

НАРУШЕНИЕ ВАГИНАЛЬНОГО МИКРОБИОМА И РИСК ЗАРАЖЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ У ЖЕНЩИН

©^{1,2}А. А. Хрянин*, ³Г. Ю. Кнорринг, ⁴В. К. Бочарова

¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

²Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов, Новосибирск, Россия

³Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова, Москва, Россия

⁴Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Женщины представляют собой основную группу населения, являющуюся причиной новых случаев инфицирования ВИЧ и сохранения пандемии ВИЧ-инфекции. В статье представлен обзор современной литературы о факторах и механизмах, с помощью которых вагинальный микробиом может способствовать заражению ВИЧ-инфекцией. Ключевым фактором, определяющим восприимчивость к ВИЧ-инфекции, является состав вагинального микробиома, который может влиять на местную популяцию иммунных клеток и статус воспаления. Микробный состав с низким разнообразием, в котором преобладают *Lactobacillus crispatus*, не увеличивает риск заражения ВИЧ, а среда с высоким микробным разнообразием, ассоциированным с бактериальным вагинозом, увеличивает риск заражения ВИЧ. Женский репродуктивный тракт обладает уникальной восприимчивостью к вирусной инфекции, поскольку тканеспецифический иммунитет должен вызывать быстрые антимикробные реакции на патогены, сохраняя при этом толерантность к сперматозоидам. Важно отметить, что риск заражения ВИЧ при половых контактах является многофакторным и определяется не только состоянием микробиоты полового тракта женщины, но и состоянием микробиоты партнера, вирусной нагрузкой ВИЧ в крови полового партнера, наличием/отсутствием антиретровирусной терапии у партнера, гормональным фоном и фазой менструального цикла, которые также влияют на состояние микробиоты.

Ключевые слова: вагинальный микробиом, бактериальный вагиноз, ВИЧ-инфекция, женское здоровье

*Контакт: Хрянин Алексей Алексеевич, khryanin@mail.ru

VIOLATION OF THE VAGINAL MICROBIOME AND THE RISK OF HIV INFECTION IN WOMEN

©^{1,2}A. A. Khryanin*, ³H. Yu. Knorring, ⁴V. K. Bocharova

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Association Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenereologists, Novosibirsk, Russia

³A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Moscow, Russia

⁴Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

Women are the main population responsible for new HIV infections and the persistence of the HIV pandemic. The article provides a review of the current literature on the factors and mechanisms by which the vaginal microbiome can contribute to HIV infection. A key determinant of susceptibility to HIV infection is the composition of the vaginal microbiome, which can influence the local immune cell population and inflammation status. A low diversity microbial composition dominated by *Lactobacillus crispatus* does not increase the risk of HIV infection, and a high microbial diversity environment associated with bacterial vaginosis increases the risk of HIV infection. The female reproductive tract has a unique susceptibility to viral infection because tissue-specific immunity must elicit rapid antimicrobial responses to pathogens while maintaining sperm tolerance. It is important to note that the risk of HIV infection during sexual intercourse is multifactorial and is determined not only by the state of the microbiota of a woman's genital tract, but also by the state of the partner's microbiota, the viral load of HIV in the blood of the sexual partner, the presence/absence of anti-retroviral therapy in the partner, hormonal background and the phase of the menstrual cycle, which also affect the state of the microbiota.

Keywords: vaginal microbiome, bacterial vaginosis, HIV infection, women's health

*Contact: Khryanin Alexey Alekseevich, khryanin@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю., Бочарова В.К. Нарушение вагинального микробиома и риск заражения ВИЧ-инфекцией у женщин // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 1. С. 23–31, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-23-31>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Khryanin A.A., Knorring G.Yu., Bocharova V.K. Violation of the vaginal microbiome and the risk of HIV infection in women // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 1. P. 23–31, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-23-31>.

Актуальность проблемы. Согласно данным ВОЗ, пандемия ВИЧ-инфекции представляет собой глобальную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения во всем мире, при этом группы населения, наиболее вовлеченные в распространение ВИЧ-инфекции, с течением времени изменились. Исследования ВИЧ-инфекции в 1980-х и начале 1990-х годов подтверждали абсолютное превалирование гомосексуальных мужчин, мужчин-потребителей инъекционных наркотиков и больных гемофилией, однако в последние годы на долю женщин и молодых девушек приходится 40,5% новых случаев инфицирования в России [1–3].

Большинство новых диагнозов ВИЧ-инфекции среди женщин в основном связано с гетеросексуальными контактами, особенно в случае секса без согласия, что лишает женщин возможности применять презервативы [1–3]. Кроме того, даже в сфере секса по обоюдному согласию партнеры-женщины часто не имеют права вести переговоры о сексе, и превентивные стратегии могут быть табуированы [1]. Эти аспекты женского сексуального опыта заметно более опасны для женщин, находящихся в гетеросексуальном контакте, поскольку передача ВИЧ-инфекции при рецептивном сексе, как вагинальном, так и анальном, более вероятна, чем при инсертивном сексе [1].

Влагалищный микробиом в последние годы стал предметом многих исследований, параллельно с интересом к микрофлоре и расшифровке генома всей сопутствующей человеческому организму микрофлоры. Поддержание стабильности микробиоценоза влагалища признается важным фактором сохранения здоровья, причем не только на локальном уровне, но и для организма в целом. С другой стороны, нарушение микробного пейзажа также сказывается и на местном уровне, приводя к развитию ряда неспецифических воспалительных процессов, провоцируя возникновение инфек-

ционной патологии, например, ВИЧ-инфекции, инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, герпес-вирусной инфекции и других инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [4–10]. Показана значимость влагалищного микробиоценоза для нормального протекания и завершения беременности [4].

В нескольких исследованиях установлено, что женщины имеют более высокий биологический риск заражения ИППП, чем мужчины, с более высокой вероятностью передачи от мужчин женщинам, чем наоборот [5–7]. Кроме того, наличие ИППП, таких как гонорея или сифилис, может еще больше повысить вероятность заражения ВИЧ [5, 6]. Это важно, поскольку недавние наблюдения показывают, что половые партнеры-мужчины в значительной степени скрывают наличие у них ИППП — это еще одно свидетельство того, что женщины сталкиваются с укоренившимся дисбалансом прав, который ставит под угрозу их личное, сексуальное и репродуктивное здоровье [6, 7].

Учитывая дополнительные факторы риска, связанные с нежелательным, незапланированным и незащищенным сексом, долгосрочные профилактические стратегии, снижающие риск передачи инфекции, имеют первостепенное значение и должны считаться высокоприоритетными в научном сообществе.

В настоящее время установлено, что состав вагинальной микробиоты тесно связан с риском заражения ВИЧ-инфекцией [8–10].

Нижний отдел женских половых путей и вагинальный микробиом. Нижняя часть женских половых путей включает влагалище и эктоцервикс, а его гистологическая структура представлена клетками плоского эпителия. Верхняя часть женских половых путей представлена фаллопиевыми трубами, маткой и эндоцервиксом, которые покрыты столбчатыми эпителиальными клетками [11, 12]. Ткани шейки

матки выделяют вязкую слизь, состоящую из муцинов, которая может обеспечить эффективный барьер для верхних отделов женского репродуктивного тракта (ЖРТ) от инвазии патогенов [13, 14]. Важно отметить, что вагинальная среда, в которой преобладают виды *Lactobacillus*, поддерживает гомеостатические иммунные функции, а шейечно-влажная слизь, связанная с преобладанием *Lactobacillus crispatus*, проявляет более высокую склонность к захвату вирусных частиц [11]. В эпителии влажной слизистой отсутствуют клетки, вырабатывающие слизь. Вместо этого весь эпителиальный слой служит секреторной тканью с сетевыми каналами, которые проходят между плотными эпителиальными соединениями и заканчиваются на поверхности просвета в виде пороподобных отверстий [11, 12]. Метаболически активный плоский эпителий продуцирует антимикробные агенты, которые включают бета-дефензины человека, лактоферрин, кальпротектин, лизоцим, ионы водорода и ингибитор секреторной лейкоцитарной протеазы, и все они могут высвобождаться через поверхностные поры в качестве упреждающего химического барьера [12, 13].

Исследования, посвященные изучению вагинальному микробиому, свидетельствуют, что бактерии, продуцирующие молочную кислоту, чаще всего *Lactobacillus*, колонизируют женский репродуктивный тракт вскоре после рождения. Их количество значительно уменьшается по мере снижения уровня циркулирующих материнских гормонов, но с началом полового созревания уровни эндогенных эстрогенов увеличиваются, способствуя возвращению доминирования *Lactobacillus* [11]. Установлено, что это происходит, поскольку высокие уровни циркулирующего эстрогена способствуют отложению гликогена в вагинальном эпителии. Когда вагинальные клетки отторгаются, *Lactobacillus* используют доступный гликоген в качестве источника топлива; это достигается совместно с доступной в окружающей среде альфа-амилазой [12, 13]. Молочная кислота является побочным продуктом этого метаболизма, и в результате закисления среда с низким pH способствует доминированию *Lactobacillus spp.* и формирует микробное сообщество с невысоким разнообразием [14, 15]. Потеря доминирования *Lactobacillus* может привести к полимикробному состоянию, известному в клинической практике как бактериальный вагиноз (БВ), состояние, развитие которого может способствовать заражению ВИЧ-инфекцией и другими ИППП [16, 17]. Возраст, раса, географическое положение,

сексуальные и гигиенические практики, а также стратегии контроля рождаемости были исследованы как потенциальные факторы, способствующие БВ [18, 19].

Диагноз БВ исторически основывался на клинической картине в сочетании с полуколичественной микроскопией, которая учитывает морфологию бактерий (оценка по Ньюджент (Nugent R.), 1991) и выявление «ключевых клеток» (критерии Амсел (Amsel R.), 1983) [19, 20]. Недавние успехи в геномной характеристике расширили возможности обнаружения и определения БВ-ассоциированных бактерий (БВАБ) [18]. Важно отметить, что определение урогенитального микробного состава выявило присутствие этих организмов и у бессимптомных лиц, что усложняет диагностику и оценку риска.

Хотя для инициирования сдвига и установления высокого разнообразия сообщества БВАБ, вероятно, требуется ряд сложных факторов, именно потеря *Lactobacillus* представляется одним из весомых факторов. В частности, исследования, изучающие стабильность вагинального микробиома, продемонстрировали, что доминирование *Lactobacillus* может быть нарушено во время менструации, когда повышение уровня железа способствует росту оппортунистических БВАБ, таких как *Gardnerella vaginalis* [19].

Образование бактериальной биопленки, которую организует *Gardnerella vaginalis* в настоящее время широко рассматривается как центральный механизм развития и устойчивости БВАБ. Согласно критериям Амселя (Amsel R.), принятым в 1983 г., «ключевые клетки» (эпителиальные клетки влажной слизистой, плотно покрытые грамвариабельными палочками) являются основным признаком БВ. Однако представление о гарднереллезных биопленках не было четко сформулировано до 2005 г., когда A. Swidsinski и соавт. использовали флуоресцентную гибридизацию *in situ*, чтобы доказать, что *G. vaginalis* прикрепляются к вагинальному эпителию посредством образования биопленок [20].

Бактериальные биопленки представляют собой сложные внеклеточные среды обитания, которые создаются коллективными усилиями гомогенного сообщества или полимикробного сообщества. По мере взросления экосистемы биопленки, нишевое пространство в ней может быть разделено по мере развития градиентов питательных веществ, pH и кислорода. Как правило, увеличение разнообразия в экологическом пространстве повышает устойчивость его обитателей к стрессовым факто-

рам окружающей среды [17, 21, 22]. В генетически идентичных популяциях внутри бактериальных биопленок наблюдались различные уровни экспрессии генов [21]. Биопленочные структуры обеспечивают важный барьер против антимикробных соединений хозяина, компонентов иммунного надзора и антибиотиков [23]. Это позволяет резидентным бактериям замедлять метаболизм в субоптимальных условиях роста без необходимости активного уклонения от хозяина. Важно, что эта способность «впадать в спячку» также обеспечивает защиту во время антибиотикотерапии.

Относительная численность *Lactobacillus* обычно восстанавливается с возвращением к фолликулярной фазе, однако у некоторых женщин увеличение количества БВАБ, таких как *G. vaginalis*, может привести к стабильному сдвигу в структуре сообщества [24]. В этом случае биопленки, создаваемые *G. vaginalis*, могут действовать как каркас для ряда родов БВАБ, включая *Atopobium*, *Prevotella*, *Sneathia*, BVAB1–3 и ряд анаэробных кокков, которые являются продуцентами короткоцепочечных жирных кислот. Считается, что в условиях повышенного pH, связанного с БВ, эти роды БВАБ коллективно стабилизируют полимикробное состояние за счет ряда подходов, которые направлены на деградацию эпителиального барьера, что, в свою очередь, способствует адгезии и улучшению усвоения питательных веществ. В частности, *Prevotella spp.* продуцируя полиамины, вызывает деградацию муцина и, наряду с сиалидазами и пролидазами, способствует эксфолиации эпителия [19]. Разрушение эпителиального барьера сопровождается увеличением продукции аммиака, который поддерживает повышенный pH и может поддерживать другие БВАБ. Факторы вирулентности *Sneathia* включают муколитические агенты, а также адгезины, инвазины и эндопептидазы; кроме того, их продукция супероксиддисмутаза может обеспечить защиту от перекиси водорода (H_2O_2) [19]. Анаэробные кокки, такие как *Fingoldia*, *Parvimonas*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus* и *Megasphaera*, продуцируют масляную кислоту, которая способствует ремоделированию хроматина хозяина. Большинство распространенных БВАБ также могут быть иммуномодулирующими за счет образования уровней короткоцепочечных жирных кислот в ЖКТ [25, 26]. Субклиническое воспаление, которое начинается одновременно с потерей микробного состояния с преобладанием лактобацилл, приводит к увеличению воспалительных и иммунных маркеров [25, 26]. Показано, что

повышенные уровни провоспалительных цитокинов IL-1 α , IL-8 и IL-12(p70) были связаны с вагинальным дисбиозом [27]. Точно так же у женщин с дисбактериозом, которые спринцевались, по сравнению с теми, кто этого не делал, наблюдались повышенные воспалительные и хемотаксические уровни цитокинов [27]. Даже бессимптомный микробный дисбактериоз, не диагностируемый клинически, также связан с повышенным уровнем воспалительных цитокинов [28]. Таким образом, дисбактериоз здоровой микробной среды с преобладанием *Lactobacillus* приводит к воспалительным реакциям, которые имеют решающее значение для риска заражения ВИЧ-инфекции у женщин.

Воспаление женских половых путей и риск заражения ВИЧ-инфекцией. Воспалительные процессы в женских половых путях увеличивают риск передачи и заражения ВИЧ. У ВИЧ-неинфицированных людей воспаление приводит к рекрутированию клеток-мишеней ВИЧ и повреждению эпителиального барьера [29]. Более того, иммунная активация и повышение уровня цитокинов в крови и половых путях в значительной степени связаны с повышенным риском заражения ВИЧ [28, 29]. Во многих научных исследованиях сообщалось о снижении иммунной активации у ВИЧ серонегативных лиц, что подчеркивает важность модулирования воспаления или стимулирования покоящегося иммунного ответа, чтобы свести к минимуму риск заражения или дальнейшей передачи ВИЧ [30–32]. Различные последствия воспаления создают благоприятную среду для заражения ВИЧ. Эпителиальные клетки слизистой оболочки секретируют провоспалительные цитокины при воздействии ВИЧ. Кроме того, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерферон гамма (INF- γ) способствуют снижению функции эпителиального барьера за счет повышения его проницаемости [31, 32]. TNF- α и интерлейкин-1 (IL-1) также напрямую влияют на репликацию ВИЧ посредством активации транскрипционного фактора NF- κ B, который связывает промоторную область ВИЧ. Механизм рекрутирования клеток-мишеней может заключаться в привлечении воспалительного белка макрофагов (MIP-3 α) и интерлейкина-8 (IL-8) в плазматойдные дендритные клетки (pDC), которые секретируют MIP-1 α , а MIP-1 β привлекают Т-лимфоциты с рецептором CCR5+ в модели вируса иммунодефицита обезьян-макак. В этой модели воспаление и возвращение клеток-мишеней в половые пути являются важными предшествующими собы-

тиями для эффективного инфицирования ВИЧ после вагинального заражения [32]. В отличие от макак, сажистые мангабеи (естественные хозяева ВИЧ, которые не прогрессируют до СПИДоподобного состояния) имеют более низкие уровни системных и слизистых CD4+CCR5+ Т-клеток и с меньшей вероятностью заражаются ВИЧ. Кроме того, повышенный уровень хемокинов половых путей MIP-1 α , MIP-1 β , IL-8 и IFN- γ -индуцируемый белок (IP)-10 повышает риск заражения ВИЧ более чем в три раза. Доказано, что повышенные концентрации в слизистой оболочке IP-10, MIP-1 β , IL-8 и моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP)-1 связаны с повышенным риском заражения ВИЧ [30–32]. MIP-3 α и IL-8 являются важными хемокинами, которые облегчают инфекцию благодаря своей хемотаксической активности. Установлено, что взаимодействие MIP-1 α -CCR5 активирует сигнальный путь JAK/STAT, участвующий в клеточной пролиферации, и воспалительный каскад. Однако нейтрализация MIG путем связывания антител снижала репликацию ВИЧ-1 в модели ткани шейки матки человека *ex vivo* [30]. Кроме того, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1) положительно коррелировал с вирусной нагрузкой и способствовал ВИЧ-инфицированию покоящихся CD4+ Т-клеток [30].

Врожденный иммунитет в женских половых путях. Когда химическая, комменсальная и физическая защита нарушается вирусом, ядродержащие эпителиальные клетки и резидентные антигенпрезентирующие клетки (АПК) используют рецепторы распознавания образов (PRR) для обнаружения специфических микробных белков, широко описываемых как молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (PAMP). RIG-I-подобные рецепторы (RLR) и Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой почти повсеместно распространенные цитозольные PRR, ответственные за инициацию иммунных реакций при обнаружении вирусных нуклеиновых кислот [33, 34]. Установлено, что активация TLR ингибирует ВИЧ-инфекцию и репликацию в некоторых моделях [35–38]. Бактериальный вагиноз связан с изменениями местных врожденных иммунных реакций в женских половых путях, которые могут влиять на восприимчивость к ВИЧ. Одним из объяснений снижения концентрации антимикробных пептидов при БВ может быть снижение уровня нейтрофилов, однако исследования показали противоположные результаты в отношении частоты нейтрофилов в ЖРТ. Ранние исследования установили,

что количество нейтрофилов было снижено у женщин с БВ при клинической оценке по критериям Ньюджент или Амсель и что эти уровни нормализовались при эффективном лечении [39, 40]. Однако дальнейшие исследования, оценивающие частоту нейтрофилов по отношению к БВ по данным секвенирования 16S рРНК, продемонстрировали повышенную частоту нейтрофилов в ЖРТ, что также может способствовать воспалению [41], а также согласуется с наблюдением, что БВ связан с увеличением количества цитокинов, которые стимулируют нейтрофилы, например, IL-8 [42]. Кроме того, микробный дисбактериоз в тканях кишечника приводит к увеличению выживаемости и накоплению нейтрофилов на участках слизистой оболочки [43, 44]. Обнаружено, что у беременных дисбиотические бактерии ассоциированы со сниженными концентрациями β -дефензина-3 [45]. Также при вагинальном дисбактериозе были обнаружены изменения слизи, компонентов цитоскелета, баланса антимикробных пептидов, повышение провоспалительных цитокинов и снижение уровня иммуноглобулинов [46]. Эпителиальными клетками и лейкоцитами секретруется ряд врожденных белков, таких как катионные альфа-(α)-дефензины [47, 48], которые ингибируют широкий спектр бактерий, грибов и вирусов, включая ВИЧ [49–52]. Однако α -дефензины, вырабатываемые нейтрофилами, известные как пептиды нейтрофилов человека (ПНЧ), также связаны с повышенным риском заражения ВИЧ в присутствии ранее существовавших ИППП [53–56]. Эти α -дефензины могут усиливать ВИЧ-инфекцию, способствуя проникновению вируса через неизвестный механизм, могут рекрутировать Т-клетки, моноциты и дендритные клетки (ДК) и регулировать клеточную активацию и продукцию цитокинов [52–57].

Приобретенный иммунитет в женских половых путях. Активация врожденной иммунной системы приводит к последующей активации приобретенной иммунной системы, более специфическому ответу. Врожденная иммунная система управляет и контролирует адаптивный иммунитет путем представления антигенного пептида через молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) и посредством экспрессии цитокинов антигенпрезентирующими клетками [58, 59]. Существуют два основных направления приобретенного иммунного ответа, а именно клеточно-опосредованный и гуморальный ответы [60]. В клеточно-опосредованном ответе преобладают Т-клетки и участвуют цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), такие как CD8+ Т-клетки.

Сильная и ранняя индукция ВИЧ-индуцированных ответов CD8⁺ Т-клеток имеет решающее значение для контроля острых ВИЧ-инфекций, что приводит к более низким контрольным точкам вируса [61]. Широкие Gag-специфические CD8⁺ Т-клеточные ответы связаны с вирусным контролем во время первичных инфекций [60–62], в дополнение к секреции ВИЧ-супрессивных факторов, таких как хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES), MIP-1 α и MIP-1 β , которые конкурируют с ВИЧ за CCR5 связывание [63]. У женщин с персистирующим БВ, несмотря на лечение метронидазолом, наблюдалось снижение уровня CD8⁺ Т-клеток в эктоцервикальных тканях с более высоким уровнем воспалительных цитокинов и CD4⁺CCR5⁺ Т-клеток по сравнению с женщинами, у которых БВ разрешился [64]. М. N. Anahtar и соавт. предложили механизм, посредством которого дисбиотические бактерии распознаются антиген-презентирующими клетками через TLR4, что приво-

дит к активации NF- κ B и продукции провоспалительных и хемотаксических цитокинов, тем самым повышая восприимчивость к ВИЧ [65]. Следовательно, вагинальный микробиом играет важную роль в поддержании местного иммунитета, а нарушение микробиома приводит к воспалению, запуску иммунных реакций и, таким образом, увеличивает риск заражения ВИЧ.

Заключение. Вагинальный микробиом является ключевым фактором женского здоровья, включая риски заражения микробными и вирусными агентами, и его следует учитывать при разработке безопасных и эффективных вариантов профилактики ВИЧ-инфекции. Нарушение вагинального микробиома способствует повышенному риску заражения ИППП и ВИЧ-инфекцией у женщин. Оптимальное здоровье влагалища должно занимать центральное место в усилиях по профилактике ВИЧ-инфекции во всем мире, а решения должны быть широко применимы, долговечны и доступны.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Centers for Disease Control and Prevention. HIV and Women. 2021, <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/group/gender/women/cdc-hiv-women.pdf>
2. Ладная Н.Н., Покровский В.В. *Материалы VII Санкт-Петербургского форума по ВИЧ-инфекции с международным участием*. СПб., 2022. [Ladnaya N.N., Pokrovsky V.V. *Materials of the VII St. Petersburg Forum on HIV Infection with international participation*. St. Petersburg, 2022 (In Russ.)]
3. Хрянин А.А., Решетников О.В. *ВИЧ-инфекция в терапевтической практике*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 88 с. [Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. *HIV infection in therapeutic practice*. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2018. 88 p. (In Russ.)]
4. Исаков В.А., Кнорринг Г.Ю., Стернин Ю.И., Гончаров С.Б., Мартынова О.В. *Иммунопатогенез и терапия простого герпеса: рекомендации для врачей*. СПб., 2008. 88 с. [Isakov V.A., Knorring G.Yu., Sternin Yu.I. *Immunopathogenesis and therapy of herpes simplex: recommendations for doctors*. St. Petersburg, 2008. 88 p. (In Russ.)].
5. Pathela P., Braunstein S.L., Blank S. HIV incidence among men with and those without sexually transmitted rectal infections: estimates from matching against an HIV case registry // *Clin. Infect. Dis.* 2013. No. 57. P. 1203–1209.
6. Peterman T.A., Newman D.R., Maddox L. High risk for HIV following syphilis diagnosis among men in Florida, 2000–2011 // *Public Health Rep.* 2014. Vol. 129, No 2. P. 164–169.
7. Pfeiffer E.J., McGregor K.A., Der Pol B.V.D. Willingness to disclose sexually transmitted infection status to sex partners among college-aged men in the United States // *Sex. Transm. Dis.* 2016. Vol. 43. No 3. P. 204–206.
8. Cone R.A. Vaginal microbiota and sexually transmitted infections that may influence transmission of cell-associated HIV // *J. Infect. Dis.* 2014. Vol. 210 (Suppl. 3). P. S616–621.
9. Joag V., Obila O., Gajer P., Scott M.C., Dizzell S., Humphrys M., Shahabi K., Huibner S., Shannon B., Tharao W., Mureithi M., Oyugi J., Kimani J., Kaushic Ch., Ravel J., Anzala O., Kaul R. Impact of standard bacterial vaginosis treatment on the genital microbiota, immune milieu, and ex vivo human immunodeficiency virus susceptibility // *Clin. Infect. Dis.* 2019. Vol. 68, No. 10. P. 1675–1683.
10. Petrova M.I., v.d. Broek M., Balzarini J., Vanderleyden J., Lebeer S. Vaginal microbiota and its role in HIV transmission and infection // *FEMS Microbiol. Rev.* 2013. Vol. 37. No. 5. P. 762–792.
11. Nunn K.L., Wang Y.Y., Harit D., Humphrys M.S., Ma B., Cone R., Lai S.K. Enhanced Trapping of HIV-1 by human cervicovaginal mucus is associated with Lactobacillus crispatus-dominant microbiota // *mBio*. 2015. Vol. 6, No. 5. P. e01084–15.
12. Kroon S.J., Ravel J., Huston W.M. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes // *Fertil. Steril.* 2018. Vol. 110, No. 3. P. 327–336.
13. Ma B., Forney L.J., Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease // *Ann. Rev. Microbiol.* 2012. No. 66. P. 371–389.

14. Fichorova R.N., Morrison S.C., Chen P.L., Yamamoto H.S., Govender Y., Junaid D. Aberrant cervical innate immunity predicts onset of dysbiosis and sexually transmitted infections in women of reproductive age // *PLoS One*. 2020. Vol. 15, No. 1. P. e0224359.
15. Cohen C.R., Jairam R.L., Baeten J.M., Lingappa J.R., Baeten J. M., Ngayo M. O., Spiegel C.A., Hong T., Donnell D., Celum C., Kapiga S., Delany S., Bukusi E.A. Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples // *PLoS Med*. 2012. Vol. 9, No. 6. P. e1001251.
16. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Бактериальный вагиноз: дискуссионные вопросы // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022. № 1. С. 13–18. [Khryanin A.A., Knorring G.Yu. Bacterial vaginosis: controversial issues. *Bulletin of dermatology and venereology*, 2022, Vol. 98, No. 1, pp. 13–18 (In Russ.).]
17. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о бактериальном вагинозе // *Гинекология*, 2021. № 1. С. 37–42. [Khryanin A.A., Knorring G.Yu. Modern understanding of bacterial vaginosis. *Gynecology*, 2021, No. 23 (1), pp. 37–42 (In Russ.).]
18. McKinnon L.R., Achilles S.L., Bradshaw C.S., Burgener A., Crucitti T., Fredricks D.N., Jaspan H.B., Kaul R., Kaushic Ch., Klatt N., Kwon D.S., Marrazzo J.M., Masson L., McClelland R.S., Ravel J., van de Wijgert J.H.H.M., Vodstrcil L.A., Tachedjian G. The evolving facets of bacterial vaginosis: implications for HIV transmission // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2019. Vol. 35, No. 3. P. 219–228.
19. Onderdonk A.B., Delaney M.L., Fichorova R.N. The human microbiome during bacterial vaginosis // *Clin. Microbiol. Rev*. 2016. Vol. 29, No. 2. P. 223–238.
20. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., Ladhoff A., Swidsinski S., Hale L.P., Lochs H. Adherent biofilms in bacterial vaginosis // *Obstet. Gynecol*. 2005. Vol. 106 (5 Pt 1). P. 1013–1023.
21. Hardy L., Cerca N., Jespers V., Vaneechoutte M., Crucitti T. Bacterial biofilms in the vagina // *Res. Microbiol*. 2017. Vol. 168, No. 9–10. P. 865–874.
22. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о биопленках микроорганизмов // *Фарматека*. 2020. No. 6, С. 34–42. [Khryanin A.A., Knorring G.Yu. Modern concepts of microbial biofilms. *Pharmateca*, 2020, No. 6, pp. 34–42 (In Russ.).]
23. Gustin A., Cromarty R., Shifanella L., Klatt N.R. Microbial mismanagement: how inadequate treatments for vaginal dysbiosis drive the HIV epidemic in women // *Seminars in Immunology*. 2021. Vol. 51. P. e101482.
24. Тец Г.В., Артеменко Н.К., Заславская Н.В., Артеменко К.Л., Кнорринг Г.Ю., Тец В.В., Стернин Ю.И. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на передачу плазмидных генов в смешанных бактериальных биопленках // *Антибиотики и химиотерапия*. 2009. Т. 54, No. 9–10. С. 3–5 [Tets G.V., Artemenko N.K., Zaslavskaya N.V., Artemenko K.L., Knorring G.Yu., Tets V.V., Stermin Yu.I. Influence of exogenous proteolytic enzymes on plasmid gene transfer in mixed bacterial biofilms. *Antibiotics and chemotherapy*, 2009, Vol. 54, No. 9–1, pp. 3–5 (In Russ.).]
25. Thurman A.R., Kimble T., Herold B., Mesquita P.M.M., Fichorova R.N., Dawood H.Y., Fashemi T., Chandra N., Rabe L., Cunningham T.D., Anderson S., Schwartz J., Doncel G. Bacterial vaginosis and subclinical markers of genital tract inflammation and mucosal immunity // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2015. Vol. 31, No. 11. P. 1139–1152.
26. Borgdorff H., Gautam R., Armstrong S.D., Xia D., Ndayisaba G.F., van Teijlingen N.H., Geijtenbeek T.B.H., Wastling J.M. van de Wijgert J.H.H.M. Cervicovaginal microbiome dysbiosis is associated with proteome changes related to alterations of the cervicovaginal mucosal barrier // *Mucosal Immunol*. 2016. Vol. 9, No. 3. P. 621–633.
27. Alcaide M.L., Rodriguez V.J., Brown M.R., Pallikkuth S., Arheart K., Martinez O., Roach M., Fichorova R.N., Jones D.L., Pahwa S., Fischl M.A. High levels of inflammatory cytokines in the reproductive tract of women with BV and engaging in intravaginal douching: a cross-sectional study of participants in the women interagency HIV study // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2017. Vol. 33, No. 4. P. 309–317.
28. Arnold K.B., Burgener A., Birse K., Romas L., Dunphy L.J., Shahabi K., Abou M., Westmacott G.R., McCorrister S., Kwatampora J., Nyanga B., Kimani J., Masson L., Liebenberg L.J., Karim S.S.A., Passmore J.-A.S., Lauffenburger D.A., Kaul R., McKinnon L.R. Increased levels of inflammatory cytokines in the female reproductive tract are associated with altered expression of proteases, mucosal barrier proteins, and an influx of HIV-susceptible target cells // *Mucosal Immunol*. 2016. Vol. 9, No. 1. P. 194–205.
29. Masson L., Passmore J.-A.S., Liebenberg L.J., Werner L., Baxter C., Arnold K.B., Williamson C., Little F., Mansoor L.E., Naranbhai V., Lauffenburger D.A., Ronacher K., Walzl G., Garrett N.J., Williams B.L., Couto-Rodriguez M., Hornig M., Ian Lipkin W., Grobler A., Abdool Karim Q., Abdool Karim S.S. Genital inflammation and the risk of HIV acquisition in women // *Clin. Infect. Dis*. 2015. Vol. 61, No. 2. P. 260–269.
30. Macura S.L., Lathrop M.J., Gui J., Doncel G.F., Asin S.N., Rollenhagen C. Blocking CXCL9 Decreases HIV-1 Replication and Enhances the Activity of Prophylactic Antiretrovirals in Human Cervical Tissues // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2016. Apr. 15. Vol. 717, No. 5. P. 474–482.
31. Abt M.C., Osborne L.C., Monticelli L.A., Doering T.A., Alenghat T., Sonnenberg G.F., Paley M.A., Antenus M., Williams K.L., Erikson J. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity // *Immunity*. 2012. Vol. 37, No. 1. P. 158–170.
32. Kennedy E.A., King K.Y., Baldrige M.T. Mouse microbiota models: comparing germ-free mice and antibiotics treatment as tools for modifying gut Bacteria // *Front. Physiol*. 2018. Vol. 9. P. 1534.
33. Chow K.T., Gale Jr. M., Loo Y.M. RIG-I and other RNA sensors in antiviral immunity // *Annu. Rev. Immunol*. 2018. No. 36. P. 667–694.

- 34 Green R., Ireton R.C., Gale Jr M. Interferon-stimulated genes: new platforms and computational approaches // *Mamm. Genome*. 2018. Vol. 29, No. 7–8. P. 593–602.
- 35 Browne E.P. The role of toll-like receptors in retroviral infection // *Microorganisms*. 2020. Vol. 8, No. 11.
- 36 Cromarty R., Sigal A., Liebenberg L.J.P., McKinnon L.R., Abdool Karim S.S., Passmore J.S., Archary D. Diminished HIV infection of target CD4+ T cells in a toll-like receptor 4 stimulated in vitro model // *Front. Immunol.* 2019. No. 10. P. 1705.
- 37 Hofmann H., Vanwalscappel B., Bloch N., Landau N.R. TLR7/8 agonist induces a post-entry SAMHD1-independent block to HIV-1 infection of monocytes // *Retrovirology*. 2016. Vol. 13, No. 1. P. 83.
- 38 Nian H., Geng W.Q., Cui H.L., Bao M.J., Zhang Z.N., Zhang M., Pan Y., Hu Q.H., Shang H. R-848 triggers the expression of TLR7/8 and suppresses HIV replication in monocytes // *BMC Infect. Dis.* 2012. No. 12. P. 5.
- 39 Valore E.V., Wiley D.G., Ganz T. Reversible deficiency of antimicrobial polypeptides in bacterial vaginosis // *Infect. Immun.* 2006. Vol. 74, No. 10. P. 5693–5702.
- 40 St John E., Mares D., Spear G.T. Bacterial vaginosis and host immunity // *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2007. No. 4 (1). P. 22–28.
- 41 Beghini J., Giraldo P.C., Riboldi R., Amaral R.L.G., Eleutério J.J., Witkin S.S., Guimarães F. Altered CD16 expression on vaginal neutrophils from women with vaginitis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013. No. 167 (1). P. 96–99.
- 42 Beghini J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration in vaginal fluid: relation to bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis // *Reprod. Sci.* 2015. No. 22 (8). P. 964–968.
- 43 Hensley-McBain T., Zevin A.S., Manuzak J.A., Wu M.C., Ryan K., Gustin A., Driscoll C.B., Miller Ch.J., Coronado E., Smith E., Chang J., Gale Jr.M., Somsouk M., Burgener A.D., Hunt P.W., Hope T.J., Collier A.C., Klatt N.R. Increased mucosal neutrophil survival is associated with altered microbiota in HIV infection // *PLoS Pathog.* 2019. No. 15 (4). P. e1007672.
- 44 Manuzak J.A., Zevin A.S., Cheu R., Richardson B., Modesitt J., Hensley-McBain T., Miller C., Gustin A.T., Coronado E., Gott T., Fang M., Cartwright M., Wangari S., Agricola B., May D., Smith E., Hampel H.B., Gale M., Cameron C.M., Cameron M.J., Smedley J., Klatt N.R. Antibiotic-induced microbiome perturbations are associated with significant alterations to colonic mucosal immunity in rhesus macaques // *Mucosal Immunol.* 2020. No. 13 (3). P. 471–480.
- 45 Mitchell C., Gottsch M.L., Liu C., Fredricks D.N., Nelson D.B. Associations between vaginal bacteria and levels of vaginal defensins in pregnant women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013. No. 208 (2). P. 132 e1–7.
- 46 Borgdorff H., Gautam R., Armstrong S.D., Xia D., Ndayisaba G. F., van Teijlingen N.H., Geijtenbeek T.B.H., Wastling J.M., van de Wijgert J.H.H.M. Cervicovaginal microbiome dysbiosis is associated with proteome changes related to alterations of the cervicovaginal mucosal barrier // *Mucosal Immunol.* 2016. No. 9 (3). P. 621–633.
- 47 Borrow P., Shattock R.J., Vyakarnam A. Innate immunity against HIV: a priority target for HIV prevention research // *Retrovirology*. 2010. No. 57. P. 84.
- 48 Lehrer R.I., Lu W. Alpha-defensins in human innate immunity // *Immunol. Rev.* 2012. No. 245 (1). P. 84–112.
- 49 Holly M.K., Diaz K., Smith J.G. Defensins in viral infection and pathogenesis // *Ann. Rev. Virol.* 2017. No. 4 (1). P. 369–391.
- 50 Nakashima H., Yamamoto N., Masuda M., Fujii N. Defensins inhibit HIV replication *in vitro* // *AIDS*. 1993. No. 7 (8). P. 1129.
- 51 Zhao L., Lu W. Defensins in innate immunity // *Opin. Hematol.* 2014. No. 21 (1). P. 37–42.
- 52 Funderburg N., Lederman M.M., Feng Z., Drage M. G., Jadowsky J., Harding C. V., Weinberg A., Sieg S. F. Human β -defensin-3 activates professional antigen-presenting cells via Toll-like receptors 1 and 2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2007. No. 104 (47). P. 18631–18635.
- 53 Klotman M.E., Rapista A., Teleshova N., Micsenyi A., Jarvis G.A., Lu W., Porter E., Chang T.L. Neisseria gonorrhoeae-induced human defensins 5 and 6 increase HIV infectivity: role in enhanced transmission // *J. Immunol.* 2008. No. 180 (9). P. 6176–6185.
- 54 Territo M.C., Ganz T., Selsted M.E., Lehrer R. Monocyte-chemotactic activity of defensins from human neutrophils // *J. Clin. Invest.* 1989. No. 84 (6). P. 2017–2020.
- 55 Yang D., Chen Q., Chertov O., Oppenheim J.J. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells // *J. Leukoc. Biol.* 2000. No. 68 (1). P. 9–14.
- 56 Yang D., Chen Q., Chertov O.D., Bykovskaia S.N., Chen Q., Buffo M.J., Shogan J., Anderson M., Schroder J.M., Wang J.M., Howard O.M.Z., Oppenheim J.J. Beta-defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6 // *Science*. 1999. No. 286 (5439). P. 525–528.
- 57 Shi J., Aono S., Lu W., Ouellette A.J., Hu X., Ji Y., Wang L., Lenz S., van Ginkel F.W., Liles M., Dykstra C., Morrison E.E., Elson C.O. A novel role for defensins in intestinal homeostasis: regulation of IL-1 β secretion // *J. Immunol.* 2007. No. 179 (2). P. 1245–1253.
- 58 Rio M.L., Rodríguez-Barbosa J.I. CD103- and CD103+ bronchial lymph node dendritic cells are specialized in presenting and cross-presenting innocuous antigen to CD4+ and CD8+ T cells // *J. Immunol.* 2007. No. 178 (11). P. 6861–6866.
- 59 Merad M., Sathe P., Helft J., Miller J., Mortha A. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting // *Ann. Rev. Immunol.* 2013. No. 31. P. 563–604.
- 60 Horowitz M.C., Friedlaender G.E., Qian H.Y. The immune response: the efferent arm // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1996. No. 326. P. 25–34.

61. Ndhlovu Z.M., Kamya P., Mewalal N., Kjøverpris H.N., Nkosi T., Pretorius K., Laher F., Ogunshola F., Chopera D., Shekhar K., Ghebremichael M., Ismail N., Moodley A., Malik A., Leslie A., Goulder P.J., Buus S., Chakraborty A., Dong K., Ndung'u T., Walker B.D. Magnitude and kinetics of CD8+ T-cell activation during hyperacute HIV infection impact viral set point // *Immunity*. 2015. No. 43 (3). P. 591–604.
62. Radebe M., Gounder K., Mokgoro M., Ndhlovu Z.M., Mncube Z., Mkhize L., van der Stok M., Jaggernath M., Walker B.D., Ndung'u T. Broad and persistent Gag-specific CD8+ T-cell responses are associated with viral control but rarely drive viral escape during primary HIV-1 infection // *AIDS*. 2015. Vol. 29, No. 1. P. 23–33.
63. Cocchi F., DeVico A.L., Garzino-Demo A., Arya S.K., Gallo R.C., Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells // *Science*. 1995. No. 270 (5243). P. 1811–1815.
64. Thurman A.R., Kimble T., Herold B., Mesquita P.M., Fichorova R.N., Dawood H.Y., Fashemi T., Chandra N., Rabe L., Cunningham T.D., Anderson S., Schwartz J., Doncel G. Bacterial vaginosis and subclinical markers of genital tract inflammation and mucosal immunity // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2015. No. 31 (11). P. 1139–1152.
65. Anahar M.N., Byrne E.H., Doherty K.E., Bowman B.A., Yamamoto H.S., Soumillon M., Padavattan N., Ismail N., Moodley A., Sabatini M.E., Ghebremichael M.S., Nusbaum C., Huttenhower C., Virgin H.W., Ndung'u T., Dong K.L., Walker B.D., Fichorova R.N., Kwon D.S. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract // *Immunity*. 2015. No. 42 (5). P. 965–976.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 03.12.2022 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования, вклад в подготовку рукописи — А.А. Хрянин. Вклад в анализ данных и выводы, вклад в подготовку рукописи — Г. Ю. Кнорринг. Вклад в сбор данных, вклад в подготовку рукописи — В. К. Бочарова.

Сведения об авторах:

Хрянин Алексей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Новосибирск, Красный пр., д. 52; президент региональной общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов»; 630004, Новосибирск, ул. Ленина, д. 55; SPIN 4311–2475; ORCID 0000–0001–9248–8303;

Кнорринг Герман Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Москва, Делегатская ул., д. 1; SPIN 1674–4747; ORCID 0000–0003–4391–2889;

Бочарова Валентина Константиновна — врач-ординатор кафедры дерматовенерологии с клиникой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0003–4671–7288.