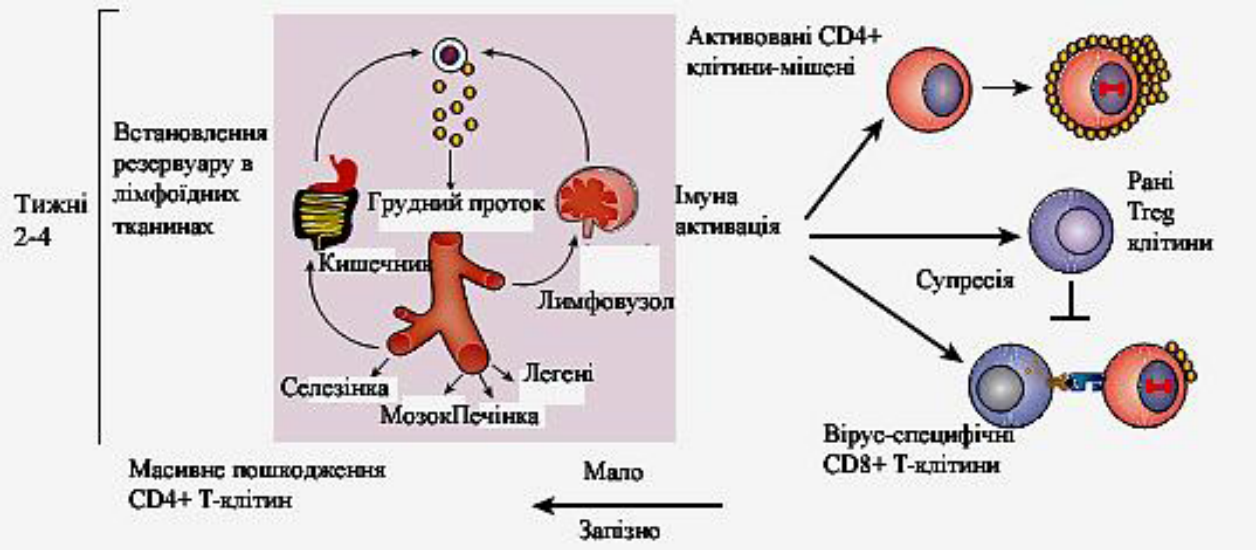

Рисунок 2. Згубні наслідки системної ВІЛ-інфекції і занадто мало вірус-специфічних Т-кілерів і занадто пізня їх активація для ефективної імунної відповіді *(адаптовано з Haase, A., 2010) [28]. Після поширення і створення системної інфекції протягом 2-4 тижня пік вірусної реплікації, в кишечнику і в інших лімфатичних тканинах, призводить до масового виснаження CD4 Т-клітин в Lamina propria слизової оболонки тонкого кишечнику. Активація імунної системи з одного боку, призводить до постачання активованих CD4 Т-клітин, які є мішенями для реплікації вірусу, а крім того - регуляторних лімфоцитів (Treg), які пригнічують імунну відповідь. При цьому вірус-специфічна CD8 Т-клітинна відповідь занадто слабка і занадто запізнена, щоб спричинити елімінацію інфекції.*

Наведені механізми передачі інфекції, розвитку її ранніх стадій, а також згубних наслідків системної інфекції (**рисунки 1 і 2**) стали зрозумілими після досліджень, коли самкам макак-резусів двічі на добу робили вагінальну інокуляцію мільярдів частинок ВІМ – сто тис. доз, кожна з яких заражає культуру тканин з вірогідність 50% (10^5 $TCID_{50}$ - 50% tissue culture infectious dose) [33, 46, 58]. Доступ до бажаних тканин у бажані терміни дозволив безпосередньо спостерігати взаємодію клітин хазяїна з вірусом і виявити критичні події. Подібність анатомії, фізіології та імунології репродуктивного тракту макак і людей, а також загальна подібність патогенезу інфекції ВІМ та ВІЛ-1 (виснаження CD4 Т-клітин з розвитком СНІДу) дозволила зрозуміти патогенез статевої передачі та подальшого розвитку системної ВІЛ-інфекції [46].

Тваринна модель статевого зараження вірусом імунодефіциту звісно має свої недоліки. Доза ВІМ при заражені мавп явно перевищує найвищу можливу дозу ВІЛ-1, яка міститься в спермі, навіть в гострій стадії ВІЛ-інфекції. Таким чином, ми повинні припустити, що взаємодія вірус-хазяїн, яка спостерігається при високих дозах інокуляції, також відбуваються і при низьких дозах в природних умовах, але рідше, що ускладнює її детектування в зразках тканини. При ректальних інокуляціях низьких доз різних генотипів ВІМ, які більш наближені до типових концентрацій ВІЛ-1 в спермі, показано, що інфіковані популяції клітин-засновників є досить невеликими, і як наслідок, часто

зараженні одним генотипом вірусу [24, 34, 40, 47]. Причому при статевій передачі ВІЛ у людей вірус може знаходитись в клітинах, що зменшує імовірність зараження, але тут певно грає свою роль мікротравматизація слизових оболонок, яка полегшує проникнення вірусу [25]

Розглянуті моделі вагінального зараження ВІЛ підтверджують висновок про те, що стратегії профілактики статевого зараження повинні бути спрямовані на період в перший тиждень після контакту, щоб скористатися вразливістю вірусу або перших інфікованих клітин на самих ранніх етапах зараження і запобігти негативним наслідкам системної інфекції, яка починає розвиватися в другий тиждень і пізніше, поки що без клінічних проявів (**рисунки 1 і 2**). Вірусна вразливість і можливість для профілактики пов'язана зі створенням невеликої популяції клітин-засновників, яка може підтримуватись на базовому репродуктивному рівні лише при $R0 \geq 1$, в іншому випадку інфекція буде перервана. Таким чином, ранні заходи втручання, які знижують темпи зростання до $R0 < 1$, будуть мати бажаний результат. Друга можливість для профілактики є запобігання саме локального поширення з тим, що має місце недостатня кількість вірусу і інфікованих клітин, необхідних для широкого розповсюдження і встановлення системної інфекції. Ця друга можливість може і не реалізуватись у випадку ректальної і оральної передачі (часто гомосексуальної), беручи до уваги те, що поширення за межі вхідних воріт інфекції відбувається відразу, протягом декількох днів, без видимого локального поширення [64, 65]. Згубні наслідки втрати другої можливості для запобігання системної інфекції – тобто гострих випадків ВІЛ-інфекції - зображені на **рисунку 2** і включають в себе [10, 25, 29, 40, 44, 45, 50, 53, 58, 76, 83]:

• масове виснаження CD4 Т-клітин пам'яті у lamina propria слизової оболонки кишечника, опосередковане прямим впливом інфекції та апоптозом клітин;

• гостру ентеропатію, індуковану прозапальними цитокінами та токсичними ефектами вірусу, що спричиняють кишковий епітеліальний апоптоз;

• активацію імунної системи, зворотна негативна сторона якої - поява нових активованих лімфоцитів CD4 для підтримки реплікації вірусу, а також передчасна регуляторна реакція Т-клітин (Treg), що спричиняє імуносупресивні ефекти.

Цей каскад подій веде до пригнічення ВІЛ-специфічної клітинної імунної відповіді, що призвана забезпечити припинення вірусної реплікації. Хоча активація імунної системи і викликає вірус-специфічну відповідь CD8 Т-клітин, але «занадто мало і занадто пізно», щоб запобігти пошкодженню CD4 Т-клітин кишечника. Таким чином, інфекція не елімінується, а лише частково контролюється [11, 20, 28, 50, 53, 76, 77]. Ці серйозні шкідливі впливи на імунну систему хазяїна на початку інфекції є тільки початком імунопатологічних процесів, що запускаються на даному етапі і матимуть вплив на пізніх хронічних стадіях ВІЛ-інфекції. Перш за усе це мікробна транслокація, пов'язана з пошкодженням оболонки кишечника, що сприяє хронічній активації імунної системи і триваючій втраті CD4 Т-клітини. Окрім того, TGF-β+ Treg-клітини, запускають фіброзний процес, що руйнує архітектуру лімфоїдної тканини, яка необхідна для зростання, міграції і виживання Т-клітин. Це додатково сприяє виснаженню CD4 Т-клітин і обмежує відновлення імунітету після антиретровірусної терапії [10, 45, 76, 77].

Є дані про те, що дендритні клітини з вірусними антигенами досягають дренажних лімфатичних вузлів вже через 18-24 години після зараження, хоча саморозповсюджуюча інфекція не починається, поки вірус і інфіковані клітини не накопляться локально в достатній кількості для встановлення вогнищ дистально від вхідних воріт інфекції. Захисна роль цервікального слизу, фізичний епітеліальний бар'єр та інші механізми знищують вірус, але він все ж таки пробивається до одиничних чутливих клітин, які потім повинні поширитись локально протягом декількох днів до встановлення систем-

ної інфекції. Це підтверджується феноменом так званого «генетичного звуження» (genetic bottleneck) при передачі ВІЛ-1. Відомо, що при гетеросексуальній передачі віруси, виділені від недавно інфікованої людини, генетично набагато менш різноманітні, ніж віруси від джерела інфекції. Секвенування вірусів в гетеросексуальних парах при гострій ВІЛ-інфекції показало, що лише один генотип вірусу (або одна інфікована клітина), ініціює продуктивну інфекцію у 80% осіб, а від двох до п'яти генотипів вірусів - в інших 20% [24, 34, 40, 47]. Це свідчить про більші можливості для стратегій профілактики, які націлені на невелике і генетично однорідне вогнище первинно інфікованих клітин протягом першого тижня. Проте, невеликий розмір інфікованої популяції клітин-заставників не означає, що переданий вірус за своєю природою легше стримувати. Навпаки, фенотипічний аналіз при передачі ВІЛ-1 виявив «маскування» - тобто зв'язування областей рецептора CCR5, що значно підвищило його стійкість до інгібіторів синтезу і нейтралізуючих антитіл в порівнянні з вірусом, виділеним від хронічно інфікованих джерел інфекції [24, 34, 36].

Вірус потрапляє в організм через анатомічні ділянки, де слизовий бар'єр є найбільш порушеним. Мікротравми, пов'язані зі статевим актом, забезпечують безпосередній доступ до клітин-мішеней в підслизової **(рисунок 1**). Тільки один шар циліндричного епітелію захищає ендоцервікс, а зона трансформації між екто- і ендоцервіксом також має один шар епітелію. Крім того епітелій в цих зонах часто лущиться, що могло б полегшити введення вірусу. Ця гіпотеза також може пояснити частіше придбання ВІЛ-1, пов'язане з цервікальною ектопією – що по суті є розширенням одношарового циліндричного епітелію на частину ектоцервіксу [48]. Зона трансформації і слизова оболонка каналу шийки матки не є винятковими вхідними воротами, так як ВІМ був переданий після гістеректомії у тварин, і ВІЛ-1 - при вродженій відсутності шийки матки, що свідчить про можливість суто вагінального шляху передачі [14].

На моделі макак-резусів було встановлено дивний фенотип ВІМ в інфікованих CD4 Т-клітинах. Початкове очікування від ізолятів ВІЛ і ВІМ в культурі тканини було в тому, що вони повинні були мати тропність до макрофагів і розмножуватися в активованих лімфоцитах CD4, використовуючи CCR5 ко-рецептор (див. огляд *Berger, E. A., et al., 1999*) [8]. Проте, в природних умовах, виявилося, що спочатку інфіковані CD4 Т-клітини не мають жодного з очікуваних маркерів активації [69, 71, 75]. Таким чином, вони були названі *Li, Q. et al., 2005* [50, 58], такими, що «відпочивають». Мовляв вони, мають деякий залишок експресії ко-рецептора і були раніше активовані, тому можуть підтримувати продуктивну інфекцію, на відміну від по-справжньому «сплячих» CD4 Т-клітин. У кишечнику, сигнальна молекула інтегрин α4β7 може сприяти проникненню вірусу переважно в Т-хелпери 17 - CD4 Т-клітини з мінімально активованим фенотипом [7].

Інфіковані «спочиваючи» CD4 Т-клітини становлять близько 90% від продуктивно інфікованих клітин в первинних вогнищах і при подальшому локальному розширенні біля вхідних воріт інфекції. Це також має місце в популяціях інфікованих клітин, які виробляють пікові рівні вірусу в лімфатичній тканині протягом другого тижня інфекції [25, 29, 40, 44, 50, 53, 58, 69, 76, 83]. Далі, було показано, що більше 60% CD4-Т-клітин в кишечнику з виявленою ДНК ВІМ є CD4 Т-клітинами пам'яті з відносно низьким рівнем CCR5 [43], а на початку ВІЛ-інфекції близько 90% інфікованих клітин були ідентифіковані, як CD4 Т-клітини, зі «спокійним» фенотипом. [10, 20, 44, 45, 57, 77]. Крім того, при реплікації клонів отриманих з одного геному в гострій фазі ВІЛ-інфекції, в основному були інфіковані CD4 Т-клітини, а не макрофаги. Таким чином, CD4 Т-клітини, ймовірно, є основним типом клітин, заражених на самих ранніх стадіях інфекції. Однією з причин, такої ситуації, є їх наявність в достатній кількості. Розповсюджені рівномірно CD4 Т-клітинні мішені в піхві, в екто- і ендоцервіксі, лежать безпосередньо в епітелії і глибше - на рівні підслизової.

В епітелії та підслизовій є також макрофаги і дендритні клітини, але «спочиваючі» CD4-Т-клітин перевищують кількість макрофагів і дендритних клітин у відношенні 4 : 1. Також в два-три рази більше інфікованих «спочиваючих» CD4 Т-клітин виявляється згрупованими в дрібновогнищевих інфікованих популяціях клітин-засновників [69]. Таким чином, кількість і просторова близькість сприяють переважному поширенню вірусу спочатку серед цього типу клітин. Проте, наявність чутливих клітин навряд чи буде єдиним чинником, що визначає тропізм до активованих CD4 Т клітини, незважаючи на те, що спочиваючих CD4 Т-клітин в 70 разів більше, ніж активних і навколо мається велика кількість CD41 CCR51 макрофагів і дендритних клітини.

ЛІНІЯ ФРОНТУ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ГЕНИТАЛІЙ

Епітеліальні чинники захисту – це не тільки пасивний фізичний бар'єр, що захищає від вторгнення вірусу, але, насправді, епітелій, що вистилає канал шийки матки й верхній жіночій репродуктивний тракт є активною передньою лінією оборони імунної системи хазяїна. Слизова оболонка опосередковує вроджені засоби захисту від мікробів під гормональним контролем естрадіолу і прогестерону [22, 37], а також дозорні й сигнальні функції системи Toll-подібних рецепторів, які розпізнають і реагують на патоген-асоційовані молекули. Має місце секреція таких захисних субстанцій, як: (1) мікробіцидні дефензини та інші антимікробні пептиди; (2) інгібітор лейкоцитарної протеази; (3) бактерицидні ферменти лактоферин і лізоцим; (4) сурфактант протеїн А; і (5) комплемент. Слизові епітеліальні сигнали через хемокіни і цитокіни приваблюють плазмоцитоїдні дендритні клітини - ПДК (plasmacytoid dendritic cells - PDCs), які опосередковують вроджений імунітет і запалення, а пізніше поєднують вроджену і адаптивну систему імунітету [12, 74].

Фізичний бар'єр і захисна активність слизових оболонок, здавалось, повинні були б попередити втручання ВІЛ і подавити його реплікацію. Для цього існує декілька механізмів: (1) SDF-1, MIP-1α/β і RANTES, блокують вхід вірусу за посередництва ко-рецептора CXCR4 (заблокований SDF-1) і CCR5 (заблокований MIP-1α/β і RANTES) [8]; (2) експресія MIP-3α у відповідь на вагінальну інокуляцію ВІМ, що негайно рекрутує до ендоцервіксу ПДК, які виробляють інтерферон альфа і бета (ІФН-α/β) [25, 29, 40, 44]; і (3) значне збільшення експресії інтерферону гамма (ІФН-γ) в піхвовій частині шийки матки протягом 6 днів після зараження [6, 58, 79]. Таке збільшення хемокинів, що пригнічують вірус, в перші кілька днів після зараження, а також внесок вродженого імунного захисту імовірно забезпечують кумулятивний рівень захисту. Цим можна пояснити обмеження клітинного тропізму *in vivo*, наприклад, захисту - ПДК, що продукують ІФН, від інфекції. У передачі ВІЛ-1, аналогічні механізми захисту також сприяють в цілому низькій ймовірності вагінальної передачі ВІЛ-1 – індекс контагіозності від 1:100 до 1:1000, в залежності від вірусного навантаження у партнера, що передає інфекцію [41, 56, 66]. Як це не парадоксально, аналогічні противірусні та запальні захисні механізми при ВІЛ-інфекції полегшують передачу вірусу за рахунок збільшення доступних клітин-мішеней. Також створюються умови для високоефективного поширення інфекції від клітини до клітини, коли реплікація ВІЛ стає менш чутливою до пригнічення інтерфероном [49]. На **рисунку 3** показано локальне поширення вірусу за рахунок знову інфікованих клітин навколо вогнищ клітин-засновників, а також подальшого розповсюдження інфекції уздовж запальних інфільтратів. ВІМ долає проблему реплікації при низькій щільності популяції CD4 Т-клітин через те, що використовує вроджену імунну і запальну реакцію, яка приносить велику кількість клітин-мішеней. Це створює сприятливі умови, для живлення інфекції, її розширення всюди, де встановлюється початковий фокус, причому, найбільш ефективно інфекція поширюються шляхом прямої передачі від клітини до клітини на близькій відстані [78].

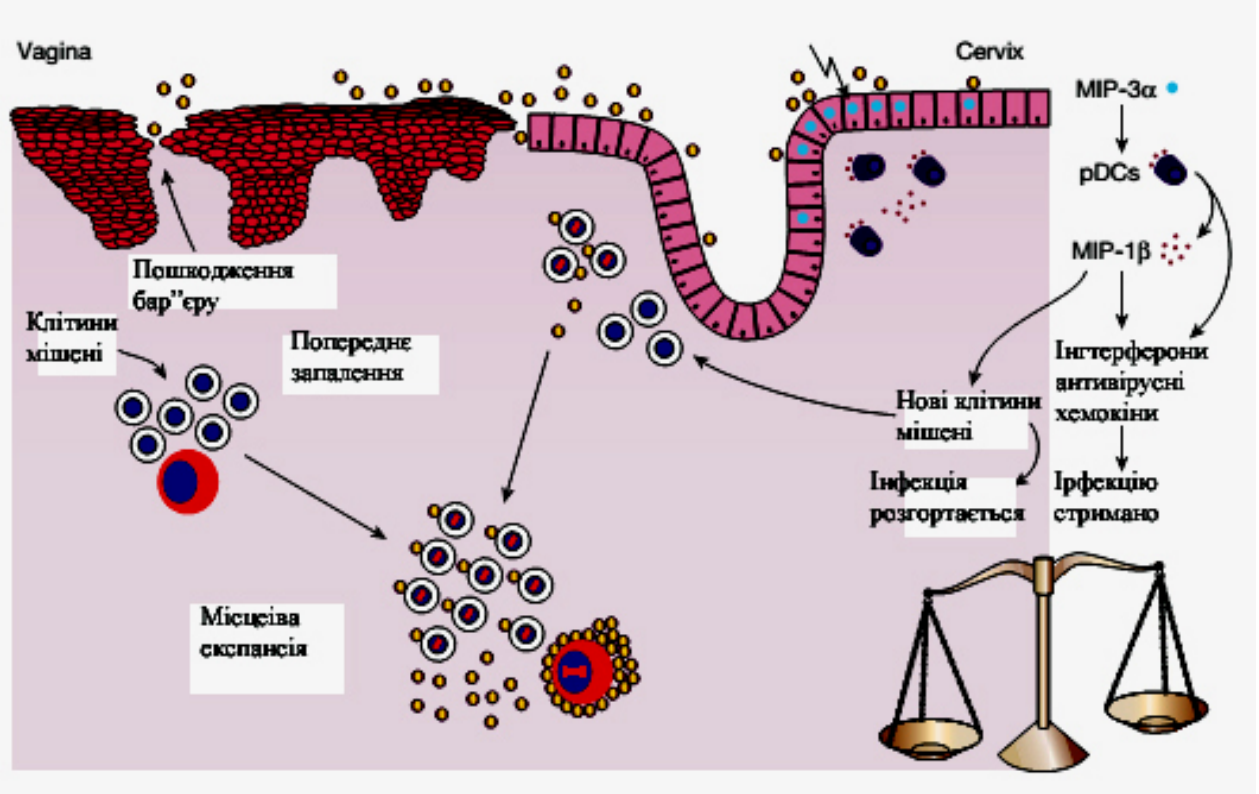

Рисунок 3. Запалення, вроджений імунітет, сигнальна функція епітелію і наявність клітин-мішеней в слизовій оболонці на лінії фронту боротьби з ВІЛ-інфекцією *(адаптовано з Haase, A., 2010) [28]. Контакт вірусу з ендоцервікальним епітелієм включає функцію сигналізації (стрілка-блискавка), що збільшує експресію хемокіну MIP-3α в епітелії, чим рекрутує плазмоцитоїдні дендритні клітини (ПДК). Вони, в свою чергу, через хемокін MIP-1β та інші, приваблюють CD4 Т-клітини, які живлять локальну експансію вірусу. Інтерферони і хемокіни пригнічують реплікацію вірусу, але баланс схиляється на користь вірусу завдяки чисельним клітинам-мішеням. Попереднє вагінальне запалення також полегшує зараження, тому що порушує багатошаровий епітелій, а також надає пул клітин-мішеней, що складають запальний інфільтрат. Терези символізують ефект вродженого імунітету та запальної реакції як в обмеженні вірусної інфекції, так і в її сприянні. Причому, зі збільшенням доступності клітин-мішеней чаша терезів клониться на користь вірусу.*

Приплив нових клітин-мішеней, щоб живити локальне розширення потенційно може бути використаний для запобігання трансмісії. Так гліцерол монолаурат, який пригнічує сигнальну функцію жіночого репродуктивного тракту може запобігти локальному розширенню, захищаючи, таким чином тварин, які зазнали впливу високих доз ВІМ [25, 29, 40, 44, 50, 58]. Але в природних умовах вроджені чинники захисту і пов'язане з ними запалення не запобігають, а навпаки - полегшують передачу ВІЛ шляхом порушення цілісності бар'єра слизової оболонки і підвищення доступності клітин-мішеней. На **рисунку 3**, перенесене запалення проявляється в стоншенні і руйнуванні епітелію піхви. Це забезпечує швидкий доступ до великої кількості клітин-мішеней в підслизовій оболонці. При нанесені місцевих антивірусних препаратів, таких як іміквімод, не спостерігається захисного ефекту – навпаки – це ***сприяє зараженню***. Негативні ефекти іміквімоду і CpG ODN74 при вагінальному заражені ВІМ можуть бути пояснені порушенням цілісності слизової оболонки і наявністю запалення, викликаного цими агоністами Toll-подібних рецепторів.

Попередньо існуючі статеві виразки можуть сприяти системній інфекції не тільки впливом на цілісність слизового бар'єру, але і шляхом надання гематогенного маршруту для негайного системного поширення. Наприклад, ВІМ-інфіковані клітини уведені вагінально швидко поширюються по всій лімфатичній тканині в умовах експериментально індукованих генітальних виразок [25]. Супутті геніальні інфекції також збільшують придбання ВІЛ через макро- або мікро- порушення цілісності слизового бар'єру і підвищення доступності клітин-мішеней, асоційованих з цими інфекціями [27, 80]. Дані умови зменшують (розширюють) так зване «генетичне звуження» ВІЛ таким чином, що множинні генетичні варіанти, а не один або два передаються особам зі статевими інфекціями [15, 36].

Як було вперше встановлено більш ніж два десятиріччя тому, ВІЛ-1 відчуває серйозний звуження генетичного різноманіття (bottleneck) при передачі від джерела інфекції. Тобто тільки дуже обмежена кількість варіантів з різноманітного пулу штамів встановлюють продуктивну інфекцію у реципієнта [26, 32, 51, 52, 67, 69, 71, 72, 75]. Біологічні механізми, що лежать в основі цього феномену залишаються непізнаними. Недавні дослідження підтверджують поєднання таких чинників хазяїна, як бар'єр слизової оболонки, наявність клітин-мішеней [69] активацію імунної системи і запалення [36, 38]. Останнім часом в когорті дискордантних з ВІЛ інфекції пар було також продемонстровано, що фактори, пов'язані з підвищеним ризиком передачі вірусу можуть зменшити силу відбору при гетеросексуальній трансмісії [30]. Застосування методу ампліфікації і секвенування одного геному (SGA/S - single-genome amplification and sequencing) у хворих з ранньою інфекцією дозволило ідентифікувати конкретний вірус-засновник [34, 40, 47]. Так у 80% заражених при гетеросексуальних контактах, лише усього один вірус-засновник спричинив продуктивну клінічну інфекцію [36, 62, 24, 34, 36]. В той час як при гомосексуальнй передачі частіше спостерігалась мультівариантна трансмісія (до 40%). Ці дані ілюструють різні ризики інфікування в залежності від шляхів статевої передачі ВІЛ. Це свідчать про те, що спосіб статевої передачі додатково впливає на відбір вірусних варіантів при встановленні системної інфекції [21]. Були визначені конкретні генетичні «підписи» у вірусів-засновників при різних шляхах статевого інфікування з поодиноким поліморфізмом в межах гену gp41, в тому числі кластерний поліморфізм, що оточує сайт зв'язування з CD4. Тобто існують помітні відмінності у генетичному відборі при зараженні, які залежать від способу передачі ВІЛ-1 – гомосексуальним чи гетеросексуальним [15].

Доступність клітин-мішеней може пояснити відсутність суттєвого впливу ацикловіру (при лікування інфекції вірусу простого герпесу 2 - ВПГ-2), на придбання ВІЛ, незважаючи на швидке загоєння ВПГ-2 виразок [16, 17]. Цей результат, співвідноситься з невтішними результатами в зниженні ризику інфікування ВІЛ-1 шляхом лікування супутніх інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), і може бути пов'язаний зі збереженням збагачених популяцій клітин-мішеней після елімінації збудників і наочного (але не повного) зникнення запальних процесів [27, 51, 52, 80].

Вплив еякуляту на епітелій слизової оболонки також може полегшити передачу ВІЛ, оскільки ініціює відповідну сигналізацію, щоб організувати толерантність до алогенної сперми в жіночих статевих шляхах [68]. Контакт епітелію шийки матки та піхви з насінною рідиною викликає збільшення викиду хемокінів, таких як MIP-3α і прозапальних цитокінів (GM-CSF, ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8), які рекрутують нейтрофіли, дендритні клітини, макрофаги і лімфоцити, що накопичуються під цервікальним та маточним епітелієм. Таким чином, створюється особливе мікросередовище, що сприяє передачі ВІЛ клітинам, яких привабили дані цитокіни, а саме - імуносупресивні ефекти ТФР-β+ і простагландину Е, інші чинники, що збільшують передачу ВІЛ через сперму, наприклад, амілоїдні волокна – продукт кислої фосфатази простати, нейтрофіли, що мігрують через

епітелій, та пошкоджують його своїми ферментами чим підвищують доступність ВІЛ до клітин-мішеней [12, 74]

КЛІТИННА ІМУННА ВІДПОВІДЬ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ

Адаптивна імунна відповідь не проявляється до кінця другого тижня інфекції, причому її терміни, місце і масштаби важливі для розробки ефективних профілактичних заходів. Клітинну імунну відповідь, яка розгортається після розповсюдження антигену і піку реплікації, було описано M. R. Reynolds (2005), як таку, що відбувається *''занадто пізно і занадто мало"*, щоб знищити вірус локально або запобігти його системному поширенню. Проте, енергійна імунна відповідь в певних тканинах організму є фактором, що визначає ступінь контролю вірусної реплікації і швидкість прогресування захворювання [11, 53]. При цьому має місце лише частковий контроль розповсюдження інфекції в специфічних тканинах. Змінення з плином часу співвідношення в кількостях і локалізації імунних ефекторів - вірус-специфічних CD8 Т-клітин і їх мішеней в інфікованих тканинах можна візуалізувати шляхом фарбування методом гібридизації *in situ* на тетрамер ефектора і на вірусну РНК [40, 83]. Цей аналіз дозволяє отримати чітке гістохімічне зображення і визначити співвідношення ефектор/мішень в природних умовах. В заражених лімфатичних вузлах досить велика кількість ефекторів, але також велика кількість клітин-мішеней - тому співвідношення ефектор/мішень становить < 2. Таке низьке співвідношення корелює з недостатнім контролем вірусної реплікації і незначним зменшенням вірусного навантаження. На противагу цьому, при високому співвідношеннях ефектор/мішень (≥ 50-100 : 1) що досягається через 3 тижні після вагінального зараження в цервікальній тканини, спостерігалось 100-кратне зниження вірусного навантаження. Цей аналіз говорить нам, що контроль з боку вірус-специфічних CD8 Т-клітин є тканин-специфічним і пов'язаний з відносною чисельністю як ефекторів, так і мішеней.

Можливості для профілактики на самих ранніх стадіях інфекції показують, як час і місце можуть бути критичними чинниками, що визначають результат. Коли інфіковані популяції клітин-засновників є обмеженими, і поки ще не поширились достатньо, щоб встановили дисеміновану, системну інфекцію, цитотоксична імунна відповідь може бути в потрібному місці в потрібний час тобто «*досить скоро і досить сильно*», щоб прибрати інфекцію [40]. «*Досить скоро*» передбачає, що швидка місцева відповідь і локальне поширення вірус-специфічних цитотоксичних Т-лімфоцитів (ЦТЛ) легко знищує популяцію клітин-засновників, перш ніж інфекція пошириться. Але виникає питання - тих кількох днів до дисемінації при вагінальній передачі ВІЛ буде достатньо чи ні - неясно, з досвіду існуючих вакцин і уявлень про імунологічну пам'ять. Для цього вакцина повинна індукувати і підтримувати популяцію ефекторів на місці можливих вхідних воріт інфекції, щоб впоратись з цим завданням. Це особливо важливо у випадку ректальної та оральної передачі, де інфекція дуже швидко поширюватися [64, 65].

Відповідно до концепції захисного слизового імунітету популяції імунних ефекторів, що спричинені вакцинацією - це високоавідні цтотоксичні лімфоцити (ЦТЛ), які суттєво затримують поширення вірусу імунодефіциту в слизовій оболонці після ректального зараження. Так попереднє інфікування макак-резусів ослабленим штамом ВІМ забезпечує захист від вагінального зараження, пов'язаний з ВІМ-специфічними Т-клітинами. Крім того, інфікування макак цитомегаловірусом, який експресує антигени ВІМ, викликало і підтримувало вірус-специфічні Т-клітини пам'яті CD4 і CD8 екстралімфоїдної локалізації, що забезпечувало захист від повторного ректального зараження [18, 35, 60].

Резюмуючи, можна сказати, що заходи, які націлені проти створення і розширення малих популяцій клітин-засновників на самих ранніх стадіях інфекції, швидше за все будуть ефективними в запобіганні розвитку захворювання (**рисунок 1**). Таким чином, антиретровірусна

терапія в межах «вікна», в якому популяція інфікованих клітин щойно була встановлена, може запобігти або пом'якшити патологічні наслідки системної інфекції. Мікробіциди, які блокують зв'язування вірусу з чутливою клітиною через ко-рецептори і запобігають зворотній транскрипції безперечно захищають від зараження ВІМ при вагінальних та ректальних інокуляціях в моделі інфекції на макаках-резусах. Крім того, стримування зростання кількості клітин-мішеней, необхідних для початкового, локального поширення вірусу, також може запобігти вагінальні передачі [54, 55].

ПРОБЛЕМИ І НАПРЯМКИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Таким чином, дослідження, наведені в даному огляді, показують як основні проблеми в запобіганні статевої передачі ВІЛ, так і можливості зробити це, зокрема, на ранній стадії інфекції. Розробка і оцінка ефективності контрзаходів в цьому сенсі буде пов'язана з вирішенням наступних науково-практичних питань.

По-перше, треба забезпечити отримання хазяїном популяції вірус-специфічних лімфоцитів в слизовій оболонці, які могли б швидко усунути невелику популяцію клітин-засновників біля вхідних воріт інфекції, що дозволило б уникнути імуносупресії та збільшення кількості клітин-мішеней. Бо процеси, властиві нормальній імунній активації, й навіть необхідні для елімінації інфекції, у випадку ВІЛ, запускають його масове розмноження.

По-друге, потрібен моніторинг прихованої, або так званої «окультної інфекції» (occult infection) у випробуваннях вакцин і мікробіцидів. Окультна інфекція визначається тоді, коли особи, що мали контакт з ВІЛ, залишаються серонегативними, але у них чітко виявляється клітинна імунна відповідь на ВІЛ, а в CD4 Т-клітинах знаходять провірус – ДНК копію вірусу [51]. Аналогічно коли макаки-резуси заражаються вагінально або ректально, може розвиватися не системна інфекція, а тільки транзисторна віремія з дуже низьким рівнем антитіл і клітинної відповіді, проте в лімфоїдних тканинах виявляється провірус [6]. Пізніше можуть проявлятися типові ознаки системної інфекції після здавалось би очевидного захисного ефекту мікробіцидів [83]. Наявність можливої *глибоко прихованої, окультної інфекції* вказує на необхідність довгострокового спостереження в тестуванні вакцин і мікробіцидів.

По-третє, бажано визначити чому обрізання чоловіків в одних випадках захищає, а в інших не захищає, а навіть полегшує статеву передачу ВІЛ. [41, 42, 56, 66].

По-четверте, треба провести дослідження на мавпах для з'ясування наступних патогенетичних механізмів: **(1)** безклітинна передача вірусу в умовах, які більш наближені до людини; **(2)** клітинно-асоційована вірусна передача; і **(3)** різні шляхи статевої передачі через слизову оболонку - вагінальний, ректальний, оральний і через статевий член, які, ймовірно, відрізняються, в залежності від анатомії і фізіології цих органів.

По-п'яте, отримання фундаментальних знань з імунології слизових оболонок, а саме: **(1)** зрозуміти, чому система інтерферону та інші вроджені імунні механізми неефективні проти ВІЛ-1, незважаючи на масовану відповідь на початку інфекції; **(2)** роль природних клітин-кілерів і антитіл-залежної клітинної цитотоксичності в захисних функціях слизової оболонки хазяїна; **(3)** CD8 Т-клітинну імунну відповідь слизової оболонки їх обертання і маршрути міграції; **(4)** роль CD4 Т-клітин в захисті слизової оболонки від зараження; і **(5)** відкриття нових захисних механізмів слизової оболонки на підставі генного аналізу і даних системної біології.

Дивлячись в майбутнє, очевидно, що більш глибоке розуміння імунології слизових оболонок дозволить відповісти на фундаментальне питання, поставлене в роботі. *H. W. Virgin і B. D. Walker, (2010)* - які зусилля потрібні для подолання недосяжності, «*ілюзорності*» створення вакцини проти ВІЛ-1, і яким є шлях до інших заходів, спрямованих на запобігання передачі «чуми XX століття» статевим шляхом [82].

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрейчин М.А. Суперечки з приводу вердикту Нобелівського комітету про першовідкривачів вірусу імунодефіциту людини [Текст] / М. Андрейчин, В. Копча, В. Барштейн // Збірник праць ТО НТШ, – Т.: Джура, 2010. – Т. 5: Нобелівський рух і Україна. – С. 234-246.

2. Воробьев А.А. Не подводя черты. Воспоминания академика - микробиолога и иммунолога [Текст] / А. Воробьев. – М: МИА., 2003. – 440 с.

3. Мавров Г.І. Сифіліс у споживачів психоактивних речовин: систематичний огляд літератури [Текст] / Г.І. Мавров, В.І. Миронюк // Дерматологія та венерологія. – 2014. – № 3(65). – С. 15-30.

4. Нові підходи до діагностики та лікування ІПСШ в групах населення, уразливих щодо зараження ВІЛ (методичний посібник) [Текст] / Г.І. Мавров, Г.М. Бондаренко, Ю.В. Щербакова [та ін.]. – Харків: МОЗ України, НАМН України, 2013. – 48 с.

5. Супотницкий М.В. ВИЧ/СПИД-пандемия – проблема, требующая переосмысления к 30-летию открытия вируса иммунодефицита человека [Текст] / М.В. Супотницкий // Актуальная инфектология. – 2014. – № 3 (4). – С. 80-98.

6. A period of transient viremia and occult infection precedes persistent viremia and antiviral immune responses during multiple low-dose intravaginal simian immunodeficiency virus inoculations [Text] / Z.-M. Ma, K. Abel, T. Rourke [et al.] // J. Virol. – 2004. – Vol. 78. – P. 14048-14052.

7. Alpha4+beta7hiCD4+ memory T cells harbor most Th-17 cells and are preferentially infected during acute SIV infection [Text] / M. Kader, X. Wang, M. Piatak [et al.] // Mucosal Immunol. – 2009. – Vol. 2. – P. 439-449.

8. Berger E.A. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: Roles in viral entry, tropism, and disease [Text] / E.A. Berger, P.M. Murphy, J.M. Farber // Annu. Rev. Immunol. – 1999. – Vol. 17. – P. 657-700.

9. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV [Text] /

REFERENCES

1. Andreichyn, M. Kopcha, V., Barshtein, V. (2010) Superechky z pryvodu verdyktu Nobelivskoho komitetu pro pershovidkryvachiv virusu imunodefitsytu liudyny.Zbirnyk prats TO NTSh, T.: Dzhura. (in Ukrainian).

2. Vorobyev A.A. (2003) Ne podvodya cherty. Vospominaniya akademika - mikrobiologa i immunologa. M. MIA. (in Russian).

3. Mavrov, H.I., Myroniuk, V.I.(2014) Syfilis u spozhyvachiv psykhoaktyvnykh rechovyn: systematychnyi ohliad literatury. *Dermatolohiia ta venerolohiia.* 3(65), 15-30. (in Ukrainian).

4. Mavrov, H.I., Bondarenko, H.M., Shcherbakova Yu.V.[ta in.]. (2013) Novi pidkhody do diahnostyky ta likuvannia IPSSh v hrupakh naselennia, urazlyvykh shchodo zarazhennia VIL (metodychnyi posibnyk). Kharkiv: MOZ Ukrainy, NAMN Ukrainy. (in Ukrainian).

5. Supotnitskiy M.V. (2014) VICh/SPID-pandemiya – problema. trebuyushchaya pereosmysleniya k 30-letiyu otkrytiya virusa immunodefitsita cheloveka. *Aktualnaya infektologiya*.3 (4), 80-98.(in Russian).

6. Ma Z.-M. , Abel K., Rourke T. [et al.] (2004) A period of transient viremia and occult infection precedes persistent viremia and antiviral immune responses during multiple low-dose intravaginal simian immunodeficiency virus inoculations . *J. Virol.* 78, 14048-14052.

7. Kader M., Wang X., Piatak M. [et al.] (2009) Alpha4+beta7hiCD4+ memory T cells harbor most Th-17 cells and are preferentially infected during acute SIV infection. *Mucosal Immunol*.2, 439-449.

8. Berger E.A., Murphy P.M., Farber J.M. (1999) Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: Roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu. Rev. Immunol*. 17, 657-700.

9. Pilcher C.D., Tien H.C. , Eron J.J. [et al.] (2004) Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *J. Infect. Dis.* 189, 1785-1792.

10. Brenchley J.M., Schacker T.W., Ruff L.E. [et al.] (2004) CD4+ T Cell Depletion during all Stages of HIV Disease Occurs Predominantly in the Gastrointestinal Tract. *J. Exp. Med.* 200, 749-759.

C.D. Pilcher, H.C. Tien, J.J. Eron [et al.] // J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 189. – P. 1785-1792.

10. CD4+ T Cell Depletion during all Stages of HIV Disease Occurs Predominantly in the Gastrointestinal Tract [Text] / J.M. Brenchley, T.W. Schacker, L.E. Ruff [et al.] // J. Exp. Med. – 2004. – Vol. 200. – P. 749-759.

11. CD8+ T-lymphocyte response to major immunodominant epitopes after vaginal exposure to simian immunodeficiency virus: too late and too little [Text] / M.R. Reynolds, E. Rakasz, P.J. Skinner [et al.] // J. Virol. – 2005. – Vol. 79. – P. 9228-9235.

12. Characterization of CCL20 secretion by human epithelial vaginal cells: involvement in Langerhans cell precursor attraction [Text] / M. Cremel, W. Berlier, H. Hamzeh [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2005. – Vol. 78, No. 1. – P. 158-166.

13. Check E. Scientists rethink approach to HIV gels [Text] / E. Check // Nature. – 2007. – Vol. 446. – P. 12.

14. Diaphragm and lubricant gel for prevention of HIV acquisition in southern African women: a randomised controlled trial [Text] / N.S. Padian, A. van der Straten, G. Ramjee [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 251-261.

15. Differences in the Selection Bottleneck between Modes of Sexual Transmission Influence the Genetic Composition of the HIV-1 Founder Virus [Text] / D.C. Tully, C.B. Ogilvie, R.E. Batorsky [et al.] // PLoS Pathog. – 2016. – Vol. 12, No. 5. – e1005619.

16. Effect of acyclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial [Text] / C. Celum, A. Wald, J. Hughes [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol. 371. – P. 2109-2119.

17. Effect of herpes simplex suppression on incidence of HIV among women in Tanzania [Text] / D. Watson-Jones, H.A. Weiss, M. Rusizoka [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1560-1571.

18. Effector memory T cell responses are associated with protection of rhesus monkeys from mucosal simian immunodeficiency virus challenge [Text] / S.G. Hansen, C. Vieville,

11. Reynolds M.R. , Rakasz E., Skinner P.J. [et al.] (2005) CD8+ T-lymphocyte response to major immunodominant epitopes after vaginal exposure to simian immunodeficiency virus: too late and too little. *J. Virol.* 79, 9228-9235.

12. Cremel M., Berlier W., Hamzeh H. [et al.] (2005) Characterization of CCL20 secretion by human epithelial vaginal cells: involvement in Langerhans cell precursor attraction. *J. Leukoc. Biol.* 78(1), 158-166.

13. Check E.(2007) Scientists rethink approach to HIV gels.*Nature.* 446, 12.

14. Padian N.S., van der Straten A., Ramjee G. [et al.] (2007) Diaphragm and lubricant gel for prevention of HIV acquisition in southern African women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 370, 251-261.

15. Tully D.C., Ogilvie C.B., Batorsky R.E. [et al.] (2016) Differences in the Selection Bottleneck between Modes of Sexual Transmission Influence the Genetic Composition of the HIV-1 Founder Virus. *PLoS Pathog*. 12 (5), e1005619.

16. Celum C., Wald A. , Hughes J. [et al.] (2008) Effect of acyclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 371, 2109-2119.

17. Watson-Jones D., Weiss H.A., Rusizoka M. [et al.] (2008) Effect of herpes simplex suppression on incidence of HIV among women in Tanzania. *N. Engl. J. Med*. 358, 1560-1571.

18. Hansen S.G. , Vieville C., Whizin N. [et al.] (2009) Effector memory T cell responses are associated with protection of rhesus monkeys from mucosal simian immunodeficiency virus challenge. *Nature Med*. 15, 293-299.

19. Buchbinder S.P., Mehrotra D.V., Duerr A. [et al.] (2008) Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomized, placebo-controlled, test-of-concept trial. *Lancet.* 372, 1881-1893.

20. Estes J.D., Haase A.T. , Schacker T.W. (2008) The role of collagen deposition in depleting CD4 1 T cells and limiting reconstitution of HIV-1 and SIV infections through damage to

N. Whizin [et al.] // Nature Med. – 2009. – Vol. 15. – P. 293-299.

19. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomized, placebo-controlled, test-of-concept trial [Text] / S.P. Buchbinder, D.V. Mehrotra, A. Duerr [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol. 372. – P. 1881-1893.

20. Estes J. D. The role of collagen deposition in depleting CD4 1 T cells and limiting reconstitution of HIV-1 and SIV infections through damage to the secondary lymphoid organ niche [Text] / J.D. Estes, A.T. Haase, T.W. Schacker // Semin. Immunol. – 2008. – Vol. 20, No. 3. – P. 181-186.

21. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review [Text] / P. Patel, C.B. Borkowf, J.T. Brooks [et al.] // AIDS. – 2014. – Vol. 28, No. 10. – P. 1509-1519.

22. Estradiol selectively regulates innate immune function by polarized human uterine epithelial cells in culture [Text] / J.V. Fahey, J.A. Wright, L. Shen [et al.] // Mucosal Immunol. – 2008. – Vol. 1, No. 4. – P. 317-325.

23. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS [Text] / R.C. Gallo, S.Z. Salahuddin, M. Popovic [et al.] // Science. – 1984. – Vol. 224, No. 4648. – P. 500-503.

24. Genetic identity, biological phenotype, and evolutionary pathways of transmitted/founder viruses in acute and early HIV-1 infection [Text] / J.F. Salazar-Gonzalez, M.G. Salazar, B.F. Keele [et al.] // J. Exp. Med. – 2009. – Vol. 206, No. 6. – P. 1273-1289.

25. Genital ulcers facilitate rapid viral entry and dissemination following intravaginal inoculation with cell-associated simian immunodeficiency virus SIVmac239 [Text] / A.M. Weiler, Q. Li, L. Duan [et al.] // J. Virol. – 2008. – Vol. 82. – P. 4154-4158.

26. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 patients with primary infection [Text] / T. Zhu, H. Mo, N. Wang [et al.] // Science. – 1993. – Vol. 261 (5125). – P. 1179-1181.

27. Glavin S.R. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission [Text] / S.R. Glavin, M.S. Cohen // Nature Rev. Microbiol. – 2004. – Vol. 2. – P. 33-42.

the secondary lymphoid organ niche. *Semin. Immunol*. 20 (3), 181-186.

21. Patel P., Borkowf C.B., Brooks J.T. [et al.] (2014) Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS*. 28 (10), 1509-1519.

22. Fahey J.V., Wright J.A., Shen L. [et al.] (2008) Estradiol selectively regulates innate immune function by polarized human uterine epithelial cells in culture. *Mucosal Immunol*. 1 (4),317-325.

23. Gallo R.C., Salahuddin S.Z. , Popovic M. [et al.] (1984) Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*. 224 (4648), 500-503.

24. Salazar-Gonzalez J.F., Salazar M.G. , Keele B.F. [et al.] (2009) Genetic identity, biological phenotype, and evolutionary pathways of transmitted/founder viruses in acute and early HIV-1 infection. *J. Exp. Med.* 206(6), 1273-1289.

25. Weiler A.M. , Li Q., Duan L. [et al.] (2008) Genital ulcers facilitate rapid viral entry and dissemination following intravaginal inoculation with cell-associated simian immunodeficiency virus SIVmac239. *J. Virol.* 82, 4154-4158.

26. Zhu T., Mo H., Wang N. [et al.] (1993) Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 patients with primary infection. *Science.* 261 (5125), 1179-1181.

27. Glavin S.R., Cohen M.S. (2004) The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nature Rev. Microbiol*. 2, 33-42.

28. Haase A. (2010) Targeting early infection to prevent HIV-1 mucosal transmission. *Nature*. 464, 217-223.

29. Li H., Bar K.J. , Wang S. [et al.] (2010) High Multiplicity Infection by HIV-1 in Men Who Have Sex with Men. *PLoS Pathog*. 6(5), e1000890.

30. Carlson J.M. , Schaefer M. , Monaco D.C. [et al.] (2014) HIV transmission. Selection bias at the heterosexual HIV-1 transmission bottleneck. *Science*. 345 (6193), 1254031.

31. Fauci A.S., Johnston M.I., Dieffenbach C.W. [et al.] (2008) HIV vaccine research: the way forward. *Science*. 321, 530-532.

28. Haase A. Targeting early infection to prevent HIV-1 mucosal transmission [Text] / A. Haase // Nature. – 2010. – Vol. 464. – P. 217-223.

29. High Multiplicity Infection by HIV-1 in Men Who Have Sex with Men [Text] / H. Li, K.J. Bar, S. Wang [et al.] // PLoS Pathog. – 2010. – Vol. 6, No. 5. – e1000890.

30. HIV transmission. Selection bias at the heterosexual HIV-1 transmission bottleneck [Text] / J.M. Carlson, M. Schaefer, D.C. Monaco [et al.] // Science. – 2014. – Vol. 345, Iss. 6193. – 1254031.

31. HIV vaccine research: the way forward [Text] / A.S. Fauci, M.I. Johnston, C.W. Dieffenbach [et al.] // Science. – 2008. – Vol. 321. – P. 530-532.

32. HIV-1 genomic RNA diversification following sexual and parenteral virus transmission [Text] / T.F. Wolfs, G. Zwart, M. Bakker, J. Goudsmit // J. Virology. – 1992. – Vol. 189, No. 1. – P. 103-110.

33. Hu J. Simian immunodeficiency virus rapidly penetrates the cervicovaginal mucosa after intravaginal inoculation and infects intraepithelial dendritic cells [Text] / J. Hu, M.B. Gardner, C.J. Miller // J. Virol. – 2000. – Vol. 74. – P. 6087-6095.

34. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection [Text] / B.F. Keele, E.E. Giorgi, J.F. Salazar-Gonzalez [et al.] // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol. 105, No. 21. – P. 7552-7557.

35. Impact of vaccine-induced mucosal high-avidity CD8+ CTLs in delay of AIDS viral dissemination from mucosa [Text] / I.M. Belyakov, V.A. Kuznetsov, B. Kelsall [et al.] // Blood. – 2006. – Vol. 107. – P. 3258-3264.

36. Inflammatory genital infections mitigate a severe genetic bottleneck in heterosexual transmission of subtype A and C HIV-1 [Text] / R.E. Haaland, P.A. Hawkins, J. Salazar-Gonzalez [et al.] // PLoS Pathog. – 2009. – Vol. 5, No. 1. – e1000274.

37. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions [Text] / C.R. Wira, J.V. Fahey, C.L. Sentman [et al.] // Immunol. Rev. – 2005. – Vol. 206. – P. 306-335.

32. Wolfs T.F., Zwart G., Bakker M., Goudsmit J. (1992) HIV-1 genomic RNA diversification following sexual and parenteral virus transmission. *J. Virology*. 189 (1), 103-110.

33. Hu J., Gardner M.B., Miller C.J. (2000) Simian immunodeficiency virus rapidly penetrates the cervicovaginal mucosa after intravaginal inoculation and infects intraepithelial dendritic cells. *J. Virol*. 74, 6087-6095.

34. Keele B.F. , Giorgi E.E., Salazar-Gonzalez J.F. [et al.] (2008) Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 105 (21), 7552-7557.

35. Belyakov I.M. , Kuznetsov V.A. , Kelsall B. [et al.] (2006) Impact of vaccine-induced mucosal high-avidity CD8+ CTLs in delay of AIDS viral dissemination from mucosa. *Blood.* 107, 3258-3264.

36. Haaland R.E. , Hawkins P.A. , Salazar-Gonzalez J. [et al.] (2009) Inflammatory genital infections mitigate a severe genetic bottleneck in heterosexual transmission of subtype A and C HIV-1. *PLoS Pathog*. 5(1), e1000274.

37. Wira C.R. , Fahey J.V. , Sentman C.L. [et al.] (2005) Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. *Immunol. Rev.* 206, 306-335.

38. Naranbhai V., Abdool Karim S.S., Altfeld M. [et al.] (2012) Innate immune activation enhances hiv acquisition in women, diminishing the effectiveness of tenofovir microbicide gel. *J. Infect. Dis.* 206 (7), 993-1001.

39. Barré-Sinoussi F., Chermann J.C., Rey F. [et al.] (1983) Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS*). Science*. 220 (4599), 868-871.

40. Keele B.F., Li H., Learn G.H. [et al.] (2009) Low-dose rectal inoculation of rhesus macaques by SIVsmE660 or SIVmac251 recapitulates human mucosal infection by HIV-1. *J. Exp. Med.* 206, 1117-1134.

41. Gray R.H., Kigozi G., Serwadda D. [et al.] (2007) Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet.* 369, 657-666.

38. Innate immune activation enhances hiv acquisition in women, diminishing the effectiveness of tenofovir microbicide gel [Text] / V. Naranbhai, S.S. Abdool Karim, M. Altfeld [et al.] // J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 206, No. 7. – P. 993-1001.

39. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS) [Text] / F. Barré-Sinoussi, J.C. Chermann, F. Rey [et al.] // Science. – 1983. – Vol. 220, No. 4599. – P. 868-871.

40. Low-dose rectal inoculation of rhesus macaques by SIVsmE660 or SIVmac251 recapitulates human mucosal infection by HIV-1 [Text] / B.F. Keele, H. Li, G.H. Learn [et al.] // J. Exp. Med. – 2009. – Vol. 206. – P. 1117-1134.

41. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial [Text] / R.H. Gray, G. Kigozi, D. Serwadda [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 657-666.

42. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial [Text] / R.C. Bailey, S. Moses, C.B. Parker [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 643-656.

43. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection [Text] / J.J. Mattapallil, D.C. Douek, B. Hill [et al.] // Nature. – 2005. – Vol. 434. – P. 1093-1097.

44. Microarray analysis of lymphatic tissue reveals stage-specific, gene expression signatures in HIV-1 infection [Text] / Q. Li, A.J. Smith, T.W. Schacker [et al.] // J. Immunol. – 2009. – Vol. 183. – P. 1975-1982.

45. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection [Text] / J.M. Brenchley, D.A. Price, T.W. Schacker [et al.] // Nature Med. – 2006. – Vol. 12, No. 12. – P. 1365-1371.

46. Miller C.M. Target cells in vaginal HIV transmission [Text] / C.M. Miller, R.J. Shattock // Microbes Infect. – 2003. – Vol. 5. – P. 59-67.

47. Modeling sequence evolution in acute HIV-1 infection [Text] / H.Y. Lee, E.E. Giorgi, B.F. Keele [et al.] // J. Theor. Biol. – 2009. – Vol. 261, No. 2. – P. 341-360.

42. Bailey R.C., Moses S., Parker C.B. [et al.] (2007) Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet.* 369, 643-656.

43. Mattapallil J.J., Douek D.C., Hill B. [et al.] (2005) Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature.* 434, 1093-1097.

44. Li Q., Smith A.J., Schacker T.W. [et al.] (2009) Microarray analysis of lymphatic tissue reveals stage-specific, gene expression signatures in HIV-1 infection. *J. Immunol*. 183, 1975-1982.

45. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W. [et al.] (2006) Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature Med.* 12 (12), 1365-1371.

46. Miller C.M., Shattock R.J. (2003) Target cells in vaginal HIV transmission. *Microbes Infect.* 5, 59-67.

47. Lee H.Y., Giorgi E.E., Keele B.F. [et al.] (2009) Modeling sequence evolution in acute HIV-1 infection. *J. Theor. Biol.* 261 (2), 341-360.

48. Myer L., Wright T.C., Denny L., Kuhn L. (2006) Nested case-control study of cervical mucosal lesions ectopy, and incident HIV infection among women in Cape Town, South Africa. *Sex. Transm. Dis*. 33, 683-687.

49. Vendrame D., Sourisseau M., Perrin V. [et al.] (2009) Partial inhibition of human immunodeficiency virus replication by type I interferons: Impact of cell-to-cell viral transfer. *J. Virol*. 83, 10527-10537.

50. Li Q., Duan L., Estes J.D. [et al.] (2005) Peak SIV replication in resting memory CD4+ T cells depletes gut lamina propria CD4+ T cells. *Nature.* 434, 1148-1152.

51. Zhu T., Corey L., Hwangbo Y. [et al.] (2003) Persistence of extraordinarily low levels of genetically homogeneous human immunodeficiency virus type 1 in exposed seronegative individuals. *J. Virol*. 77, 6108-6116.

52. Zhu J., Hladik F., Woodward A. [et al.] (2009) Persistence of HIV-1 receptor-positive cells after HSV-2 reactivation is a potential mechanism for increased HIV-1 acquisition. *Nature Med.* 15, 886-893.

48. Nested case-control study of cervical mucosal lesions ectopy, and incident HIV infection among women in Cape Town, South Africa [Text] / L. Myer, T.C. Wright, L. Denny, L. Kuhn // Sex. Transm. Dis. – 2006. – Vol. 33. – P. 683-687.

49. Partial inhibition of human immunodeficiency virus replication by type I interferons: Impact of cell-to-cell viral transfer [Text] / D. Vendrame, M. Sourisseau, V. Perrin [et al.] // J. Virol. – 2009. – Vol. 83. – P. 10527-10537.

50. Peak SIV replication in resting memory CD4+ T cells depletes gut lamina propria CD4+ T cells [Text] / Q. Li, L. Duan, J.D. Estes [et al.] // Nature. – 2005. – Vol. 434. – P. 1148-1152.

51. Persistence of extraordinarily low levels of genetically homogeneous human immunodeficiency virus type 1 in exposed seronegative individuals [Text] / T. Zhu, L. Corey, Y. Hwangbo [et al.] // J. Virol. – 2003. – Vol. 77. – P. 6108-6116.

52. Persistence of HIV-1 receptor-positive cells after HSV-2 reactivation is a potential mechanism for increased HIV-1 acquisition [Text] / J. Zhu, F. Hladik, A. Woodward [et al.] // Nature Med. – 2009. – Vol. 15. – P. 886-893.

53. Premature induction of an immunosuppressive regulatory T cell response during acute simian immunodeficiency virus infection [Text] / J.D. Estes, Q. Li, M.R. Reynolds [et al.] // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 193. – P. 703-712.

54. Prevention of SIV rectal transmission and priming of T cell responses in macaques after local pre-exposure application of tenofovir gel [Text] / M. Cranage, S. Sharpe, C. Herrera [et al.] // PLoS Med. – 2008. – Vol. 5. – P. 1238-1250.

55. Prevention of vaginal SHIV transmission in rhesus macaques through inhibition of CCR5 [Text] / M.M. Lederman, R.S. Veazey, R. Offord [et al.] // Science. – 2004. – Vol. 306. – P. 485-487.

56. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda [Text] / R.H. Gray, M.J. Wawer, R. Brookmeyer [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 1149-1153.

57. Productive infection of T cells in lymphoid tissues during primary and early human immunodeficiency virus infection [Text] / T. Schacker, S. Little, E. Connick [et al.] // J. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 183. – P. 555-562.

53. Estes J.D., Li Q., Reynolds M.R. [et al.] (2006) Premature induction of an immunosuppressive regulatory T cell response during acute simian immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis*. 193, P. 703-712.

54. Cranage M., Sharpe S., Herrera C. [et al.] (2008) Prevention of SIV rectal transmission and priming of T cell responses in macaques after local pre-exposure application of tenofovir gel. *PLoS Med.*. 5, 1238-1250.

55. Lederman M.M., Veazey R.S., Offord R. [et al.] (2004) Prevention of vaginal SHIV transmission in rhesus macaques through inhibition of CCR5. *Science*. 306, 485-487.

56. Gray R.H., Wawer M.J., Brookmeyer R. [et al.] (2001) Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet*. 357, 1149-1153.

57. Schacker T., Little S., Connick E. [et al.] (2001) Productive infection of T cells in lymphoid tissues during primary and early human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis*. 183, 555-562.

58. Miller C.J., Li Q., Abel K. [et al.] (2005) Propagation and dissemination of infection after vaginal transmission of simian immunodeficiency virus. *J. Virol.* 79, 9217-9227.

59. Veazey R.S., Klasse P.J., Schader S.M. [et al.] (2005) Protection of macaques from vaginal SHIV challenge by vaginally delivered inhibitors of virus-cell fusion. *Nature.* 438, 99-102.

60. Genesca M., Skinner P.J., Bost K.M. [et al.] (2008) Protective attenuated lentivirus immunization induces SIV-specific T cells in the genital tract of rhesus monkeys. *Mucosal Immunol*. 1, 219-228.

61. Pudney J., Quayle A.J., Anderson D.J. (2005) Immunological microenvironments in the human vagina and cervix: mediators of cellular immunity are concentrated in the cervical transformation zone. *Biol. Reprod.* 73, 1253-1263.

62. Abrahams M.R., Anderson J.A., Giorgi E.E. [et al.] (2009) Quantitating the multiplicity of infection with human immunodeficiency virus type 1 subtype C reveals a non-poisson distribution of transmitted variants. *J. Virol.* 83, (8), 3556-3567.

58. Propagation and dissemination of infection after vaginal transmission of simian immunodeficiency virus [Text] / C.J. Miller, Q. Li, K. Abel [et al.] // J. Virol. – 2005. – Vol. 79. – P. 9217-9227.

59. Protection of macaques from vaginal SHIV challenge by vaginally delivered inhibitors of virus-cell fusion [Text] / R.S. Veazey, P.J. Klasse, S.M. Schader [et al.] // Nature. – 2005. – Vol. 438. – P. 99-102.

60. Protective attenuated lentivirus immunization induces SIV-specific T cells in the genital tract of rhesus monkeys [Text] / M. Genesca, P.J. Skinner, K.M. Bost [et al.] // Mucosal Immunol. – 2008. – Vol. 1. – P. 219-228.

61. Pudney J. Immunological microenvironments in the human vagina and cervix: mediators of cellular immunity are concentrated in the cervical transformation zone [Text] / J. Pudney, A.J. Quayle, D.J. Anderson // Biol. Reprod. – 2005. – Vol. 73. – P. 1253-1263.

62. Quantitating the multiplicity of infection with human immunodeficiency virus type 1 subtype C reveals a non-poisson distribution of transmitted variants [Text] / M.R. Abrahams, J.A. Anderson, E.E. Giorgi [et al.] // J. Virol. – 2009. – Vol. 83, No. 8. – P. 3556-3567.

63.Quinn T.C. HIV/AIDS in women: an expanding epidemic [Text] / T.C. Quinn, J. Overbaugh // Science. – 2005. – Vol. 308. – P. 1582-1583.

64. Rapid dissemination of a pathogenic simian/human immunodeficiency virus to systemic organs and active replication in lymphoid tissues following intrarectal infection [Text] / A. Miyake, K. Ibuki, Y. Enose [et al.] // J. Gen. Virol. – 2006. – Vol. 87. – P. 1311-1320.

65. Rapid dissemination of SIV following oral inoculation [Text] / J.M. Milush, D. Kosub, M. Marthas [et al.] // AIDS. – 2004. – Vol. 18. – P. 1-10.

66. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda [Text] / M.J. Wawer, R.H. Gray, N.K. Sewankambo [et al.] // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 191. – P. 1403-1409.

67. Relationship of human immunodeficiency virus type 1 sequence heterogeneity to stage of disease [Text] / T. McNearney, Z. Hornickova,

63. Quinn T.C., Overbaugh J. (2005) HIV/AIDS in women: an expanding epidemic. *Science.* 308, 1582-1583.

64. Miyake A., Ibuki K., Enose Y. [et al.] (2006) Rapid dissemination of a pathogenic simian/human immunodeficiency virus to systemic organs and active replication in lymphoid tissues following intrarectal infection. *J. Gen. Virol.* 87, 1311-1320.

65. Milush J.M., Kosub D., Marthas M. [et al.] (2004) Rapid dissemination of SIV following oral inoculation. *AIDS.* 18, 1-10.

66. Wawer M.J., Gray R.H., Sewankambo N.K. [et al.] (2005) Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J. Infect. Dis*. 191, 1403-1409.

67. McNearney T., Hornickova Z., Markham R. [et al.] (1992) Relationship of human immunodeficiency virus type 1 sequence heterogeneity to stage of disease. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 89, (21), 10247-10251.

68. Robertson S.A. (2005) Seminal plasma and male factor signalling in the female reproductive tract. *Cell Tissue Res*. 322, 43-52.

69. Zhang Z.Q., Wietgrefe S.W., Li Q. [et al.] (2004) Roles of substrate availability and infection of resting and activated CD4+ T cells in transmission and acute simian immunodeficiency virus infection. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 101, (15), 5640-5645.

70. Karim S.S.A., Richardson B.A., Ramjee G. [et al.] (2011) Safety and Effectiveness of BufferGel and 0.5% PRO2000 Gel for the Prevention of HIV Infection in Women. *AIDS.* 25, (7), 957-966.

71. Zhang L.Q., MacKenzie P., Cleland A. [et al.] (1993) Selection for specific sequences in the external envelope protein of human immunodeficiency virus type 1 upon primary infection. *J. Virol*. 67, (6), 3345-3356.

72. Wolinsky S.M., Wike C.M., Korber B.T. [et al.] (1992) Selective transmission of human immunodeficiency virus type-1 variants from mothers to infants. *Science.* 255 (5048), 1134-1137.

73. Münch J., Rücker E., Ständker L. [et al.] (2007) Semen-derived amyloid fibrils drasti-

R. Markham [et al.] // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 1992. – Vol. 89, No. 21. – P. 10247-10251.

68. Robertson S.A. Seminal plasma and male factor signalling in the female reproductive tract [Text] / S.A. Robertson // Cell Tissue Res. – 2005. – Vol. 322. – P. 43-52.

69. Roles of substrate availability and infection of resting and activated CD4+ T cells in transmission and acute simian immunodeficiency virus infection [Text] / Z.Q. Zhang, S.W. Wietgrefe, Q. Li [et al.] // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2004. – Vol. 101, No. 15. – P. 5640-5645.

70. Safety and Effectiveness of BufferGel and 0.5% PRO2000 Gel for the Prevention of HIV Infection in Women [Text] / S.S.A. Karim, B.A. Richardson, G. Ramjee [et al.] // AIDS. – 2011. – Vol. 25, No. 7. – P. 957-966.

71. Selection for specific sequences in the external envelope protein of human immunodeficiency virus type 1 upon primary infection [Text] / L.Q. Zhang, P. MacKenzie, A. Cleland [et al.] // J. Virol. – 1993. – Vol. 67, No. 6. – P. 3345-3356.

72. Selective transmission of human immunodeficiency virus type-1 variants from mothers to infants [Text] / S.M. Wolinsky, C.M. Wike, B.T. Korber [et al.] // Science. – 1992. – Vol. 255 (5048). – P. 1134-1137.

73. Semen-derived amyloid fibrils drastically enhance HIV infection [Text] / J. Münch, E. Rücker, L. Ständker [et al.] // Cell. – 2007. – Vol. 131. – P. 1059-1071.

74. Seminal plasma promotes the attraction of Langerhans cells via the secretion of CCL20 by vaginal epithelial cells: involvement in the sexual transmission of HIV [Text] / W. Berlier, M. Cremel, H. Hamzeh [et al.] // Hum. Reprod. – 2006. – Vol. 21. – P. 1135-1142.

75. Sexual transmission and propagation of simian and human immunodeficiency viruses in two distinguishable populations of CD4+ T cells [Text] / Z.-Q. Zhang, T. Schuler, M. Zupancic [et al.] // Science. – 1999. – Vol. 286. – P. 1353-1357.

76. Simian immunodeficiency virus-induced intestinal cell apoptosis is the underlying mechanism of the regenerative enteropathy of early infection [Text] / Q. Li, J.D. Estes, L. Duan [et al.] // J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 197. – P. 420-429.

cally enhance HIV infection. *Cell.* 131, 1059-1071.

74. Berlier W., Cremel M., Hamzeh H. [et al.] (2006) Seminal plasma promotes the attraction of Langerhans cells via the secretion of CCL20 by vaginal epithelial cells: involvement in the sexual transmission of HIV. *Hum. Reprod.* 21, 1135-1142.

75. Zhang Z.-Q., Schuler T., Zupancic M. [et al.] (1999) Sexual transmission and propagation of simian and human immunodeficiency viruses in two distinguishable populations of CD4+ T cells. *Science*. 286, P. 1353-1357.

76. Li Q., Estes J.D., Duan L. [et al.] (2008) Simian immunodeficiency virus-induced intestinal cell apoptosis is the underlying mechanism of the regenerative enteropathy of early infection. *J. Infect. Dis*. 197, 420-429.

77. Estes J.D., Wietgrefe S., Schacker T.J. [et al.] (2007) Simian immunodeficiency virus-induced lymphatic tissue fibrosis is mediated by transforming growth factor beta 1-positive regulatory T cells and begins in early infection. *J. Infect. Dis*. 195, 551-561.

78. Rudnicka D., Feldmann J., Porrot F. [et al.] (2009) Simultaneous cell-to-cell transmission of human immunodeficiency virus to multiple targets through polysynapses. *J. Virol*. 83, 6234-6246.

79. Abel K., Rocke D.M., Chohan B. [et al.] (2005) Temporal and anatomic relationship between virus replication and cytokine gene expression after vaginal simian immunodeficiency virus infection. *J. Virol.* 79, 12164-12172.

80. Kaul R., Pettengell C., Sheth P.M. [et al.] (2008) The genital tract immune milieu: an important determinant of HIV susceptibility and secondary transmission. *J. Reprod. Immunol.* 77, 32-40.

81. Rerks-Ngarm S., Pitisuttithum P., Nitayaphan S. [et al.] (2009) Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N. Engl. J. Med.* 361, 2209-2220.

82. Virgin H.W., Walker B.D. (2010) Immunology and the elusive AIDS vaccine. *Nature*. 464, 224-231.

77. Simian immunodeficiency virus-induced lymphatic tissue fibrosis is mediated by transforming growth factor beta 1-positive regulatory T cells and begins in early infection [Text] / J.D. Estes, S. Wietgrefe, T.J. Schacker [et al.] // J. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 195. – P. 551-561.

78. Simultaneous cell-to-cell transmission of human immunodeficiency virus to multiple targets through polysynapses [Text] / D. Rudnicka, J. Feldmann, F. Porrot [et al.] // J. Virol. – 2009. – Vol. 83. – P. 6234-6246.

79. Temporal and anatomic relationship between virus replication and cytokine gene expression after vaginal simian immunodeficiency virus infection [Text] / K. Abel, D. M. Rocke, B. Chohan [et al.] // J. Virol. – 2005. – Vol. 79. – P. 12164-12172.

80. The genital tract immune milieu: an important determinant of HIV susceptibility and secondary transmission [Text] / R. Kaul, C. Pettengell, P.M. Sheth [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2008. – Vol. 77. – P. 32-40.

81. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand [Text] / S. Rerks-Ngarm, P. Pitisuttithum, S. Nitayaphan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 2209-2220.

82. Virgin H.W. Immunology and the elusive AIDS vaccine [Text] / H.W. Virgin, B.D. Walker // Nature. – 2010. – Vol. 464. – P. 224-231.

83. Visualizing antigen-specific and infected cells in situ predicts outcomes in early viral infection [Text] / Q. Li, P.J. Skinner, S.J. Ha [et al.] // Science. – 2009. – Vol. 323. – P. 1726-1729.

84. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. “UNAIDS [Text] / JC2502/1/E”. – WHO, 2013. – 272 p.

83. Li Q., Skinner P.J., Ha S.J. [et al.] (2009) Visualizing antigen-specific and infected cells in situ predicts outcomes in early viral infection. *Science*. 323, 1726-1729.

84. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013 (2013) “UNAIDS / JC2502/1/E”. *WHO*. 272.

МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА ПОЛОВЫМ ПУТЕМ - КОНЦЕПЦИИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ

Мавров Г.И.[1,2], Щербакова Ю.В.[1,2], Иващенко Л.В.[1]

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»[1],

Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины[2]

Резюме. *Меры по предотвращению передачи вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) половым путем крайне необходимы для сдерживания глобальной эпидемии синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) и ее окончательного преодоления. Исследования, проведенные на животных моделях, и изучение патогенеза острой ВИЧ-инфекции у людей позволили выявить потенциально уязвимые места при внедрении вируса через слизистую оболочку половых органов на самых ранних стадиях инфекции. Полученные данные показывают потенциально эффективные направления в применении профилактических вакцин и антиретровирусных средств, с целью предотвратить развитие системной ВИЧ-инфекции с поражением CD4 Т-клеток, которая быстро приводит к разрушению иммунитета.*

Ключевые слова: *вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), половое заражение, слизистый иммунитет, профилактика*

THE MECHANISMS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS SEXUAL TRANSMISSION - THE CONCEPT OF PREVENTION

Mavrov G.I.[1,2], Scherbakova Y.V.[1,2], Ivaschenko L.V.[1]

SE "Institute of Dermatology and Venerology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health Protection of Ukraine[2]

Abstract. *Measures to prevent sexual transmission of the human immunodeficiency virus (HIV) are urgently needed to control the global epidemic of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and its final elimination. Studies on animal models and the observations of the acute HIV infection pathogenesis in humans have identified potential vulnerabilities in the entry of the virus through the mucous membrane of genitals in the very early stages of infection. The findings indicate a potentially effective application of prophylactic vaccines and antiretroviral drugs in order to prevent systemic HIV infection with CD4 T-cells depletion, which quickly leads to the destruction of the immune system.*

Key words: *human immunodeficiency virus (HIV), acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), sexually transmitted infections (STIs), sexual transmission, mucosal immunity, prevention*

Про авторів:

Мавров Геннадій Іванович - доктор медичних наук, професор, завідувач відділом вивчення впливу епідемії ВІЛ / СНІДу на проблему ІПСШ, ГУ «ІДВ НАМНУ», завідувач кафедри дерматовенерології та ВІЛ / СНІДу, ХМАПО. E-mail: uniidiv@gmail.com

Щербакова Юлія Валеріївна - кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу вивчення впливу епідемії ВІЛ / СНІДу на проблему ІПСШ, ГУ «ІДВ НАМНУ», асистент кафедри дерматовенерології та ВІЛ / СНІДу, ХМАПО. E-mail: iuliiashcherbakova@gmail.com

Іващенко Лариса Вікторівна - кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник відділу вивчення впливу епідемії ВІЛ / СНІДу на проблему ІПСШ, ГУ «ІДВ НАМНУ». E-mail: ivlarvik@gmail.com