

Г.І. Мавров^{1,2}, Ю.В. Щербакова^{1,2}, Т.В. Осінська¹

НОВІТНІ МЕТОДИ СТРИМУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ

¹ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» (м. Харків),

²Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України



Кожен день більше 1 млн осіб заражаються на інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), які становлять значну частину захворюваності людства, а також підвищують ризик придбання вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). Існуючі стратегії профілактики та запобігання ІПСШ, включаючи зміну поведінки, розповсюдження презервативів і своєчасну терапію, не привели до їх суттєвого скорочення, що вказує на необхідність пошуку нових стратегій.

Мета цього огляду – узагальнити нові біомедичні підходи до профілактики ІПСШ, включаючи багатоцільові технології, а також виявити наукові та організаційні перешкоди, які необхідно подолати.

Матеріали і методи. За період 1990-2018 рр. аналізувалися результати власних досліджень, статті, знайдені в базі даних PubMed, глобальні звіти UNAIDS (ЮНЕЙДС) – агентства об'єднаних націй з боротьби зі СНІДом, звіти окремих країн, матеріали Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).

Результати. Проведено систематичний аналіз клінічних досліджень жіночих презервативів, місцевих

мікробіцидів на основі гелю, вагінальних кілець, таблеток, плівок та нановолокон. Проаналізовано стан хімічної профілактики генітального герпесу, трихомонозу. Наведено принципи багатоцільової технології профілактики (БТП) та перспективи досліджень.

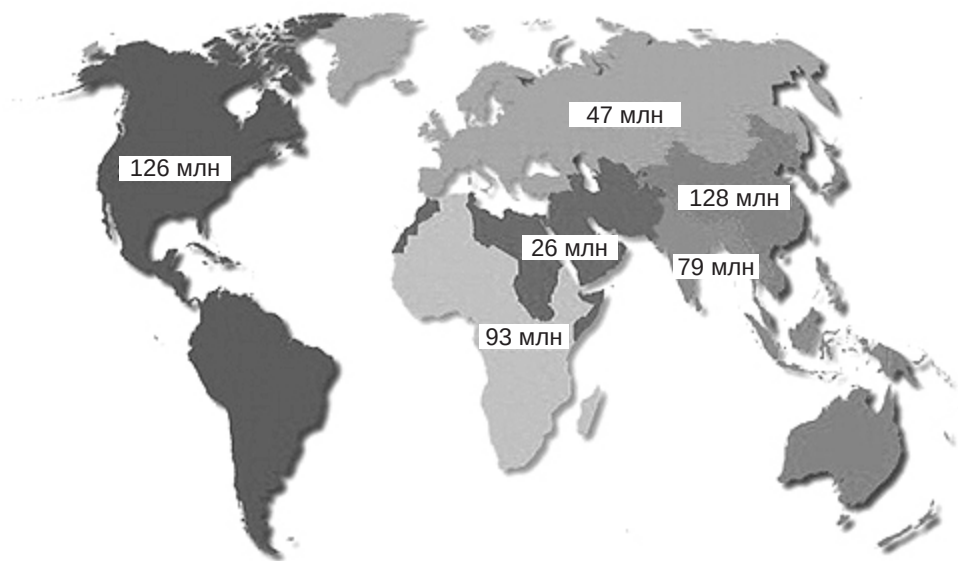
Висновок. ВІЛ та інші ІПСШ є частиною глобальної кризи охорони здоров'я. В даний час розробляються нові БТП для захисту від ВІЛ й ІПСШ з урахуванням механізмів зараження та культурних і соціальних чинників.

Ключові слова: вірус імунодефіциту людини, інфекції, що передаються статевим шляхом, профілактика, біомедичні технології.

Глобальна поширеність ІПСШ є значним тягарем для громадської охорони здоров'я. Більш того, за даними ВООЗ, захворюваність на бактерійні ІПСШ перебуває на підйомі (мал. 1) [1]. У країнах Африки на південь від Сахари і Південно-Східної Азії число ІПСШ, спричинених вірусом простого герпесу-2 (ВПГ-2) і вірусу папіломи людини (ВПЛ), продовжує зростати на фоні проблем здоров'я матері й дитини, а також епідемії ВІЛ-інфекції [2]. Найбільш вражаючі факти – більше 1 млн людей набувають ІПСШ кожен день; 530 млн інфікованих ВПГ-2 з рівнем захворюваності 20 млн випадків на рік; 290 млн жінок, інфікованих ВПЛ; 500 млн людей хворіють на виліковні ІПСШ щороку.

Що стосується ВІЛ-інфекції, то з моменту початку епідемії і до теперішнього часу в світі інфікувалися ВІЛ більше 80 млн людей і не менше 37 млн осіб померли від захворювань, пов'язаних з ВІЛ. Станом на 01.01.2018 р. загальна кількість людей, що живуть з ВІЛ (ЛЖВ), 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 [3].

ВІЛ-інфекція та інші ІПСШ – актуальна проблема також й в Україні. Характерно, що сексуально трансмі-



Мал. 1. Показана сумарна захворюваність (абсолютна кількість нових випадків за 1 рік) чотирьох ІПСШ – трихомонозу, сифілісу, гонореї і хламідіозу – в шести регіонах світу (згідно з розподілом ВООЗ) [1]. Дані є оціночними, оскільки в більшості країн не проводяться спостереження, немає реєстрації випадків цих захворювань, а також не існує досліджень їх поширеності серед окремих груп населення.

сивні інфекції повторюють тенденції поширення інших інфекційних хвороб в Україні [4]. У 2017 р. було зареєстровано 95 363 нових випадків ІПСШ (223,9 на 100 тис. населення), усіх форм сифілісу – 2 768 (6,5 на 100 000 населення). Трихомонадна інвазія є найбільш розповсюдженою – зареєстровано 45 414 нових випадків. Серед поширених інфекцій також хламідіоз і мікоплазмоз. Захворюваність на хламідіоз в Україні становить 43,6 на 100 тис. (18 571 випадок); уrogenітальний мікоплазмоз – 25 704 (60,4 на 100 тис.) [5]. Станом на 01.01.2018 р. на обліку в закладах охорони здоров'я перебував 141 371 ВІЛ-позитивний громадянин України (333,3 на 100 тис. населення), у тому числі 43 816 хворих на СНІД (103,3 на 100 тис.). Кількість ВІЛ-позитивних людей, які прибули з населених пунктів, на території яких органи державної влади тимчасово не здійснюють свої повноваження, та перебувають на обліку в інших регіонах України, становить 1 473 осіб. Впродовж 2017 р. в країні під нагляд вперше взято 18 193 ВІЛ-інфікованих осіб (42,4 на 100 тис.). А от згідно з оціночними даними, на початок 2018 р. в Україні мешкало 244 000 ЛЖВ усіх вікових категорій. Рівень поширеності ВІЛ у віковій групі 15-49 років склав майже 1 % [3].

Деякі ІПСШ можуть збільшити ризик придбання або передачі ВІЛ-інфекції, а також негативно вплинути на перебіг самої хвороби. Поєднання ВІЛ-інфекції з ІПСШ (герпес, хламідіоз, кандидоз, сифіліс) сприяє розладам імунної системи хворих. Відсутність санації сифілісу

призводить до негативних змін показників імунітету. Після успішного лікування сифілісу компенсація імунітету проявляється збільшенням в 1,6 разу рівня CD4⁺ та зниженням вірусного навантаження. Також показано, що лікування цервіциту й вагініту у ВІЛ-інфікованих жінок з бактерійними ІПСШ дозволяє само по собі суттєво знизити виділення ВПЛ у довкілля [6, 7].

Незважаючи на схожий шлях передачі, ІПСШ є різно-рідною групою інфекцій з досить різними збудниками в плані їх біологічних властивостей. Вони можуть бути розділені на вірусні інфекції (ВІЛ, ВПГ, ВПЛ, гепатити В і С), бактерійні інфекції (гонококова, хламідійна або сифіліс), інвазії, спричинені представниками *Protista* (трихомоноз, лямбліоз), а також грибами (кандидоз). Запобігання кожній інфекції може сильно відрізнятись залежно від виду патогена, який спричинив ІПСШ [8]. Комбінація профілактичних заходів може варіювати залежно від поширеності інфекцій в даних географічних зонах.

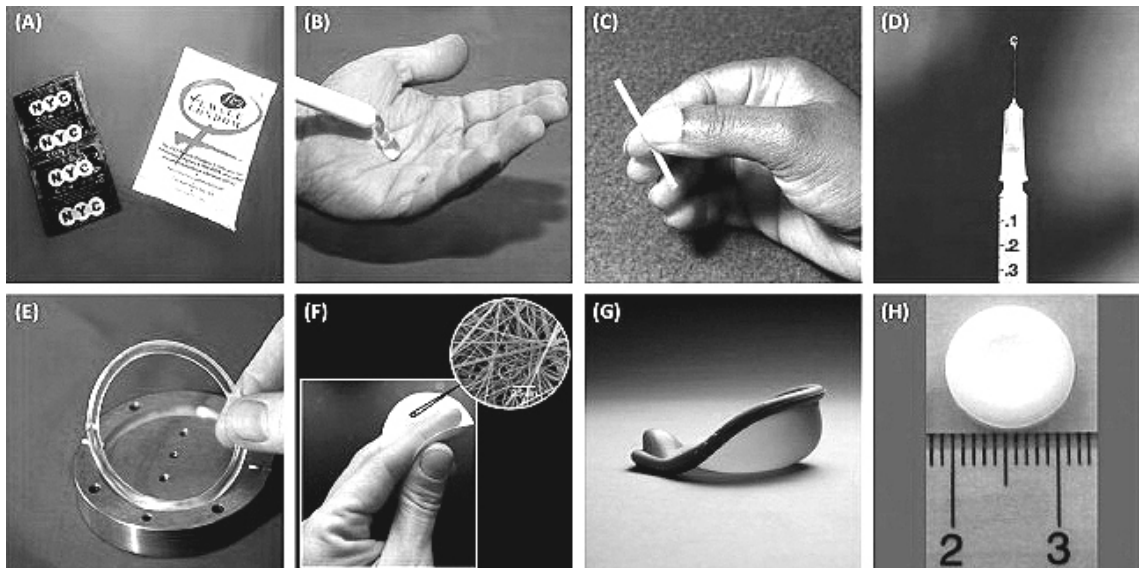
Мета роботи – розглянути ВІЛ та деякі з ІПСШ щодо засобів запобігання їм. Таким засобом можуть слугувати багатоцільові технології профілактики (БТП) – універсальні інструменти, що розробляються для захисту від ВІЛ-інфекції, ІПСШ, а також небажаної вагітності. Такі важливі проблеми як профілактичні вакцини, лікування для запобігання зараженню (до або після контакту), а також обрізання чоловіків у статті не розглядаються. Вони, очевидно, заслуговують окремого огляду.

За період 1990-2018 рр. аналізувалися результати власних досліджень, статті, знайдені в базі даних PubMed, глобальні звіти UNAIDS (ЮНЕЙДС) – агентства об'єднаних націй з боротьби зі СНІДом, статистичні звіти окремих країн (зокрема України), матеріали Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), презентації і/або тези тематичних конференцій, результати виконання національних програм з ВІЛ та інших ІПСШ.

Мікробіциди на основі гелю

Анатомо-фізіологічні чинники, обмежені навички безпечного сексу та домінування чоловіків ставлять жінок у стан підвищеного ризику інфікування ВІЛ. Тому потрібні заходи запобігання, які могли б використовуватися самою жінкою – тобто мікробіциди. Мікробіциди – продукти, що вводяться у піхву або пряму кишку для

захисту від ВІЛ та інших ІПСШ до або після сексу. Мікробіциди, які включають антиретровірусні (АРВ) препарати особливо перспективні для запобігання ВІЛ-інфекції. Вагінальні мікробіциди в даний час розробляються в багатьох формах, у тому числі гелів, плівок і кілець, які вивільняють активний інгредієнт поступово з плином часу. Також ведеться розробка ректальних мікробіцидів для використання як чоловіками, так і жінками, які практикують анальний секс (мал. 2). За деякими оцінками, ризик зараження ІПСШ і ВІЛ при незахищеному анальному сексі в 20 разів більший, ніж при незахищеному вагінальному сексі. Як мастило ректальний бактерицидний (віруліцидний) засіб також може посилити сексуальне задоволення, допомагаючи мотивувати його послідовне використання.



Мал. 2. Багатофункціональні технології профілактики статевого зараження ВІЛ та пристрої для їх введення [9]. (А) Чоловічий і жіночий презерватив; (В) вагінальні/ректальні гелі; (С) імпланти; (D) ін'єкція; (Е) інтравагінальне кільце; (F) нановолокна; (G) SILCS (силиконовий бар'єр – протизаплідна діафрагма); (H) вагінальні таблетки.

Дослідження в розробці мікробіцидних засобів триває, і кілька кандидатів проходять клінічні випробування для оцінки їх впливу на профілактику ВІЛ-інфекції. Однак більшість раніше запропонованих мікробіцидів показала дуже скромні результати при захисті від ВІЛ. Клінічне випробування мікробіцидів у рамках мережі VOICE стосувалося необхідної щоденної дози тенофовіру (ТНФ) у формі гелю, перорального тенофовіру і пероральної комбінації тенофовіру та емтрицитабіну (трувада®) у жінок в Південно-Африканській Республіці, Уганді й Танзанії (*Vaginal and Oral Interventions to Control the Epidemic – VOICE trial*). Однак дослідження не виявило істотного ВІЛ-захисного ефекту в будь-якій з груп [10].

Випробування інших мікробіцидів (*BufferGel* та 0,5 % PRO 2000) для профілактики ІПСШ також принесло розчарування [11].

Останнім часом дослідження в галузі бактерицидних засобів для профілактики передачі ВІЛ-інфекції через слизові оболонки були зосереджені на використанні антиретровірусних агентів у різних формах. У двох дослідженнях в Південно-Африканській Республіці (*Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa – CAPRISA 004 trial*) було показано, що тенофовір – антиретровірусний нуклеотидний аналог – є безпечним і володіє ВІЛ-захисним ефектом до 39 % (54 % у жінок з високим рівнем дотримання протоколу випробувань), а

також має захисний ефект 51 % від вірусу простого герпесу типу 2 (ВПГ-2) [12]. Зараз тенофовір розглядається як ідеальний препарат для виготовлення мікробіцидів. Результати випробувань CAPRISA 004 показують, що тенофовір-гель потенційно може заповнити прогалину в профілактиці ВІЛ, особливо для жінок, які не можуть вести перемовини про безпечний секс із партнером. Дослідження, проведені на приматах, показали, що антиретровірусні гелі забезпечують захист також ректальної слизової оболонки. Результати клінічних випробувань II фази (MTN 017) тенофовір-гелю зі зниженим вмістом гліцерину виявились успішними. Цей гель є зміненою версією вагінального гелю на фоні перорального прийому препарату «Трувада». Дослідження MTN-017 виявило, що не було істотних відмінностей порівняно з пероральною формою трувади [13]. Результати MTN-017 підтримують необхідність подальших досліджень з використання відновленого 1 % гелю ТНФ як ректального мікробіциду для профілактики ВІЛ серед чоловіків, які мають статеві контакти з чоловіками (ЧЧ) і трансгендерних жінок (ТГЖ). Подвійне сліпе рандомізоване дослідження MTN-035 у фазі 2А дапівіріну 0,05 % гель, що застосовується ректально у ВІЛ-1 серонегативних дорослих зараз перебуває у стадії розробки.

Вагінальні кільця, таблетки, плівки і нановолокна

Вагінальні кільця – це особливі пристосування, які закріплюються на або біля шийки матки і забезпечують контрольоване вивільнення лікарського засобу. Кільця покриті нунуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази дапівірином і змінюються щомісяця. В недавньому опублікованому дослідженні *ASPIRE – A Study to Prevent Infection with a Ring for Extended Use* показало, що у жінок, які використовували кільце, ймовірність зараження ВІЛ була на 37 % менша [14]. Інше подібне випробування (т. з. дослідження кільця – *The Ring Study*) виявило, що кільце було ефективним на 31 % [13].

Ряд носіїв бактерицидних продуктів перебувають у різних стадіях розробки; деякі з цих форм мікробіцидів включають плівки, нановолокна і піхові таблетки, які мають більш ефективні системи введення лікарських засобів порівняно з вагінальними гелями [15]. Вагінальні таблетки легко виготовляти й застосовувати. Вагінальні плівки також використовуються перед статевим актом. Вони продемонстрували можливість доставки різноманітних агентів з різними фізико-хімічними властивостями. Полімерні плівки забезпечують швидке вивільнення лікарського засобу і біоадгезивні властивості, які можуть збільшити час утримування в тканинах-мішенях. Плівки були досліджені як лікарська форма для нанесення на слизову оболонку для трансдермальної доставки лікар-

ських засобів. Використання наночастинок для інкапсулювання антиретровірусних субстанцій також досліджується як можлива система доставки мікробіцидів. Наночастки, сформовані з полімеру, що розчиняється в біологічних середовищах, а саме, полімолочної-когліколевій кислоті (*lactic-co-glycolic acid – PLGA*), виявились досить ефективними при використанні як системи доставки лікарського засобу [15, 16].

Дослідження на тваринах вагінальних таблеток, що швидко розпадаються та містять ТНФ окремо або в поєднанні з емтрицитабіном, продемонстрували сприятливу тканинну концентрацію в рідині піхви обох препаратів [17]. В даний час перші фази плацебо контрольованих випробувань безпеки цих вагінальних таблеток у ВІЛ-негативних жінок тривають. В іншому дослідженні порівнювали безпеку лікарського засобу, його поглинання і розподіл у тканинах, а саме – дапівіріну в формі вагінальних плівок і вагінальних гелів. Попередні результати дослідження (FAME 02) показують, що плазмові рівні дапівіріну можна було порівняти з використанням плівок і гелю, припускаючи, що обидва продукти можуть доставити препарати з однаковою ефективністю [17]. Триває також випробування в I фазі, (FAME 04) на основі целюлозної плівки, що містить тенофовір, а також на основі нановолокон, отриманих методом «електропрядіння», що містять агенти, включаючи тенофовір, грифісзин або карагенан з активністю проти ВІЛ, ВПГ і ВПЛ.

Жіночі презервативи

Жіночий презерватив є важливим, ініційованим жінкою бар'єрним контрацептивом, який може захистити від ВІЛ, небажаної вагітності та інших інфекцій, що передаються статевим шляхом. Незважаючи на збільшення в усьому світі виробництва жіночих презервативів, вони залишаються прикладом невикористаної технології в царині репродуктивного здоров'я. Наявні дані свідчать про те, що невикористанню жіночих презервативів сприяють соціальні стигми і відсутність доступної інформації про цей продукт. Нове, друге покоління жіночих презервативів було розроблено з метою підвищення прийнятності та зниження вартості. Жіночі презервативи (ЖП 1) першого покоління були зроблені з поліуретану. Друге покоління жіночих презервативів (ЖП 2), як правило, виготовлене із синтетичного нітриту, що зменшує утворення складок й не утворює відволікаючі характерні звуки (тріск) при статевому акті, що було властиво для презервативів на основі поліуретану. Іноді це заважало чоловікам. ЖП 2 показали досить високу ефективність у профілактиці ВІЛ-інфекції та інших ІПСШ. Вони також доступні за нижчою ціною порівняно з ЖП 1 [18]. Було показано, що ЖП 2 є економічно ефективним методом профілактики ВІЛ та інших ІПСШ навіть

при низькій прихильності. Захисна дія жіночих презервативів для профілактики ІПСШ та вагітності аналогічна щодо чоловічих презервативів [19]. Жіночі презервативи можуть мати більший захисний ефект проти сифілісу, ВПГ і ВПЛ, оскільки вони охоплюють більшу площу жіночих статевих органів, ніж чоловічі презервативи. Поліпшені жіночі презервативи забезпечують підвищену чутливість для чоловіків порівняно з чоловічими презервативами; вони гіпоалергенні і, отже, зводять до мінімуму ризик реакції на латекс. Вони також можуть бути вставлені за години до статевого акту, тому що не залежать від ерегованого статевого члена, необхідного для «натягування» чоловічого кондому. Презерватив, як правило, добре змащений і швидко нагрівається до температури тіла. Дослідження показали, що ЖП 2 добре зарекомендували себе в короткостроковій прийнятності порівняно з ЖП 1 [19]. Деякі проблеми обмежують їх використання, включаючи вищу вартість жіночих презервативів порівняно з чоловічими, необхідність навчитися правильно їх використовувати, відволікаючі шуми, пов'язані з ранньою версією, і видимість зовнішнього кільця поза межами піхви. Однак спостереження показують збільшення застосування поновлених жіночих презервативів, що часто пов'язано з добрим соціальним маркетингом та інформованістю.

Профілактика генітального герпесу

Тенофовір (ТНФ) і його аналог – тенофовіру дизопроксилфумарат (ТДФ), перетворений з допомогою клітинних кіназ у тенофовір-дифосфат, функціонують як інгібітори зворотної транскриптази і розглядаються як ефективні засоби профілактики ВПГ-2-інфекції. Тенофовір 1 % гель знижує захворюваність ВПГ-2 на 51 % у жінок, які застосовували продукт до і після статевого акту у випробуванні CAPRISA-004 [12]. Зниження інфікування ВПГ-2 на 30 % також спостерігалось у чоловіків і жінок, які застосовували щодня тенофовір перорально як доконтактну профілактику. Слід зазначити, що ТДФ в 160 разів активніший, ніж ТНФ проти ВПГ-2, і 0,3 % ТДФ гель забезпечує значно більший захист, ніж 1 % гель ТНФ проти вагінального ВПГ-2 у мишей [20]. Більша активність ТДФ порівняно з ТНФ, ймовірно, відображає підвищене клітинне поглинання першого. Уретанове інтравагінальне кільце, що містить або тенофовір, або ацикловір досліджується на предмет того, чи здатне воно розподілити достатню кількість лікарського засобу в шкіру зовнішніх геніталій для захисту від інфікування ВПГ.

Грифісзин (*Griffithsin*) – гомодимерний лектин, отриманий з червоних водоростей (*Griffithsia sp.*), має потужну анти-HIV активність *in vitro*. Він зв'язується з gp120 (глюкопротеїдом оболонки ВІЛ, який опосередковує ві-

русну взаємодію з клітинними рецепторами) через кластери гліколізування, що багаті на маннозу [21]. Останнім часом було показано, що грифісзин має помірну противірусну активність до ВПГ, але виявився дуже потужним інгібітором при додаванні до культури інфікованих клітин щодо поширення інфекції від клітини до клітини [22]. Ці результати *in vitro* були підтверджені на мишачій моделі, що показало істотний захист проти генітального герпесу, коли геніталії обробляли 0,1 % грифісзин-гелем. Важливо відзначити, що препарат зберігав свою противірусну активність, коли вірус був доданий до сім'яної плазми самців миші. Ці дані суттєво відрізняються від результатів, отриманих при експериментах з поліаніонними препаратами, такими як PRO 2000 і сульфат целюлози, які втрачали активність після контакту ВПГ з еякулятом самців, що свідчить про конкуренцію між сім'яними білками і лікарським засобом за глюкопротеїди оболонки ВПГ [23]. На відміну від цього, гель MZC або MZCL IVR, що поєднує в собі карагенан (*carrageenan*) і цинк у доповнення до MIV-150 (анти-ВІЛ, нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази), показав сильну і міцну синергічну активність проти ВПГ-2. Така технологія зберігає антивірусну активність і тоді, коли вірус додається до сім'яної плазми [24].

Інший кандидат серед мікробіцидів – полі-[1,4-фенілен- (1-карбоксо) метилен] (ППКМ), що націлений на вірусну оболонку, в даний час оцінюється у зв'язку з його анти-ВПГ і контрацептивною активністю. Препарат показав дуже обнадійливі попередні результати [9]. Таким чином, як грифісзин, так і ППКМ є кандидатами для комбінації з ТНФ/ТДФ або дапівірином. Ці комбінації будуть орієнтовані проти ВІЛ, діючи на два різні механізми реплікації вірусу (проникнення в клітину і зворотна транскрипція). Крім того, вони забезпечують активність проти ВПГ (грифісзин і ППКМ), а також контрацепцію (ППКМ). Однак до теперішнього часу ці анти-ВПГ-препарати були тільки у вигляді гелів. З виготовленням форми у вигляді вагінального кільця поки що є проблеми. Крім того, лікарська форма грифісзину з карагенаном (піхвове кільце, або нановолокна) вивчається не тільки проти ВІЛ і ВПГ, але й проти ВПЛ. Поєднання ацикловіру з інгібіторами зворотної транскриптази також є багатообіцяючим. Для цього може бути використана форма у вигляді інтравагінального кільця. Багатоцільові технології профілактики, що блокуватимуть ВПГ поряд з ВІЛ, забезпечать прямий і непрямий способи профілактики ВІЛ-інфекції, що може мати істотний вплив на епідемію ВІЛ-інфекції.

Інвазія *Trichomonas vaginalis*

За відсутності вакцини розробляються профілактичні технології для запобігання невіразковим ІПСШ,

включаючи трихомоноз. Це, наприклад, НРТН 035, який при випробуваннях фази II/III показав безпеку, але недостатню ефективність. Також досліджувалися вагінальні мікробіциди, такі як BufferGel і 0,5 % PRO 2000, для профілактики інфікування *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*. На жаль, жоден з кандидатів цих бактерицидних субстанцій не мав достатнього захисного ефекту проти трихомонозу, хламідіозу або гонореї [11]. Відсутність підходящих тварин-моделей для вивчення патогенезу трихомонадної інвазії ускладнювала проведення стандартних досліджень з метою випробування мікробіцидів. У той час як досить багато видів тварин були оцінені як потенційні моделі, миші є найчастіше використовуваним видом. Модифікована мишача модель досить широко застосовується в експериментах з розробки БТП. Ця модель використовує молодих мишенят, яким спочатку було уведено естрадіол, щоб сприяти інфікуванню *T. vaginalis*, попередньо колонізує піхву разом з лактобацилами перед зараженням на фоні місцевих мікробіцидів. Однак мишача модель показала обмежену придатність у прогнозуванні клінічної ефективності [25]. Недавно відомий лабораторний примат – скручена макака – була оцінена як модель для трихомонадної інвазії. Ці макаки природно сприйнятливі до людських штамів *T. vaginalis*, колонізують лактобацили в піхві, мають вагінальний рівень рН 5,5-8,0. Трихомоноз у них продовжується на термін до 5 тижнів без будь-якої попередньої обробки, необхідної для запуску, підвищення або підтримання інфекції. Скручені макаки також реагують на лікування метронідазолом і мають типові ознаки патогенезу трихомонозу, що було підтверджено кольпоскопічно [26]. Все це робить зазначену модель перспективним кроком вперед для тестування засобів профілактики *T. vaginalis*. Однак дослідження з метою боротьби з поширенням трихомонадної інвазії, яке найбільш поширене у світі серед невірусних ІПСШ, продовжують відставати. Застосування нових знань і нових підходів, переважно в контексті багатоцільових технологій профілактики, може надати можливості для ефективного зниження поширення *T. vaginalis*.

Цільові профілактичні технології для різних ІПСШ та небажаної вагітності

БТП розроблялись як ініційовані продукти перш за все для жінок (хоча деякі препарати можуть бути використані чоловіками). Вони одночасно знижують ризик статевого зараження і/або передачі ВІЛ-інфекції, а також інших бактерійних, вірусних і протозойних ІПСШ. Реалізація та масштаби біомедичних профілактичних технологій у зв'язку з ВІЛ пов'язана зі збільшенням числа статевих партнерів і зниженням використання презер-

вативів. Це призводить до зростання ІПСШ в певних популяціях. Тому заходи контролю не повинні покладатися тільки на використання презервативів. БТП потенційно може заповнити незадоволені потреби в галузі охорони сексуального і репродуктивного здоров'я. Крім того, переконливі економічні та практичні аргументи на користь використання багатьох технологій включають ефективність з точки зору витрат, доступності й зручності. При цьому збільшення попиту на один вид продукції може викликати розповсюдження іншого (наприклад, мотиви контрацепції можуть залучити жінок до використання продуктів, які також націлені на ВІЛ та інші ІПСШ).

Є думка, що БТП варто впроваджувати, але немає ніяких об'єктивних і кількісних даних про оптимальні показання і пристрої доставки мікробіцидних субстанцій. Крім того, показання і рекомендації можуть відрізнятися в різних регіонах світу на основі особливостей місцевих форм інфекцій і рекомендованих контрацептивів. Використання окремих БТП може бути пов'язане з певними соціальними та поведінковими аспектами [27]. На підставі даних багатьох обстежень була зібрана ініціатива з багатоцільових технологій профілактики.

Оскільки розвиток БТП еволюціонував від ВІЛ-орієнтованих продуктів, більшість розробників спочатку зосереджувала увагу на відомих активних фармацевтичних інгредієнтах, а також пристроях для їх доставки. Працювали з тими, де є більше досвіду або для яких є значний обсяг літератури – наприклад, левоноргестрел (*Levonorgestrel*) як контрацептив. Важливо відзначити, що розвиток БТП повинен підкріплюватися тестуванням у суворих клінічних випробуваннях, призначених для виявлення кращих кандидатів. Галузь БТП в даний час значною мірою залежить від позиції органів охорони здоров'я і громадських неурядових організацій. Межі фінансування наголошують на необхідності розробки випробувань за доступною ціною. Проте клінічні дослідження фази I і II повинні інформувати не тільки про безпеку профілактичних заходів, але й про потенційну ефективність (посткоїтальні дослідження з використанням групи високого ризику). Крім того, було б корисно працювати спільно, щоб обмінюватися результатами, уникнути дублювання, створити біомедичні технології високої якості, засновані на наукових принципах [28]. У цій галузі є багато невирішених питань, що стримують розвиток БТП, але переваги безпечної та ефективної профілактики здолають всі перешкоди [29, 30].

Висновок

ВІЛ та інші ІПСШ все ще є частиною глобальної кризи охорони здоров'я. Боротьба з ними не може досягти успіху тільки за допомогою лікування. Зосередження уваги на одних поведінкових втручаннях також

виявилося неефективним. Є потреба в контрольованих жінками засобах первинної особистої профілактики – вагінальних і ректальних бактерицидних субстанцій (мікробіцидах). Біологічні технології дають сподівання

на ефективнішу профілактику ВІЛ-інфекції та інших ІПСШ. Зараз розробляються нові багатоцільові технології профілактики з урахуванням патогенезу ІПСШ та різних культурних і соціальних чинників.

Література

1. Global Incidence and Prevalence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections [Text] / World Health Organization, Geneva. – 2012. – 20 p.
2. World Health Organization, [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/maternal-mortality-2013/en]
3. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень / І. Кузін, В. Марциновська, С. Грабовий [та ін.]. – К. : Центр громадського здоров'я МОЗ України, 2018. – № 49. – 121 с.
4. Андрейчин М.А. Небезпечна динаміка інфекційної захворюваності в Україні // Інфекційні хвороби. – 2017. – № 2 (88). – С. 4-8. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.2.7993>
5. Показники лікувально-профілактичної допомоги хворим шкірними і венеричними захворюваннями в Україні. – К. : Центр медичної статистики МОЗ України, 2018. – 112 с.
6. Щербаківа Ю.В. Попередження поширення ВІЛ-інфікування шляхом застосування системи лікувально-профілактичних заходів щодо боротьби з інфекціями, які передаються статевим шляхом. – Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби. – Державна установа «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків, 2016.
7. Мавров Г.І. Механізми передачі вірусу імунодефіциту людини статевим шляхом – концепції запобігання [Текст] / Г.І. Мавров, Ю.В. Щербаківа, Л.В. Іващенко // Дерматологія та венерологія. – 2016. – № 3(73). – С. 29-51.
8. Перинатальна інвазія *Trichomonas vaginalis*, як проблема репродуктивної медицини [Текст] / Г.М. Бондаренко, Г.І. Мавров, Т.В. Осінська, [та ін.] // Журнал Національної Академії медичних наук України. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 368-376.
9. Multipurpose prevention technologies: the future of HIV and STI protection [Text] / J. A. Fernandez-Romero, C. Deal, B. C. Herold, J. Schiller // Trends in Microbiology. – 2015. – Vol. 23. – N 7. – P. 429–436.
10. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women [Text] / J. M. Marrazzo, G. Ramjee, B. A. Richardson, [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 372. – N 6. – P. 509–518.
11. HPTN 035 phase II/IIb randomised safety and effectiveness study of the vaginal microbicides BufferGel and 0.5 % PRO 2000 for the prevention of sexually transmitted infections in women [Text] / M. B. Guffey, B. Richardson, M. Husnik [et al.] // Sexually Transmitted Infections. – 2014. – Vol. 90. – N 5. – P. 363–369.
12. Safety of tenofovir gel, a vaginal microbicide, in South African women: results of the CAPRISA 004 Trial [Text] / D. C. Sokal, Q. A. Karim, S. Sibeko [et al.] // Antiviral Therapy. – 2013. – Vol. 18. – N 3. – P. 301–310.
13. Lama J. MTN-017: rectal phase 2 extended safety and acceptability study of 1 % tenofovir gel [Text] / J. Lama, B. A. Richardson, A. Carballo-Diéguez // Proceedings of the CROI Conference Expanding

- the Toolbox for Prevention; February 2016; Seattle, Wash, USA. – Available at: <http://www.croiconference.org/sessions/mtn-017-rectal-phase-2-extended-safety-and-acceptability-study-1-tenofovir-gel..>
14. Use of a vaginal ring containing dapivirine for HIV-1 prevention in women [Text] / J. M. Baeten, T. Palanee-Phillips, E. R. Brown [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2016. – doi: 10.1056/nejmoa1506110.
15. Advances in development, scale-up and manufacturing of microbicide gels, films, and tablets [Text] / S. Garg, D. Goldman, M. Krumme [et al.] // Antiviral Research. – 2010. – Vol. 88 (Supl.). – P. s19–s29.
16. Targeted delivery of PSC-RANTES for HIV-1 prevention using biodegradable nanoparticles [Text] / A. S. Ham, M. R. Cost, A. B. Sassi [et al.] // Pharmaceutical Research. – 2009. – Vol. 26. – N 3. – P. 502–511.
17. Preformulation and development of a once-daily sustained-release tenofovir vaginal tablet containing a single excipient / C. McConville, D. R. Friend, M. R. Clark, K. Malcolm // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2013. – Vol. 102. – N 6. – P. 1859–1868.
18. Performance and safety of the second-generation female condom (FC2) versus the Woman's, the VA worn-of-women, and the Cupid female condoms: a randomised controlled non-inferiority crossover trial [Text] / M. E. Beksinska, G. Piaggio, J. A. Smit [et al.] // The Lancet Global Health. – 2013. – Vol. 1. – N 3. – P. 146–152.
19. Gallo M. F. A review of the effectiveness and acceptability of the female condom for dual protection [Text] / M. F. Gallo, M. Kilbourne-Brook, P. S. Coffey // Sexual Health. – 2012. – Vol. 9. – N 1. – P. 18–26.
20. Vaginally delivered tenofovir disoproxil fumarate provides greater protection than tenofovir against genital herpes in a murine model of efficacy and safety [Text] / B. Nixon, T. Jandl, R. S. Teller [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – Vol. 58. – N 2. – P. 1153–1160.
21. Scale-able manufacture of HIV-1 entry inhibitor griffithsin and validation of its safety and efficacy as a topical microbicide component [Text] / B. R. O'Keefe, F. Vojdani, V. Buffa [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2009. – Vol. 106. – N 15. – P. 6099–6104.
22. Griffithsin protects mice from genital herpes by preventing cell-to-cell spread [Text] / B. Nixon, M. Stefanidou, P. M. Mesquita [et al.] // J. Virol. – 2013. – Vol. 87. – N 11. – P. 6257–6269.
23. Bridging the gap between preclinical and clinical microbicide trials: blind evaluation of candidate gels in murine models of efficacy and safety [Text] / T. J. Segarra, E. Fakioglu, N. Cheshenko [et al.] // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6. – N 11. – e27675.
24. A potent combination microbicide that targets SHIV-RT, HSV-2 and HPV [Text] / L. Kizima, A. Rodríguez, J. Kenney [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9. – N 4. – e94547.
25. Preclinical assessments of vaginal microbicide candidate safety and efficacy [Text] / J. A. Fernandez-Romero, N. Teleshova, T. M. Zydowsky, M. Robbiani // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2014. – Published online. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2014.12.005>).

26. Development of a nonhuman primate model for *Trichomonas vaginalis* infection [Text] / D. L. Patton, Y. T. Sweeney, K. J. Agnew [et. al.] // *Sex. Transm. Dis.* – 2006. – Vol. 33. – N 12. – P. 743–746.
27. Brady M. Aligning product development and user perspectives: social-behavioural dimensions of multipurpose prevention technologies [Text] / M. Brady, E. Tolley // *BJOG.* – 2014. – Vol. 121, Suppl. 5. – P. 70–78.
28. Ensuring successful development and introduction of multipurpose prevention technologies through an innovative

partnership approach [Text] / B. Young Holt, J. Romano, J. Manning [et. al.] // *BJOG.* – 2014. – Vol. 121, Suppl. 5. – P. 3–8.

29. Challenges and opportunities in funding the development and introduction of multipurpose prevention technologies [Text] / J. Manning, G. Brown, K. Vogelsong [et. al.] // *BJOG.* – 2014. – Vol. 121, Suppl. 5. – P. 12–14.

30. Mpondo B. C. New biomedical technologies and strategies for prevention of HIV and other sexually transmitted infections [Text] / B. C. Mpondo // *Journal of Sexually Transmitted Diseases.* – 2016. – Article ID 7684768, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7684768>.

References

1. *World Health Organization* (2012). Global Incidence and Prevalence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections, Geneva, 20.
2. *World Health Organization* (2013). Retrieved from: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/maternal-mortality-2013/en>.
3. Kuzin, I., Martsynovska, V., Hrabovyi, S., Riabokon, S., Antoniuk, S. Ivanchuk, I., ... , Honcharenko, S. (2018). *VIL-infektsiia v Ukraini. Informatsiyni biuleten [HIV infection in Ukraine. Newsletter]*. Kyiv: Tsentr hromadskoho zdorovia MOZ Ukrainy [in Ukrainian].
4. Andreychyn, M. (2017). Nebezpechna dynamika infektsiinoi zakhvoriuvanosti v Ukraini [Dangerous dynamics of infectious diseases in Ukraine]. *Infektsiini khvorooby – Infectious Diseases*, 2 (88), 4-8 [in Ukrainian].
5. (2018). *Pokaznyky likuvalno-profilaktychnoi dopomohy khvorym shkimnymy i venerychnymy zakhvoriuvanniamy v Ukraini [Indicators of medical and preventive care for patients with skin and venereal diseases in Ukraine]*. Kyiv: Center of Medical Statistics of Ministry of Health of Ukraine [in Ukrainian].
6. Shcherbakova, Iu.V. (2016). Poperedzhennia poshyrennia VIL-infikovannia shliakhom zastosuvannia systemy likuvakno-profilaktychnykh zakhodiv shchodo borotby z infektsiiami, yaki peredaiutsia statevym shliakhom [Prevention of the spread of HIV infection through the use of a system of treatment and prevention measures for the control of sexually transmitted infections]. *Doctor's thesis*. State Institution Institute of Dermatology and Venereology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv [in Ukrainian].
7. Mavrov, H.I., Shcherbakova, Yu.V., & Ivashchenko, L.V. (2012). Mekhanizmy peredachi virusu imonodefitytu liudyny statevym shliakhom – kontseptsii zapobihannia [Transmission mechanisms of human immunodeficiency virus by sex – prevention concept]. *Dermatohiia ta venerolohiia – Dermatology and Venereology*, 1 (55), 19-36 [in Ukrainian].
8. Bondarenko, H.M., Mavrov, H.I., Osinska, T.V., Unuchko, S.V., Hubenko, T.V., Shcherbakova, Yu.V., & Sobol, N.V. (2016). Perynatalna invaziia *Trichomonas vaginalis*, yak problema reproduktyvnoi medytsyny [Perinatal invasion *Trichomonas vaginalis*, a problem of reproductive medicine]. *Zhurnal Natsionalnoi Akademii medychnykh nauk Ukrainy – Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*, 22 (4), 368-376 [in Ukrainian].
9. Fernandez-Romero, J.A., Deal, C., Herold, B.C., Schiller, J. (2015). Multipurpose prevention technologies: the future of HIV and STI protection. *Trends in Microbiology*, 23 (7), 429-436.
10. Marrazzo, J.M., Ramjee, G., Richardson, B.A., Gomez, K., Mgodli, N., Nair, G., ... Dai, J. (2015). Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *The New England Journal of Medicine*, 372 (6), 509-518.
11. Guffey, M.B., Richardson, B., Husnik, M., Makanani, B., Chilongozi, D., Yu E., ... , Karim, S.A. (2014). HPTN 035 phase II/IIb randomised safety and effectiveness study of the vaginal microbicides BufferGel and 0.5 % PRO 2000 for the prevention of sexually transmitted infections in women. *Sexually Transmitted Infections*, 90, 5, 363-369.
12. Sokal, D.C., Karim, Q.A., Sibeko, S., Yende-Zuma, N., Mansoor L.E., Baxter, C., ... , Karim, S.S. (2013). Safety of tenofovir gel, a vaginal microbicide, in South African women: results of the CAPRISA 004 Trial. *Antiviral Therapy*, 18 (3), 301-310.
13. Lama, J., Richardson, B.A., & Carballo-Diéguez, A. (2016). MTN-017: rectal phase 2 extended safety and acceptability study of 1 % tenofovir gel. *Proceedings of the CROI Conference Expanding the Toolbox for Prevention; February 2016; Seattle, Wash, USA*. Retrieved from :<http://www.croiconference.org/sessions/mtn-017-rectal-phase-2-extended-safety-and-acceptability-study-1-tenofovir-gel>.
14. Baeten, J.M., Palanee-Phillips, T., Brown, E.R., Yende-Zuma, N., Mansoor, L.E., Baxter, C., ... Karim, S.S. (2016). Use of a vaginal ring containing dapivirine for HIV-1 prevention in women. *The New England Journal of Medicine*, 375 (22), 2121-2132. doi: 10.1056 /nejmoa1506110.
15. Garg, S., Goldman, D., Krumme, M., Rohan, L.C., Smoot S., & Friend, D.R. (2010). Advances in development, scale-up and manufacturing of microbicide gels, films, and tablets. *Antiviral Research*, 88 (supl.), s19–s29.
16. Ham A.S., Cost M.R., Sassi, A.B., Dezzutti, C.S., & Rohan, L.C. (2009). Targeted delivery of PSC-RANTES for HIV-1 prevention using biodegradable nanoparticles. *Pharmaceutical Research*, 26, 3, 502-511.
17. McConville, C., Friend, D.R., Clark, M.R., & Malcolm, K. (2013). Preformulation and development of a once-daily sustained-release tenofovir vaginal tablet containing a single excipient. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102 (6), 1859-1868.
18. Beksinska, M.E., Piaggio, G., Smit, J.A., Wu, J., Zhang, Y., Pienaar, J., ... Joanis, C. (2013). Performance and safety of the second-generation female condom (FC2) versus the Woman's, the VA worn-of-women, and the Cupid female condoms: a randomised controlled non-inferiority crossover trial. *The Lancet Global Health*, 1 (3), e146-e152.
19. Gallo, M.F., Kilbourne-Brook, M., Coffey, P.S. (2012). A review of the effectiveness and acceptability of the female condom for dual protection. *Sexual Health*, 9 (1), 18-26.

20. Nixon, B., Jandl, T., Teller, R.S., Taneva, E., Wang, Y., Nagaraja, U., ... Herold, B.C. (2014). Vaginally delivered tenofovir disoproxil fumarate provides greater protection than tenofovir against genital herpes in a murine model of efficacy and safety. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 58 (2), 1153-1160.

21. O'Keefe, B.R., Vojdani, F., Buffa, V., Shattock, R.J., Montefiori, D.C., Bakke, J., ... Palmer, K.E. (2009). Scaleable manufacture of HIV-1 entry inhibitor griffithsin and validation of its safety and efficacy as a topical microbicide component. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 106 (15), 6099-6104.

22. Nixon, B., Stefanidou, M., Mesquita, P.M., Fakioglu, E., Segarra, T., Rohan, L., ... Herold, B.C. (2013). Griffithsin protects mice from genital herpes by preventing cell-to-cell spread. *J. Virol.*, 87 (11), 6257-6269.

23. Segarra, T.J., Fakioglu, E., Cheshenko, N., Wilson, S.S., Mesquita, P.M., Doncel, G.F., & Herold, B.C. (2011). Bridging the gap between preclinical and clinical microbicide trials: blind evaluation of candidate gels in murine models of efficacy and safety. *PLoS ONE*, 6 (11), e27675.

24. Kizima, L., Rodríguez, A., Kenney, J., Derby, N., Mizenina, O., Menon, R., ... Fernández-Romero, J.A. (2014). A potent combination microbicide that targets SHIV-RT, HSV-2 and HPV. *PLoS ONE*, 9 (4), e94547.

25. Fernández-Romero, J.A., Teleshova, N., Zydowsky, T.M., & Robbiani, M. (2014). Preclinical assessments of vaginal microbicide candidate safety and efficacy. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, (<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2014.12.005>)

26. Patton, D.L., Sweeney, Y.T., Agnew, K.J., Balkus, J.E., Rabe, L.K., & Hillier, S.L. (2006). Development of a nonhuman primate model for *Trichomonas vaginalis* infection. *Sex. Transm. Dis.*, 33 (12), 743-746.

27. Brady, M., & Tolley, E. (2014). Aligning product development and user perspectives: social-behavioural dimensions of multipurpose prevention technologies. *BJOG*, 121 (5), 70-78.

28. Young Holt, B., Romano, J., Manning, J., Hemmerling, A., Shield, W., Vyda, L., Lusti-Narasimhan, M. (2014). Ensuring successful development and introduction of multipurpose prevention technologies through an innovative partnership approach. *BJOG*, 121 (5), 3-8.

29. Manning, J., Brown, G., Vogelsong, K., Kildebeck, M., Zwierski, S. L., & Blithe, D.L. (2014). Challenges and opportunities in funding the development and introduction of multipurpose prevention technologies. *BJOG*, 121 (5), 12-14.

30. Mpondo, B.C. (2016). New biomedical technologies and strategies for prevention of HIV and other sexually transmitted infections. *Journal of Sexually Transmitted Diseases*, Article ID 7684768, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7684768>.

NOVEL METHODS OF CONTAINMENT OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS

H.I. Mavrov^{1,2}, Yu.V. Shcherbakova^{1,2}, T.V. Osinska¹

¹Institute of Dermatology and Venereology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kharkiv),

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine

SUMMARY. Every day, more than 1 million people are infected with sexually transmitted infections (STIs), which constitute a significant part of human morbidity and increase the risk of acquiring human immunodeficiency virus (HIV). Existing strategies for controlling and preventing STIs, including behavioral interventions, condom distribution and timely treatment, did not result in a significant reduction, indicating the need for new strategies.

The aim of this review is to synthesize new biomedical approaches to STI prevention, including multi-purpose technologies, as well as to identify the scientific and organizational obstacles that need to be addressed.

For the period from 1990 to 2018, the results of their own researches, articles found in the PubMed database, UNAIDS global reports (UNAIDS), the United Nations AIDS Action Agencies, country reports, World Health Organization (WHO) materials, were analyzed.

A systematic analysis of clinical studies of female condoms, local gel-based microbicides, vaginal rings, tablets, films and nanofibers was conducted. The state of chemical prophylaxis of genital herpes, trichomonas was analyzed. The principles of multi-purpose prevention technology (MPT) and prospects of research was presented.

Conclusion. HIV and other STIs are part of global health crises. At the present time, new MPT are being developed for protection against HIV and STIs, taking into account mechanisms of infection, cultural and social factors.

Key words: human immunodeficiency virus (HIV), sexually transmitted infections (STIs), prevention, biomedical technologies.

Відомості про авторів:

Мавров Геннадій Іванович – д-р мед. наук, професор, зав. відділом вивчення впливу епідемії ВІЛ/СНІДу на проблемі ІПСШ, ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМНУ», зав. кафедри дерматовенерології і ВІЛ/СНІДу, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України; e-mail: uniidiv@gmail.com

Щербаківа Юлія Валеріївна – д-р мед. наук, вчений секретар ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМНУ», доц. кафедри дерматовенерології і ВІЛ/СНІДу, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України; e-mail: iuliiashcherbakova@gmail.com

Осінська Тетяна Володимирівна – канд. мед. наук, ст. наук. співроб. відділу вивчення впливу епідемії ВІЛ/СНІДу на проблему ІПСШ, ДУ «Інституту дерматології та венерології НАМНУ»; e-mail: tanaosinska@ukr.net

Information about authors:

Mavrov H.I. – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of the Department for the Study of the Influence of the HIV/AIDS Epidemic on the STI problem, Institute of Dermatology and Venereology of the the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Dermatovenerology and HIV/AIDS Department, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine; e-mail: uniidiv@gmail.com

Shcherbakova Yu.V. – Doctor of Medicine, Scientific Secretary of the «Institute of Dermatology and Venereology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Assoc. Professor of the Dermatovenerology and HIV/AIDS Department, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine; e-mail: iuliiashcherbakova@gmail.com

Osinska T.V. – Candidate of Medicine, Senior Research Fellow of the Department for the Study of Influence of the HIV/AIDS Epidemic on the STI problem, «Institute of Dermatology and Venereology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; e-mail: tanaosinska@ukr.net

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 11.02.2019 р.