

DOI 10.31718/2077-1096.19.2.235

УДК: 616.98:578.828

Маєров Г.І., Щербакова Ю.В., Іщейкін К.Є., Каменєв В.І., Ємченко Я.О..

МЕХАНІЗМ ПРОНИКНЕННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Попередження статевого зараження вірусом імунодефіциту людини полягає в тому, що ряд високоефективних засобів біомедичної профілактики поєднуються з поведінковими і структурними підходами. Метою даного огляду є узагальнення власних й світових досліджень з сексуальної передачі вірусу імунодефіциту людини через слизові оболонки статевих органів. За період 2000 - 2018 роки аналізувались статті, глобальні звіти агентства об'єднаних націй з боротьби з синдромом набутого імунодефіциту, статистичні звіти окремих країн (зокрема України), матеріали Всесвітньої організації охорони здоров'я. Заходи щодо запобігання передачі вірусу імунодефіциту людини статевим шляхом є вкрай необхідними для стримування глобальної епідемії синдрому набутого імунодефіциту та її остаточного подолання. Дослідження, проведені на тваринних моделях і вивчення патогенезу гострої 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 препаратів, щоб запобігти розвитку системної інфекції, з ураженням CD4 Т-клітин, яка швидко призводить до руйнування імунітету. 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, впливають лише з системної інфекції. Ефективність профілактики статевої передачі вірусу імунодефіциту людини найближчим часом буде пов'язана з вирішенням науково-практичних питань імунології.

Ключові слова: ВІЛ, шляхи проникнення, імунітет, профілактика

Дана робота є фрагментом НДР ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» «Вивчити особливості ІПСШ в групах населення, уразливих щодо зараження ВІЛ, та розробити стандарти надання допомоги» (номер держреєстрації 0114U001385)

Вже більш ніж тридцять років як описаний синдром набутого імунодефіциту (СНІД), але і досі не вдається поставити під контроль пандемію інфекції вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), що викликає розвиток цього захворювання. Довгі роки ВІЛ-інфекцію та її термінальний стан - СНІД – розглядали як хворобу гомосексуалістів та ін'єкційних наркоманів. В даний час ВІЛ-інфекція є однією з найважливіших медико-соціальних проблем, оскільки число ВІЛ-інфікованих продовжує неухильно зростати в усьому світі, охоплюючи все нові групи людей, що не входять в «групи ризику». З моменту початку епідемії в світі інфікувалися ВІЛ більше 80 млн. людей і не менше 37 млн. померли від захворювань, пов'язаних з ВІЛ. Станом на 01.01.2018 загальна кількість людей, що живуть з ВІЛ, становила 36,9 млн. осіб, з них – 35,1 млн. дорослих та 1,8 млн. дітей до 15 років. Загальна кількість нових випадків ВІЛ-інфекції у 2017 р. становила 1,8 млн. осіб, у т.ч. серед дітей – 180 тис. Щотижня інфікуються ВІЛ близько 7 тис. молодих жінок віком 15-24 років [1]. В Україні з 1987 року зареєстровано 329 032 випадки ВІЛ-інфекції (серед громадян України), 108 809 випадків захворювання на СНІД та 47 369 випадків смерті від хвороб, обумовлених СНІДом. Станом на 01.10.2018 під наглядом перебувало 144 633 ВІЛ-інфікованих громадян України (46 443 с діагнозом СНІД). Показник поширеності ВІЛ-інфекції склав 342,6 на

100 000 населення і на 4% перевищував такий за відповідний період минулого року (329,6). Поширеність СНІДу склала 110,0 на 100 000. ВІЛ-інфекція являє собою хворобу, що викликається вірусом ВІЛ, та є хронічним захворюванням, що характеризується специфічним ураженням імунної системи та всіх клітини, що мають CD4 + рецептор. Тропізм до CD4 + Т-лімфоцитів призводить до прогресування ВІЛ-інфекції за рахунок розвитку імунодефіциту, що призводить до повільного руйнування імунної системи з формування синдрому набутого імунодефіциту (СНІД), який викликає швидку смерть ВІЛ-інфікованих. Поширення ВІЛ серед молодого населення призводить до підвищення смертності, скорочення народжуваності, зменшення тривалості життя населення, скорочення чисельності працездатного населення, збільшення витрат на охорону здоров'я, та викликає багатофакторний деструктивний вплив на соціальне та економічне життя суспільства. Єдиним джерелом ВІЛ на даний час вважаються ВІЛ-інфіковані люди. Передача вірусу від людини можлива на будь-якій стадії захворювання, в тому числі в інкубаційному періоді. Сьогодні навряд чи є інший мікроорганізм, вивчений настільки ретельно, як ВІЛ, але суттєвих результатів в боротьбі з спричиненою ним пандемією немає. В організмі інфікованої людини ВІЛ знаходиться у всіх біологічних рідинах і тканинах. Різний зміст ВІЛ в біоло-

гічних рідинах визначає їх епідеміологічне значення як факторів, що реалізують шлях передачі збудника.

Сприйнятливість до ВІЛ у людей визначається гено-, фенотипічним поліморфізмом індивідумів, що може проявитися як в повному (або неповному) обмеженні можливості інфікування ВІЛ, так і в прискоренні або зниженні темпів розвитку клінічних симптомів інфекції. В ході епідеміологічного аналізу глобальної ситуації щодо ВІЛ-інфекції було встановлено, що існують певні міжрасові відмінності в динаміці зараження і прогресування ВІЛ-інфекції, при цьому домінуюча роль належить антигенам головного комплексу гістосумісності. Виявилось, що найбільш чутливими (сприйнятливими) до ВІЛ були представники негроїдної раси, менш - європейці і найменш - монголоїди.

В даний час описані три гена (CCR5, CCR2 і SDF1), контролюючих синтез молекул, що беруть участь в проникненні ВІЛ в клітини господаря. Так, люди з гомозиготною формою за цими генами більш стійкі до зараження ВІЛ статевим шляхом ніж з гетерозиготною. Однак ця ознака не асоціюється з несприйнятністю до ВІЛ при переливанні крові та вживанні психоактивних речовин парентерально [2, 3].

Для передачі ВІЛ необхідна не тільки наявність джерела інфекції і чутливого суб'єкта, але і виникнення відповідних умов, що забезпечують цю передачу. З одного боку, виділення ВІЛ із інфікованого організму в природних ситуаціях відбувається обмеженими шляхами: зі спермою, виділеннями статевих шляхів, з грудним молоком, а в патологічних умовах - з кров'ю і різними екссудату. З іншого боку, для зараження ВІЛ з подальшим розвитком інфекційного процесу необхідно потрапляння збудника у внутрішні середовища організму. Передача ВІЛ здійснюється наступними механізмами: природними - контактним, вертикальним і штучним (артіфіціальним). До шляхів реалізації механізмів передачі збудника належать статевий, трансплацентарний, парентеральний (ін'єкційний, трансфузійний, трансплантатний) [4].

Вертикальний механізм передачі ВІЛ реалізується у інфікованих вагітних (антенатальний шлях). Зараження дитини відбувається під час пологів (інтранатальний шлях), або постнатально, при грудному вигодовуванні. Основний шлях зараження ВІЛ-інфекцією новонароджених - перинатальний. Питома вага передачі ВІЛ в різні терміни перинатального періоду точно не визначена, проте внутрішньоутробне інфікування на ранніх термінах вагітності відбувається в 30-50% випадків при відсутності профілактики перинатальної передачі ВІЛ. Імовірність інфікування дитини при грудному вигодовуванні становить близько 12-20%. Причому передача вірусу може відбуватися не тільки від інфікованої матері до дитини, а й від інфікованої дитини жінці, що годує груддю в разі, якщо дитина, народжена здо-

ровою жінкою, була інфікована ВІЛ.

Також вірус імунодефіциту передається при переливанні інфікованої цільної крові і виготовлених з неї продуктів (еритроцитарної маси, тромбоцитів, свіжої та замороженої плазми). При переливанні крові від ВІЛ-серопозитивних донорів реципієнти інфікуються в 90% випадків. Наразі нормальний людський імуноглобулін, альбумін не є небезпечними, завдяки технології отримання цих препаратів і етапів контролю сировини включають інфікованість ВІЛ [5, 6].

Рідкісним, але можливим варіантом зараження є трансплантація органів, тканин і штучне запліднення жінок. Штучний механізм зараження виникає при проведенні медичних маніпуляцій, супроводжуваних порушенням цілісності шкірних покривів і слизових оболонок, тобто реалізується внутрішньолікарняне інфікування ВІЛ. Даний механізм має різноманітні шляхи і чинники передачі збудника, однак при ВІЛ-інфекції роль цього механізму поширення ВІЛ мізерно мала. В даний час цей шлях поширення ВІЛ-інфекції не реалізується в силу того, що введений строгий контроль препаратів крові і проведення всіх інвазивних діагностичних втручань з дотриманням передстерилізаційного очищення і стерилізації медичного інструментарію, застосування одноразових медичних інструментів. Однак, парентеральна («шприцева») передача ВІЛ досить широко поширена серед наркоманів, що вживають внутрішньовенно психоактивні речовини [7]. В свою чергу домінуючим механізмом передачі збудника є контактний, що реалізується статевим шляхом. Провідна роль статевого шляху передачі обумовлена високою концентрацією вірусу в спермі і вагінальному секреті інфікованих осіб. Вважають, що на частку статевого шляху передачі вірусу припадає 86% всіх випадків зараження, з них 71% - при гетеросексуальних і 15% - гомосексуальних контактах. Реальність передачі ВІЛ в напрямку чоловік-чоловікові, чоловік-жінці і жінка-чоловікові загально визнана. У той же час співвідношення інфікованих чоловіків і жінок різне. На початку епідемії це співвідношення було 5: 1, а згодом становило 3: 1. Статевий шлях передачі ВІЛ за 9 місяців 2018 досяг 65,8% [8]. Отже, для попередження поширення ВІЛ-інфекції особливі зусилля потрібно приділити статевому шляху передачі ВІЛ, а саме спрямовувати боротьбу з проституцією та гомосексуалізмом. Слід також зазначити, що обрізання крайньої плоти у чоловіків знижує ризик придбання ними ВІЛ-інфекції при гетеросексуальних контактах приблизно на 60% завдяки зменшенню площі травмованої слизової оболонки [9].

Складністю проблеми ВІЛ/СНІД-пандемії обумовлюється тим, що ВІЛ являє собою ретровірус, який відноситься до сімейства РНК-вірусів, що утворюють за допомогою ферменту зворотної транскриптази ДНК-копію свого геному (про-вірус), який інтегрується з геномом людини в єдину молекулу ДНК. Жоден з відомих вірусів,

що спричиняють епідемії (натуральна віспа, грип та ін.) такою здатністю не володіє. Рід ретровірусів, до яких належать ВІЛ відносяться до так званих «повільних» вірусів сімейства лентівірусів, якому притаманний тривалий інкубаційний період і дуже довгий клінічний перебіг захворювання. Проте, місцеві події, що мають вирішальне значення для встановлення системної інфекції, відбуваються дуже швидко на самому початку зараження, що призводить до швидкого руйнування CD4 Т-клітини імунної системи [10].

На жаль, і досі механізми передачі вірусу при статевому акті не до кінця зрозумілі. Отже, розглянемо бар'єри, які необхідно подолати вірусу, щоб дістатися до макрофагів і Т-хелперів. Це дозволить вивчити процеси, які відбуваються в перші години, дні, й тижні після потрапляння вірусу на слизові оболонки статевих органів [11]. Після контакту ВІЛ проходить через епітеліальний бар'єр, який являє собою шар епітеліальних клітин та секретований ним слиз, що знаходяться в піхві (а також пенісі, прямій кишці, глотці). В більшості випадків цей бар'єр предствлений всього одним шаром епітеліальних клітин, цілісність якого проходження вірусом труднодосяжна, доказом чого може служити порівняно невеликий відсоток заражень - приблизно 1-2 випадки на 100 статевих контактів. Після подолання бар'єру з епітеліальних клітин вірус за лічені години, потрапляє в підслизову оболонку. Найбільш очевидним механізмом проникнення вірусу є мікротравми. Так при звичайному статевому контакті, а особливо при анальному сексі, майже неминуче з'являються мікротріщини, а при наявності венеричних захворювань часто виникають виразки слизової. Через ці мікротравми вірус, що міститься в спермі і піхвовому секреті, може проникнути до імунокомпетентних клітин. Але навіть при відсутності мікротравм, ВІЛ може проникнути всередину організму через дендритні клітини (різновиди макрофагів), які можуть випускати свої відростки в просвіт слизової. Там вони захоплюють віруси і бактерії, після чого відбувається презентація захопленого матеріалу Т-хелперами. Таким чином, дендритні клітини заражаються вірусом завдяки вільним віріонам або ж при контакті з зараженими лімфоцитами, які можуть бути присутніми в спермі (загальне число лімфоцитів в спермі - до 1 млн / мл і більше) [12]. Крім дендритних клітин, існує інший тип клітин, призначений для ознайомлення організму з антигенами зовнішнього середовища. Це так звані М-клітини, які пропускають через себе досить велику кількість неушкоджених об'єктів, в тому числі і ВІЛ віріони з просвіту кишківника при анальному сексі. Свій внесок в зараження вносять і прозапальний процес, який в нормі спостерігається на слизовій оболонці жіночих статевих органів після потрапляння на них сперми. Завдяки цьому Т-клітини схильні до активації, що сприяє їх сприйнятливості до інфекції. Що ж стосується орального сексу, то досить невели-

кий шанс заразитися є тільки у приймаючої сторони - слина і тим більше шлунковий сік інактивує ВІЛ. Теоретично, цим способом може заразитися і чоловік, але для цього необхідні ранки на пенісі [13].

Після цього дендритні клітини проходять необхідну стадію локального розповсюдження протягом першого тижня, щоб генерувати достатню кількість копій вірусу та інфікованих клітин для подальшого поширення й встановлення системної інфекції. Починаючи з другого тижня відбувається 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 інфекції пізніше 4-го тижня. В цей час інфікована лімфатична тканина являє собою резервуар інфекції, де ВІЛ зберігається в інфікованих клітинах у формі латентного провірусу [14].

Таким чином, слизова оболонка опосередковує вроджені засоби захисту завдяки контролю гормонів естрадіолу і прогестерону, сигнальній функції Toll-подібних рецепторів, які розпізнають і реагують на патоген-асоційовані молекули та секреції мікробіцидних дефензинів та інших антимікробних пептидів, інгібіторів лейкоцитарної протеази, бактерицидних ферментів лактоферину, лізоциму, сурфактанту протеїну А і комплекменту. Слизові епітеліальні сигнали через хемокіни і цитокіни приваблюють плазмоцитоїдні дендритні клітини (PDCs), які опосередковують вроджений імунітет і запалення, а пізніше поєднують вроджену і адаптивну імунну системи [15]. Фізичний бар'єр і захисна активність слизових оболонок, завдяки таким механізмам, як хемокіни SDF-1, MIP-1 α/β і regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) блокують вхід вірусу за допомогою рецепторів CXCR4 і CCR5 та експресії MIP-3 α (CCL20) у відповідь на вагінальну інюкуляцію ВІЛ та сприяють виробленню інтерферону альфа і бета (ІФН- α/β) та значній експресії інтерферону гамма (ІФН- γ) в піхвовій частині шийки матки протягом 6 днів після зараження [11].

Отже, вроджений імунітет та підвищення рівня хемокінів, що пригнічують вірус, в перші кілька днів після зараження 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 [16, 17]. Але, 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 [18]. ВІЛ 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 поширюється шляхом прямої передачі від клітини до клітини на близькій відстані [19]. Приплив нових клітин-мішеней, щоб жити локальне розширення потенційно може бути використане для запобігання трансмісії. Так, ймовірно, гліцеринмонолаурат, який пригнічує сигнальну функцію жіночого репродуктивного тракту міг би запобігти локальному розширенню, захищаючи, таким чином, від ВІЛ інфекції [20]. 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 до клітин-мішеней в підслизовій оболонці. При нанесенні місцевих антивірусних препаратів, таких як іміквімод, не спостерігається захисного ефекту. В свою чергу, негативні ефекти іміквімоду при вагінальному зараженні ВІЛ можуть бути пояснені порушенням цілісності слизової оболонки і наявністю запалення, викликаного цими агоністами Toll-подібних рецепторів. Отже, підвищенню виникнення системної ВІЛ-інфекції сприяють порушення цілісності слизової оболонки статевих органів, наявність супутньої патології, гомосексуальні статеві контакти, наявність еякуляту на епітелій слизової оболонки шийки матки та піхви, що спричиняє збільшенню виходу хемокінів, таких як MIP-3 α і прозапальних цитокінів GM-CSF, IL-1, IL-6 та IL-8, які рекрутують нейтрофіли, дендритні клітини, макрофаги і лімфоцити, що накопичуються під цервікальним та маточним епітелієм, створюючи особливе сприятливе мікросередовище. В свою чергу, клітинна імунна відповідь, яка розгортається після розповсюдження антигену і піку реплікації, в кінці другого тижня є малоефективною та несвоєчасною для того, 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 [21]. При цьому має місце лише частковий контроль розповсюдження інфекції в специфічних тканинах. Змінення з плином часу співвідношення в кількостях і локалізації імунних ефektorів - вірус-специфічних CD8 Т-клітин і їх

мішеней в інфікованих тканинах можна візуалізувати шляхом фарбування методом гібридизації *in situ* на тетрамер ефektor і на вірусну РНК [22]. В свою чергу, в заражених лімфатичних вузлах спостерігається досить велика кількість ефektorів та клітин-мішеней - тому співвідношення ефektor/мішень становить менше 2. Таке низьке співвідношення корелює з недостатнім контролем вірусної реплікації і незначним зменшенням вірусного навантаження. На противагу цьому, в цервікальному каналі спостерігається високе співвідношення ефektor/мішень більше 50-100:1, яке досягається через 3 тижні після зараження, що викликає 100-кратне зниження вірусного навантаження. Отже, контроль з боку вірус-специфічних CD8 Т-клітин є тканиноспецифічним і пов'язаний з відносною чисельністю як ефektorів, 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 достатньо поширились, щоб встановити дисеміновану, системну інфекцію, цитотоксична імунна відповідь може бути в потрібному місці в потрібний час, для того щоб запобігти зараженню [23, 24]. В такому випадку, швидка місцева відповідь і локальне поширення вірус-специфічних цитотоксичних Т-лімфоцитів (ЦТЛ) легко знищують популяцію клітин-засновників, перш ніж інфекція пошириться.

Таким чином, 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. Тож 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 ВІЛ при вагінальних та ректальних інюкуляціях. Крім того, стримування зростання кількості клітин-мішеней, необхідних для початкового, локального поширення вірусу, також може запобігти вагінальній передачі [25].

Отже, профілактика ВІЛ-інфекції повинна проводитись негайно після незахищеного статевого акту. Тому що реплікацію вірусу ВІЛ, його розповсюдження та встановлення системної інфекції можливо запобігти лише на ранньому етапі, коли вірус знаходиться біля вхідних воріт в невеликій кількості та є вразливим.

Перспективою подальших досліджень є розробка ефективної профілактики статевої передачі ВІЛ-інфекції та створення специфічної вакцини. З цією метою потрібно дослідити вплив

обрізання чоловіків на зараження ВІЛ-інфекцією; розробити моніторинг контактних осіб з ВІЛ інфікованими, які після статевого контакту залишаються здоровими (при дослідженні цих осіб виявляються серонегативні реакції на ВІЛ, але при цьому спостерігається клітинна імунна відповідь з CD4 T- клітинною противірусною ДНК копією вірусу); дослідити роль CD4 T- клітин в захисті слизової оболонки статевих органів та створити умови для утворення віруспецифічних лімфоцитів в слизовій оболоні статевих органів для знищення ВІЛ біля вхідних воріт інфекції.

Література

1. Kuzin I, Martsynovs'ka V, Hrabovyy S, Ryabokon' S, Antonyak, Ivanchuk I, Honcharenko S. VIL-infektsiya v Ukraini. Informatsiynyy byuleten [HIV infection in Ukraine. Newsletter]. Kyiv. Tsentr hromadskoho zdorovya MOZ Ukrainy. 2018; 2(49): 72-76. (Ukrainian).
2. Mavrov GI, Shcherbakova YuV, Pin'kovskaya LI, Mironyuk VI. Infektsii, peredayushchiesya polovym putem, i sotsial'naya kharakteristika klijentov zhenshchin kommercheskogo seksa [Sexually transmitted infections, and the social characteristics of clients of female commercial sex workers]. Dermatologiya ta venerologiya. 2013; 4 (62):44–55. (Russian).
3. Mavrov GI, Shcherbakova YuV, Mironyuk VI. Infektsiyi, shcho peredayut'sya statevym shlyakhom serezh spozhyvachiv psykhoaktyvnykh rechovyn – chynnyky ryzyku ta napryamy profilaktyky [Sexually Transmitted Infections among psychoactive substances consumers - risk factors and strategy of prevention]. Dermatologiya ta venerologiya. 2018; 1(79):31–38. (Ukrainian).
4. Supotnitskiy MV. VICH / SPID-pandemiya – problema, trebuyushchaya pereosmysleniya k 30-letiyu otkrytiya virusa immunodefitsita cheloveka [HIV / AIDS pandemic - a problem that requires rethinking on the 30th anniversary of the discovery of the human immunodeficiency virus]. Aktual'naya infektologiya. 2014; 3(4):80-98. (Russian).
5. Mavrov GI, Shcherbakova YuV, Yaroshenko MO. Biomedychni tekhnolohiyi v strymuvanni poshyrennya VIL ta inshykh zbudnykiv infektsiy, shcho peredayut'sya statevym shlyakhom (ohlyad literatury, chastyna 1) [Biomedical technologies in the containment of the spread of HIV and other sexually transmitted infections (review of literature, part 1)]. Dermatologiya ta venerologiya. 2017; 2(76):16-26. (Ukrainian).
6. Mavrov GI, Shcherbakova YuV, Yaroshenko MO. Biomedychni tekhnolohiyi v strymuvanni poshyrennya VIL ta inshykh zbudnykiv infektsiy, shcho peredayut'sya statevym shlyakhom (ohlyad literatury, chastyna 1) [Biomedical technologies in the containment of the spread of HIV and other sexually transmitted infections (review of literature, part 2)]. Dermatologiya ta venerologiya. 2017; 3(77):8-17. (Ukrainian).
7. Deleage C, Wietgreffe SW, Del Prete G, Morcock DR, Hao XP., Piatok M, Estes, J. D. Defining HIV and SIV Reservoirs in Lymphoid Tissues. *Pathog Immun.* 2016; 1(1):68-106.
8. Vaidya NK, Ribeiro RM, Miller CJ, Perelson AS. Viral dynamics during primary simian immunodeficiency virus infection: effect of time-dependent virus infectivity. *J Virol.* 2010; 84(9):4302-10
9. Deleage C, Turkbey B, Estes JD. Imaging lymphoid tissues in nonhuman primates to understand SIV pathogenesis and persistence. *Curr Opin Virol.* 2016; 19:77-84.

10. Li Q, Duan L, Estes JD, Ma Z-M, Rourke T, Wang Y, Haase AT. Peak SIV replication in resting memory CD4+ T cells depletes gut lamina propria CD4+ T cells. *Nature.* 2005; 434: 1148–1152.
11. Fukazawa Y, Lum R, Okoye AA, Park H, Matsuda K, Bae JY, Picker LJ. B cell follicle sanctuary permits persistent productive simian immunodeficiency virus infection in elite controllers. *Nature Medicine.* 2015; 21: 132–139.
12. Tabb B, Morcock DR, Trubey CM, Quiñones OA, Hao XP, Smedley J, Estes, J. D. Reduced inflammation and lymphoid tissue immunopathology in rhesus macaques receiving anti-tumor necrosis factor treatment during primary simian immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 2012; 207(6): 80-92.
13. Jiang W, Lederman MM., Hunt P, Sieg S F, Haley K, Rodriguez B, Brenchley JM. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. *J Infect Dis.* 2009; 19(8): 77-85.
14. Lourenço AG, Komesu MC, Machado AA, Quintana SM, Bourlet T, Pozzetto B, Delézy O. Semen lactoferrin promotes CCL20 production by epithelial cells: Involvement in HIV transmission. *World J Virol.* 2014; 3(2): 11-17.
15. Abdulhaqq SA, Martinez MI, Kang G, Foulkes AS, Rodriguez IV, Nichols SM, Montaner LJ. Serial cervicovaginal exposures with replication-deficient SIVsm induce higher dendritic cell (pDC) and CD4+ T-cell infiltrates not associated with prevention but a more severe SIVmac251 infection of rhesus macaques. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014; 65(4): 5-13.
16. Wawer MJ, Makumbi F, Kigozi G, Serwadda D, Watya S, Nalugoda F, Gray RH. Circumcision in HIV-infected men and its effect on HIV transmission to female partners in Rakai, Uganda: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 3 (9): 22-37.
17. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, Kiwanuka N, Quinn TC. Rates of HIV-1 Transmission per Coital Act, by Stage of HIV-1 Infection, in Rakai, Uganda. *The Journal of Infectious Diseases.* 2005; 19(9): 3–9.
18. Vendrame D, Sourisseau M, Perrin V, Schwartz O, Mammano F. Partial inhibition of human immunodeficiency virus replication by type I interferons: Impact of cell-to-cell viral transfer. *Journal of Virology.* 2006; 8(2): 27-37.
19. Rudnicka D, Feldmann J, Porrot F, Wietgreffe S, Guadagnini S, Prévost MC, Schwartz O. Simultaneous cell-to-cell transmission of human immunodeficiency virus to multiple targets through polysynapses. *J Virol.* 2009; 8(2): 34-46.
20. Shacklett BL, Greenblatt RM. Immune responses to HIV in the female reproductive tract, immunologic parallels with the gastrointestinal tract, and research implications. *Am J Reprod Immunol.* 2011; 65(3): 30-41.
21. Zhu J, Hladik F, Woodward A, Klock A, Peng T, Johnston, Corey L. Persistence of HIV-1 receptor-positive cells after HSV-2 reactivation is a potential mechanism for increased HIV-1 acquisition. *Nat Med.* 2009; 15(8): 86-92.
22. Abrahams MR, Anderson JA, Giorgi EE, Seoighe C, Misana K, Ping L H, Williamson C. Quantitating the multiplicity of infection with human immunodeficiency virus type 1 subtype C reveals a non-poisson distribution of transmitted variants. *J Virol.* 2009; 3(8): 56-67.
23. Kim HN, Wang J, Hughes J, Coombs R, Sanchez J, Reid S, Celum C. Effect of acyclovir on HIV-1 set point among herpes simplex virus type 2-seropositive persons during early HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2010; 20(5): 4-8.
24. Mavrov GI, Shcherbakova YuV, Ivashchenko LV. Mekhanizmy peredachi virusu immunodefitsytu lyudyny statevym shlyakhom: kontseptsiyi zapobihannya. [Transmission mechanisms of the human immunodeficiency virus by sex: concepts of prevention]. Dermatologiya ta venerologiya. 2016; 3(73):29-51. (Ukrainian).
25. Virgin HW, Walker BD. Immunology and the elusive AIDS vaccine. *Nature.* 2010; 4 (72): 24-31.

Реферат

МЕХАНИЗМ ПРОНИКНОВЕННЯ ВИЧ ІНФЕКЦІЇ

Мавров Г.І., Щербаківа Ю.В., Іщейкін К.Е., Каменев В.І., Емченко Я.А.

Ключевые слова: ВИЧ, пути проникновения, иммунитет, профилактика.

Предупреждение полового заражения вирусом иммунодефицита человека заключается в том, что ряд высокоэффективных средств биомедицинской профилактики сочетаются с поведенческими и структурными вмешательствами. Цель данного обзора - обобщить собственные и мировые исследования по сексуальной передаче вируса иммунодефицита человека через слизистые оболочки половых органов. За период 2000 - 2018 годы анализировались статьи, глобальные отчеты агентства объединенных наций по борьбе с синдромом приобретенного иммунодефицита, статистические отчеты отдельных стран (в частности Украины), материалы Всемирной организации здравоохранения. Мероприятия по предотвращению передачи вируса иммунодефицита человека половым путем крайне необходимы для сдерживания глобальной эпидемии синдрома приобретенного иммунодефицита и ее окончательного преодоления. Исследования, проведенные на животных моделях, и изучение патогенеза

неза острой инфекции у людей позволили выявить уязвимые места в поведении вируса при заражении через слизистую оболочку половых органов на самых ранних стадиях инфекции. Полученные данные открывают новые направления применения профилактических вакцин и антиретровирусных препаратов для предотвращения развития системной инфекции, с поражением CD4 Т-клеток. Из этих исследований сделан вывод, что стратегии профилактики должны быть нацелены на самые ранние стадии инфекции по следующим причинам: уязвимость вируса, который на раннем этапе находится в небольших популяциях клеток-основателей у входных ворот инфекции; для установления системной инфекции сначала необходимо локальное распространение вируса; пагубные последствия, которые быстро развиваются, связаны только с системной инфекцией. Эффективность профилактики половой передачи вируса иммунодефицита человека в ближайшее время будет зависеть от решения научно-практических вопросов иммунологии.

Summary

MECHANISM OF HIV PENETRATION

Mavrov G.I., Scherbakova Y.V., Ishcheikin K. Ye., Kameniev V.I., Yemchenko Ya. A.

Key words: human immunodeficiency virus, immunity, prevention.

Prevention of human immunodeficiency virus transmission through intercourse consists in combining highly effective biomedical, behavioural, and structural interventions. The purpose of this review was to summarize our own and global studies on the sexual transmission of human immunodeficiency virus through the mucous membranes of the genital organs. Global reports of the United Nations agency on the fight against acquired immunodeficiency syndrome, statistical reports of individual countries (in particular, Ukraine), materials of the World Health Organization for the period from 2000 to 2018 were analyzed. Improving and implementing measures to prevent the sexual transmission of human immunodeficiency virus are extremely necessary to halt the global epidemic of acquired immunodeficiency syndrome and to finally overcome it. Studies on animal models and the investigation of acute infection pathogenesis in humans have revealed vulnerabilities in the behaviour of the virus during penetration through the mucous membrane of the genital organs in the very early stages of infection. The data obtained open up new directions for the use of prophylactic vaccines and antiretroviral drugs to prevent the development of systemic infection, with the depletion of CD4 T cells. These studies enabled us to conclude that prevention strategies should target the earliest stages of infection for the following reasons: the vulnerability of the virus, which at an early stage is located in small populations of the founding cells at the site of entry for the infection; in order to develop as a systemic infection, the local spread of the virus is first necessary; the adverse effects that develop rapidly are associated only with a systemic infection. Thus, in near future, the effectiveness of the prevention of human immunodeficiency virus transmitted through sexual intercourse will depend on the solution of scientific and practical issues of immunology.