

Біомедичні технології в стримуванні поширення ВІЛ та інших збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом (огляд літератури, частина 2)

Г. І. Мавров^{1,2}, Ю.В. Щербакова^{1,2}, М.О. Ярошенко³

¹ ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

² Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

³ Приватна клініка «Оптима-Фарм»

Резюме

Кожен день понад 1 млн осіб заражаються інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), які становлять значну частину захворюваності людства, а також підвищують ризик інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Існуючі стратегії профілактики та запобігання ІПСШ, у тому числі зміна поведінки, розповсюдження презервативів і своєчасна терапія, 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 та методи: за період 1990–2017 рр. аналізувались 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, презентації і/або тези тематичних конференцій, результати виконання національних програм з ВІЛ.

Висновки: ВІЛ та інші ІПСШ є частиною глобальної кризи охорони здоров'я. В даний час розробляються нові багатоцільові технології профілактики (БТП) для захисту від ВІЛ та ІПСШ, що діють в рамках одного продукту. БТП повинні бути ретельно випробувані, щоб застосовуватися широко, а незважаючи на різні культурні й соціальні чинники, а також потенційні складнощі і ризики.

Ключові слова: вірус імунодефіциту людини, інфекції, що передаються статевим шляхом, вірус простого герпесу-2, вірус папіломи людини, трихомоноз, багатоцільові технології профілактики.

Вступ

Глобальна поширеність ІПСШ являє собою значний тягар для громадської охорони здоров'я. Більш того, за даними ВООЗ, захворюваність на бактеріальні ІПСШ перебуває на підйомі [33, 53]. В країнах Африки на південь від Сахари і Південно-Східної Азії число вірусних ІПСШ, спричинених вірусом простого герпесу-2 (ВПГ-2) і вірусом папіломи людини (ВПЛ), продовжує зростати на фоні проблем здоров'я матері та дитини, а також епідемії ВІЛ-інфекції [2, 18, 70, 100, 101]. Найбільш вражаючі факти: понад 1 млн людей заражаються ІПСШ щодня; 530 млн інфіковані ВПГ-2 з рівнем

захворюваності 20 млн випадків на рік; 290 млн жінок інфіковані ВПЛ; 500 млн людей хворіють на виліковні ІПСШ щороку; деякі ІПСШ можуть збільшувати ризик інфікування або передачі ВІЛ-інфекції, а також негативно впливати на перебіг ВІЛ-інфекції [10, 20, 98, 102].

ІПСШ чинять суттєвий вплив на захворюваність і смертність в обмежених ресурсами країнах, що розвиваються. Вони безпосередньо впливають на якість життя, репродуктивне здоров'я та здоров'я дітей, а також збільшують ризик зараження і передачі ВІЛ-інфекції [3, 95, 98]. Як приклади, ВІЛ-інфіковані жінки і чоловіки, більш імовірно, матимуть онкогенні

типи ВПЛ і підвищений ризик неоплазії шийки матки або анальної інтраепітеліальної неоплазії [40]. У хворих з ВІЛ та ВПГ-2-серопозитивністю має місце високе вірусне навантаження в плазмі крові [56]. Поєднання ВІЛ-інфекції з ІПСШ (хламідіоз, кандидоз, сифіліс) є несприятливим фактором розладів імунної системи хворих. Відсутність санації сифілісу призводить до негативних змін показників імунітету, після лікування компенсація імунітету проявляється збільшенням в 1,6 раза рівня CD4+ та зниженням вірусного навантаження [3, 15, 18, 22, 23]. Також показано, що лікування цервіциту й вагініту у ВІЛ-інфікованих жінок з бактеріальними ІПСШ дає змогу само по собі суттєво низити виділення вірусу в навколишнє середовище [89].

Незважаючи на схожий шлях передачі, ІПСШ являють собою різнорідну групу інфекцій з досить різними збудниками щодо їх біологічних властивостей. Вони можуть бути розподілені на вірусні інфекції (ВІЛ, ВПГ, ВПЛ, гепатити В і С), бактеріальні інфекції (гонококова, хламідійна або сифіліс), інвазії, спричинені представниками *Protista* (трихомоноз, лямбліоз), а також грибами (кандидоз). Запобігання кожній інфекції може сильно відрізнитися в залежності від виду патогену, який спричинив ІПСШ [50, 51]. Комбінація профілактичних заходів може варіювати в залежності від поширеності інфекцій у даних географічних точках по всьому світу.

Мета даного огляду – розглянути деякі з ІПСШ (крім ВІЛ) щодо стратегії їх профілактики, а також потенціалу для об'єднання декількох активних агентів в один засіб для широкого захисту. Таким засобом можуть слугувати багатоцільові технології профілактики (БТП) – універсальні інструменти, що розробляються для захисту від ВІЛ-інфекції, ІПСШ, а також небажаної вагітності. В основному розробки БТП на сьогодні були зосереджені на небажаній вагітності та ВІЛ, але важливим аспектом є також забезпечення профілактики інших ІПСШ.

Матеріали та методи дослідження

За період 1990–2017 рр. аналізувались 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), презентації і/або тези тематичних конференцій, результати виконання національних програм з ВІЛ та інших ІПСШ.

Результати та їх обговорення

Профілактика генітального герпесу

ВПГ продовжує лишатися глобальною проблемою охорони здоров'я як сам по собі, так і в поєднанні з ВІЛ [7, 70, 100]. У розвинених країнах ВПГ-1 став основною причиною захворювання на генітальний герпес (54 % випадків у США), в той час як ВПГ-2 переважає у всьому світі (~ 70 % випадків на південь від

Сахари). Обидва ВПГ-серотипи є довічними, постійними інфекціями. Слід зазначити, що наявність ВПГ-2-інфекції може привести до збільшення вірогідності зараження ВІЛ-1 і його подальшого поширення [1, 2, 17, 55, 73–75]. Крім того, ВПГ-2/ВІЛ-1 спільно інфіковані особи, як правило, мають більш серйозні герпетичні ураження і збільшення виділення ВПГ-2 [86]. Ці дані в поєднанні з відсутністю затвердженого профілактичного препарату і останніми невдачами в створенні вакцин підкреслюють важливість розробки нових стратегій профілактики ВПГ як пріоритет громадської охорони здоров'я [17, 46, 73–76].

Тенофовір (ТНФ) і його аналог тенофовіру дизоксил фумарат (ТДФ), які функціонують як інгібітори зворотної транскриптази, перетворені з допомогою клітинних кіназ на тенофовір-дифосфат, розглядають як засоби профілактики ВІЛ-інфекції. Ці препарати не потребують наявності вірусних кіназ для фосфорилування і, що дивно, можуть забезпечити частковий захист і проти ВПГ. Тенофовір 1 % гель знижує захворюваність на ВПГ-2-інфекцію на 51 % у жінок, які застосовують продукт до і після статевого акту, у випробуванні CAPRISA-004 (*Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa*) доконтактної профілактики (ДКП) ВІЛ-інфекції [44]. Зниження виявлення ВПГ-2 на 30 % також спостерігали в чоловіків і жінок, що використовують щодня перорально тенофовір як засіб ДКП [37, 94]. Слід зазначити, що ТДФ в 160 раз активніший, ніж ТНФ, щодо ВПГ-2, і 0,3 % ТДФ-гель забезпечує значно більший захист, ніж 1 % гель ТНФ, проти вагінального ВПГ-2 у мишей [30, 54, 65, 99]. Більша активність ТДФ у порівнянні 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 на шкірі зовнішніх геніталій для захисту від інфікування ВПГ.

Гриффізсин (Griffithsin) – гомодимерний лектин, отриманий з червоних водоростей (*Griffithsia*), має потужну анти-НІВ-активність *in vitro*. Він зв'язується з gp120 (глікопротеїдом оболонки ВІЛ, який опосередковує вірусну взаємодію з клітинними рецепторами) через N-пов'язані багаті на манозу кластери глікозилювання [66, 81]. Останнім часом було показано, що гриффізсин має помірну противірусну активність щодо ВПГ, але виявився дуже потужним інгібітором при додаванні до культури інфікованих клітин щодо поширення інфекції від клітини до клітини [54]. Ці результати *in vitro* було підтверджено на мишачій моделі, що показало істотний захист проти генітального герпесу, коли геніталії обробляли 0,1 % гриффізсин-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 глікопротеїди оболонки HSV [83, 29, 63]. На відміну від цього, гель MZC або MZCL IVR, що поєднує в собі каррагінан (carrageenan) і цинк в додатку до MIV-150 (анти-ВІЛ, нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази), показав сильну і міцну синергічну активність проти ВПГ-2 [102, 24, 25]. Ця технологія профілактики зберігає антивірусну активність і тоді, коли вірус додається до сім'яної плазми [24, 25, 62].

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 [50, 72, 30, 54, 65]. Таким чином, як гриффізсин, так і ППКМ є кандидатами на препарати для комбінації з ТНФ/ТДФ або дапівірином. Ці комбінації будуть орієнтовані проти ВІЛ, діючи на два різних механізми реплікації вірусу (проникнення в клітину і зворотна транскрипція). Окрім того, вони забезпечують активність проти ВПГ (гриффізсин і ППКМ), а також контрацепцію (ППКМ). Однак дотепер ці анти-ВПГ-препарати були лише у вигляді гелів; з виготовленням форми у вигляді вагінального кільця поки що є проблеми. Крім того, лікарська форма гриффізсину з каррагінаном (в піхвовоє кільце або нановолокна) вивчається не лише проти ВІЛ і ВПГ, але й проти ВПЛ. Поєднання ацикловіру з інгібіторами зворотної транскриптази також є багатообіцяючим, і для цього може бути використана форма у вигляді інтравагінального кільця. БТП, що блокуватимуть ВПГ разом з ВІЛ, забезпечать прямий і непрямий спосіб профілактики ВІЛ-інфекції, що може мати істотний вплив на епідемію останньої.

Стратегії профілактики генітального папіломатозу

Папіломавіруси являють собою родину невеликих вірусів без оболонки, що мають капсид, всередині якого розташований геном – двухланцюгова замкнута в кільце ДНК ємкістю 8 кб. Описано понад 100 генотипів (типів), які паразитують у клітинах людини. Належність до певного типу (1–100 і більше) заснована переважно на відмінностях в амінокислотній послідовності головного білка капсида L1 [34]. Капсид вірусу також містить інший білок – L2 (малий білок капсида), у якого N-кінцевий домен є висококонсервативним серед усієї родини папіломавірусів [78]. ВПЛ є основними етіологічними агентами, які беруть участь у розвитку неоплазії шийки матки. Більш ніж 10 типів ВПЛ можуть спричинити рак шийки матки, причому HPV-16 і HPV-18 спричиняють близько 70 % випадків цього захворювання [57]. ВПЛ також виступають збудниками інших форм раку – аногенітального і раку ротоглотки,

доброякісних бородавок статевих органів і шкіри [48].

L1 може самозбиратися у вірусоподібні частинки, що складаються з 72 пентамерних капсомерів. L1 ВПЛ містять імунодомінантні епітопи, що зумовлюють сильну імунну відповідь, яка строго типоспецифічна і здатна пригнічувати папіломавірусну інфекцію в моделях на тваринах [60, 87]. Сильна імуногенність L1 призвела до розробки двох комерційних вакцин, заснованих на L1-вірусоподібних частинках [45]: Церварікс (Cervarix®) – двовалентна вакцина проти HPV-16, -18, і Гардасил (Gardasil®) – препарат чотирьохвалентної дії, що складається з вірусоподібних частинок HPV-6, -11, -16, -18 [61]. Важливо, що HPV-6 і HPV-11 є причиною більшості випадків генітальних бородавок (гострокінцевих кондилом). Нещодавно в США була затверджена 9-валентна вакцина Гардасил-9 [67, 93].

Вакцини Гардасил і Церварікс дуже ефективні в запобіганні інфекції і пухлинним ураженням, що спричинені цільовими типами ВПЛ. Імунітет, зумовлений L1, суворо обмежений відповідним типом ВПЛ через розбіжності в послідовності поверхневих петель капсида білків L1 [59]. На противагу цьому, менший капсидний білок, L2, може слугувати як альтернативна вакцина. Справа в тому, що коли він видаляється з свого нормального оточення у віріоні, висококонсервативні епітопи в N-кінцевій ділянці здатні генерувати антитіла широкого спектру дії, що мають перехресні реакції нейтралізації з усіма типами ВПЛ [35].

ВПЛ мають унікальний життєвий цикл, при якому відтворення віріонів відбувається лише в багатошаровому плоскому епітелії шкіри або слизових оболонок [89]. Імовірно, через те, що інфекція базальних клітин епітелію є обов'язковою, ВПЛ виробили унікальний механізм зараження. При вивченні тваринних моделей ВПЛ-інфекції на мишах і макаках при зараженні через піхву і цервікальний канал псевдовіріонами ВПЛ-16 зрілі віріони в розчині не можуть безпосередньо зв'язуватися з епітеліальними клітинами [31, 43, 52, 80]. Вони мають спочатку зв'язатися з гепаран-сульфат-протеогліканами (ГСПГ) на базальній мембрані, яка відокремлює епітелій від дерми, причому в тих місцях, в яких цілісність епітелію порушена. Тоді віріони отримують прямий доступ до її поверхні і можуть інфікувати базальні кератиноцити, але це можливо лише після настання конформаційних змін у базальній мембрані під впливом ВПЛ [63, 80, 91, 92].

Цервіко-вагінальна модель зараження показує, що, неочікувано, перші ранні кроки ВПЛ-інфекції відбуваються на безклітинній базальній мембрані ще задовго до потрапляння віріону до своєї цільової епітеліальної клітини (кератиноцита). Першим кроком інфекції в природних умовах є зв'язування віріону з ГСПГ базальної мембрани на ділянках, що відкрилися через пошкодження епітелію. Цей

крок, що є залежним від L1, але незалежним від L2, супроводжується конформаційними змінами в капсиді, які роблять L2, N-кінець сприйнятливим до розщеплення ферментом протеїн-конвертазою (фуриномі/або PC5/6). Розщеплення протеїн-конвертазою призводить до того, що епітопи на L2, в регіоні N-кінцевої ділянки поліпептидного ланцюга (амінокислоти № 17-36) стають доступними до зв'язування з антитілами. Також відкриваються ділянки L1, які раніше були недоступні у стані оклюзії, в результаті чого здійснюється передача віріону до чутливої клітини і стабільна його асоціація з невизначеним рецептором на поверхні кератиноцита [38, 63, 77].

Розуміння механізму ВПЛ-інфекції може пояснити високу ефективність антитіл, які індуковані вірус-подібними частинками, при запобіганні інфекції ВПЛ в клінічних випробуваннях комерційних вакцин [38, 71, 82]. Для інфікування необхідне порушення цілісності епітелію, достатньо глибоке, щоб оголити базальну мембрану. Це означає, що вірус, щоб досягти своєї тканини-мішені для прикріплення, повинен подолати певний градієнт антитіл, які знаходяться в ексудаті. Високий рівень системних антитіл, індукований внутрішньом'язовим введенням вакцини у вигляді вірус-подібних частинок, ефективно запобігає зв'язуванню віріону з базальною мембраною в мишачій моделі при зараженні ВПЛ через шийку матки [38, 63, 77]. Достатньо тривалий час контакту віріонів з нейтралізуючими антитілами після зв'язування з базальною мембраною, ймовірно, є вирішальним чинником того, що вірус стане чутливим до низького рівня захисних антитіл, які встигнуть нейтралізувати його. Також вірус одночасно сприятиме накопиченню комплексів «антитіла-віріон», які можуть бути поглинуті фагоцитами (макрофагами, лейкоцитами), що залучені до місця травми завдяки хемотаксису.

Вакцини Гардасил і Церварикс – це, без сумніву, відмінний старт для стримування поширеності ВПЛ, особливо враховуючи те, що ВПЛ-16 і -18 разом відповідають за приблизно 70 % випадків раку шийки матки і більш ніж за 90 % інших нецервікальних онкологічних захворювань, пов'язаних з ВПЛ [38, 71, 91, 92]. Наприклад, у Австралії, де має місце високе охоплення населення імунізацією 4-валентною вакциною (Гардасил), суттєво знизилась поширеність ВПЛ генотипів 6, 11, 16 і 18 у жінок віком до 25 років. Аналогічне зниження спостерігалось у молодих невакцинованих чоловіків (на 78 %). Ці дані свідчать про те, що навіть невакциновані люди можуть мати користь від популяційного захисту, оскільки програми вакцинації з високим рівнем охоплення існують лише для жінок [58].

Тим не менш, у даний час вакцини проти ВПЛ мають низку особливостей, які обмежують їх потенційний вплив. У низці країн спостерігається низьке охоплення населення імунізацією через відносно високу

вартість, відсутність чітких рекомендацій постачальника, неінформованість батьків дітей і підлітків, а також обмеженого ентузіазму з боку деяких медичних працівників і функціонерів системи охорони здоров'я. Крім того, захист від зараження строго обмежується типом ВПЛ. Інші типи ВПЛ з аногенітальним тропізмом, які підвищують чутливість до зараження ВІЛ, мають бути розглянуті в альтернативних стратегіях профілактики (вакцини ширшого спектру або мікробіциди, що діють на всі ВПЛ) [27, 69].

Відкриття того, що ГСПГ є важливим чинником на початку прикріплення ВПЛ до клітинної стінки, і розробка тестів на рівні клітини і всього організму для аналізу ефективності вакцини проти ВПЛ призвело до цільового пошуку потенційних інгібіторів, які можуть служити мікробіцидами проти ВПЛ [38, 63, 77]. Кілька сульфатованих полісахаридів, які потенційно можуть конкурувати за ГСПГ, у тому числі гепарин, досить сильно гальмують ВПЛ-інфекцію [31, 43, 52, 77]. Каррагінан, однак, безумовно, є найбільш потужним з них, демонструючи 50 % інгібуючу концентрацію (IC_{50}) при 2 нг/мл проти широкого спектру генітальних типів ВПЛ. Важливо відзначити, що каррагінан зберігає високу активність за наявності сім'яної плазми [102]. У зв'язку з цим кілька комерційних сексуальних мастильних матеріалів сформульовані в гелі з використанням каррагінану як діючого агента. Ці комерційні мастила показують криві пригнічення ВПЛ при розведенні 1 % розчину каррагінану, демонструючи IC_{50} при розведенні в п'ять мільйонів разів! [31, 43, 52, 77]

Каррагінан-гелі також були ефективними інгібіторами ВПЛ-інфекції шийки матки у мишей і макак [24, 25, 80]. У клінічному випробуванні каррагінану в складі мікробіцидів, яке було спрямоване в першу чергу на профілактику ВІЛ, статеві інфекції ВПЛ виявлялись на одну третину менше в основній групі жінок у порівнянні з контрольною [90]. В даний час два рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних випробування в стадії реалізації, які оцінюють комерційний продукт на основі каррагінану – Дивайн № 9 (Divine № 9) як місцевий мікробіцид, специфічний для запобігання статевої ВПЛ-інфекції у молодих жінок. Розробка БТП з широким спектром проти ВПЛ, а не лише проти пухлинних типів, могла б подолати обмеження існуючих вакцин проти ВПЛ, а також підвищену сприйнятливості до зараження ВІЛ у ВПЛ-інфікованих осіб.

Інвазія *Trichomonas vaginalis*

Сечостатевий трихомоніаз є більш поширеним, ніж хламідіоз, гонорея і сифіліс разом узяті, що робить його найбільш поширеною невірусною ІПСШ [11, 18, 19, 53]. Трихомоніаз вражає як чоловіків, так і жінок упродовж усього періоду репродуктивного життя. Несприятливі репродуктивні наслідки, більш серйозні у жінок, що охоплюють передчасний розрив плодових оболонок і передчасні пологи, а також підвищений ризик інфікування і передачі ВІЛ-інфекції

[4–6, 8, 9]. З огляду на репродуктивні ускладнення, обмеження лікування, а також економічні наслідки, потенційна роль БТП у профілактиці цієї інфекції має бути досить перспективною [7, 12–14].

Системне лікування трихомоніазу, як правило, проводиться метронідазолом, який став доступним у 1959 р. [36]. Центр з контролю і профілактики захворювань США (CDC USA) рекомендував різні методи лікування метронідазолом або тинідазолом, які є ефективними, недорогими, широкодоступними і можуть призначатись одноразово. Проте невдача лікування залишається досить проблематичною через нечутливість збудника, реінфекції, неточність діагностики та неврахування супутньої патогенної флори. Крім того, може бути відсутнє лікування сексуальних партнерів. Нині резистентність *T. vaginalis* до метронідазолу після лікування перебуває в межах 2,5–10 % досліджених ізолятів [95]. Це свідчить на користь розробки нових засобів профілактики [16–18, 21].

Потенційні стратегії профілактики генітального трихомоніазу охоплюють розробку вакцини та застосування бактерицидних засобів, переважно у формі БТП. Розробка вакцин була утруднена через відсутність розуміння імунної відповіді хазяїна на інвазію *T. vaginalis*. Тільки дві вакцини дійшли до клінічних випробувань упродовж останніх 50 років. Жодна не виявилась ефективною [85]. Дослідження тривають, і коли ми дізнаємося більше про поверхневі білки, які можуть бути реальною мішенню для вакцини, тоді буде забезпечено певний прогрес.

За відсутності вакцини розробляються профілактичні технології для запобігання невиразковим ППСШ, зокрема трихомоніазу. Це, наприклад, НРТН 035, який при випробуваннях Фази II/ІІВ показав безпеку, але недостатню ефективність. Також досліджували вагінальні мікробіциди, такі як BufferGel і 0,5 % PRO 2000 для профілактики *T. vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*. На жаль, жодна з цих бактерицидних субстанцій не виявляла достатній захисний ефект проти трихомоніазу, хламідіозу або гонореї [79].

Відсутність підходящих тварин-моделей для вивчення патогенезу трихомонадної інвазії ускладнювало проведення стандартних досліджень з метою випробування мікробіцидів і розробки вакцин. Тоді як досить багато видів тварин були оцінені як потенційні моделі, миші є видом, який використовують найчастіше [64, 68]. Модифікована мишача модель досить широко застосовується в експериментах як з імунізації, так і з розробки БТП. Ця модель використовує молодих мишенят, яким попередньо було уведено естрадіол, щоб сприяти інфікуванню *T. vaginalis*, попередньо колонізує піхву разом з лактобацилами перед зараженням на фоні вакцин-кандидатів або місцевих мікробіцидів. Однак мишача модель показала обмежену придатність у прогнозуванні клінічної ефективності [73, 64, 97, 102].

Недавно відомий лабораторний примат, скручена макака, була оцінена як модель для трихомонадної інвазії. Означені макаки природньо сприйнятливі до людських штамів *T. vaginalis*, колонізують лактобацили в піхві, мають вагінальний рН 5,5–8,0. Трихомоніаз у них подовжується на термін до 5 тиж без будь-якої попередньої обробки, необхідної для запуску, підвищення або підтримання інфекції. Скручені макаки також реагують на лікування метронідазолом і мають типові ознаки патогенезу трихомоніазу, що було підтверджено кольпоскопічно [42]. Все це робить дану модель перспективним кроком уперед для тестування засобів профілактики *T. vaginalis*. Однак дослідження з метою боротьби з поширенням трихомонадної інвазії, найбільш поширеної в світі серед невірусних ППСШ, продовжують відставати. Застосування нових знань і використання нових підходів, переважно в контексті багатоцільових технологій профілактики, може надати можливості для ефективного зниження поширення *T. vaginalis*.

Цільові профілактичні технології для різних ППСШ 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 бактеріальних, вірусних або протозойних ППСШ. У деяких регіонах світу продовжується зростання поширеності гонореї – особливо серед чоловіків, що мають секс з чоловіками [67, 93]. Реалізація та масштаби біомедичних профілактичних технологій у зв'язку з ВІЛ-інфекцією пов'язана зі збільшенням числа статевих партнерів і зниженням використання презервативів. Це призводить до зростання ППСШ у певних популяціях. Тому заходи контролю не повинні покладатися виключно на використання презервативів.

Е.Р. Chow і співавт. визначили, що Лістерін (Listerine®), звичайний комерційний продукт для полоскання рота, чинить пригнічувальний ефект щодо гонококів у рандомізованому контрольованому дослідженні та дослідженні *in vitro*. Отже, може бути корисним засобом для індивідуальної профілактики гонореї [26, 58]. Лістерін був використаний вперше в 1879 р. Ніколь Дайер Лоуренс (Nicole Dyer Lawrence) і Крістіан Бах (Christian Bach) у США як хірургічний антисептик. Назва «Лістерін» була обрана на честь Джозефа Лістера, який обґрунтував ідею застосування дезінфікуючих засобів у лікарнях. Під час Першої світової війни Лістерін використовувався для очищення ран на полі бою. В даний час вісім різних видів Лістеріну як рідини для полоскання рота є на ринку в США. Ефективність Лістеріну як орального антисептика базується на взаємодії ефірних олій і саліцилату. Лістерін містить тимол (0,064 %), евкалиптол (0,092 %), метилсаліцилат (0,06 %) і ментол (0,042 %). Ефірні олії проникають

у мікробну біоплівку і руйнують мікроорганізми, розчиняючи їх клітинну стінку [49, 39].

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 охоплюють ефективність з точки зору витрат, доступності й зручності. При цьому збільшення попиту на один вид продукції може спричинити розповсюдження іншого (наприклад, мотиви контрацепції можуть залучити жінок до використання продуктів, які також націлені на ВІЛ та інші ППСШ).

Існує думка, що БТП варто впроваджувати [41] (<http://resource.cami-health.org/documents/2012SAWG-Report-Final-Report.pdf>), але немає ніяких об'єктивних і кількісних даних щодо оптимальних показань і пристроїв 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 [28]. На підставі даних багатьох обстежень була зібрана ініціатива з багатоцільових технологій профілактики (<http://mpts101.org/mpt-database>).

Оскільки розвиток БТП еволюціонував від ВІЛ-орієнтованих продуктів, більшість розробників спочатку зосереджували увагу на відомих активних фармацевтичних інгредієнтах, а також пристроях для їх доставки. Працювали з тими, де є більше досвіду або для яких існує 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.

Є кілька унікальних питань, які необхідно розглянути з точки зору регулювання, зокрема для БТП, які призначені для профілактики ВІЛ-інфекції та небажаної вагітності. Наприклад, конкретні антиретровірусні продукти можуть впливати на метаболізм агентів гормональної контрацепції, що призводить до зниження їх рівнів у плазмі і потенційно

зменшує ефективність контрацепції [84]. Таким чином, для БТП потрібен ретельний аналіз лікарських взаємодій. Крім того, дані декількох досліджень з профілактики ВІЛ показали потенційне посилення ризику ВІЛ-інфекції у жінок з використанням гормональних контрацептивів [96]. Таким чином, вплив активних компонентів у продуктах на ризик передачі ВІЛ також буде питанням, що становить інтерес для регулюючих органів. Додатковим питанням безпеки для антиретровірусної терапії на основі БТП буде зниження ефективності щодо вірусу з резистентністю до лікування і ризик селекції стійких генотипів у ВІЛ-інфікованих жінок, які використовують БТП.

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 лише про безпеку профілактичних заходів, але й про потенційну ефективність (посткоїтальні дослідження з використанням групи високого ризику). Крім того, було б корисно працювати в тісному контакті, спільно, аби обмінюватися результатами, уникнути дублювання, створити біомедичні технології високої якості, засновані на наукових принципах і доступні в найкоротші терміни [45, 47, 61, 97]. В цій галузі існує багато не вирішених питань, що стримують розвиток БТП, але переваги безпечної та ефективної профілактики здолають всі перешкоди [32, 76].

Висновки

ВІЛ та інші ППСШ є частиною глобальної кризи охорони здоров'я. В даний час розробляються нові БТП для захисту від ВІЛ та ППСШ, що діють в рамках одного продукту. БТП повинні бути ретельно випробувані, щоб застосовуватися широко, але з урахуванням різних культурних і соціальних чинників, а також потенційних складнощів і ризиків. Розробники повинні враховувати патогенез ППСШ, показники захворюваності, невирішені медичні проблеми тощо, щоб мати можливість розробити оптимальні стратегії для ефективних біомедичних профілактичних технологій.

References

- Zapol'skiy ME. Atipichnyye formy retsidiviruyushchego genital'nogo herpesa. Effektivnost' terapevticheskikh metodov vozdeystviya (Atypical forms of recurrent genital herpes. Effectiveness of therapeutic methods of influence). *Dermatologiya ta venerologiya*. 2008;2(40):67-73.
- Zapol'skiy M.E. Герпесвирусные заболевания (альфа-, бета-, гамма-подгруппы): Монография [Текст] / М.Э. Запольский. – Одесса: Фотосинтетика, 2010. – 270 с.
- Мавров Г.И. Иммунные нарушения при половых инфекциях множественной этиологии (Herpes simplex-2, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis) [Текст] / Г.И. Мавров, А.Е. Нагорный // Украинський журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – № 3 (38). – С. 117–122.
- Мавров Г.И. Инвазия Trichomonas vaginalis у беременных женщин [Текст] / Г.И. Мавров, Т.В. Осинская // Журнал дерматовенерологии и косметологии им. М.О. Тарсуева. – 2012. – № 1–2 (28). – С. 73–76.
- Мавров Г.И. Инвазия Trichomonas vaginalis у беременных и новорожденных [Текст] / Г.И. Мавров, Т.В. Осинская // Клинічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2010. – № 1 (специвипуск). – С. 101–107.
- Мавров Г.И. Клинико-эпидемиологические особенности трихомоноза беременных женщин и новорожденных девочек [Текст] / Г.И. Мавров, Т.В. Губенко, Т.В. Осинская // Дерматология та венерология. – 2011. – № 2 (52). – С. 179–180.
- Zapol'skiy ME. Atipichnyye formy retsidiviruyushchego genital'nogo herpesa. Effektivnost' terapevticheskikh metodov vozdeystviya (Atypical forms of recurrent genital herpes. Effectiveness of therapeutic methods of influence). *Dermatologiya ta venerologiya*. 2008;2(40):67-73.
- Zapol'skiy ME. Gerpsevirusnyye zaboolevaniya (al'fa-, beta-, gamma-podgruppy) (Herpesviral diseases (alpha-, beta-, gamma- subgroups). *Odessa: Fotosintetika*, 2010. 270 p.
- Mavrov GI, Nagornyy AYe. Immunnye narusheniya pri polovyykh infektsiyakh mnozhestvennoy etiologii (Herpes simplex-2, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis) (Immune disorders in sexual infections of multiple etiology (Herpes simplex-2, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis). *Ukrayins'kyi zhurnal dermatolohiyi, venerolohiyi, kosmetolohiyi*. 2010;3(38):117-122.
- Mavrov GI, Osinskaya TV. Invaziya Trichomonas vaginalis beremennykh zhenshchin (Invasion of pregnant women with Trichomonas vaginalis). *Zhurnal dermatovenerologii i kosmetologii im. M.O. Torsuyeva*. 2012;1-2(28):73-76.
- Mavrov GI, Osinskaya TV. Invaziya Trichomonas vaginalis beremennykh i novorozhdennykh (Invasion of Trichomonas vaginalis in pregnant and newborns). *Klinichna imunologiya, alerholohiya, infektolohiya*, 1 (spetsvypusk). 2010:101-107.
- Mavrov GI, Gubenko TV, Osinskaya TV. Kliniko-epidemiologicheskiye osobennosti trikhomonioza beremennykh zhenshchin i novorozhdennykh devochek (Clinical

7. Мавров Г.И. Концепция борьбы с Herpes simplex, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis в контексте профилактики ВИЧ-инфекции и улучшения репродуктивного и сексуального здоровья нации [Текст] / Г.И. Мавров, А.Е. Нагорный // Дерматология та венерология. – 2012. – № 1 (55). – С. 19–36.
8. Мавров Г.И. Лечение резистентных форм мочеполового трихомоноза [Текст] / Г.И. Мавров // Збірник наукових праць. – Асоціація акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2006. – С. 417–420.
9. Мавров Г.И. Особенности уrogenитального трихомоноза в гестационном и перинатальном периодах (Часть 1. Трихомоноз беременных. Часть 2. Трихомоноз новорожденных) [Текст] / Г.И. Мавров, Т.В. Осинская // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2012. – № 6–7/2 (60). – С. 5–12.
10. Мавров Г.И. Проблема ИППП и ВИЧ в Украине [Текст] / Г.И. Мавров, Г.М. Бондаренко, Ю.В. Щербакова // Журнал дерматовенерологии и косметологии им. Н.А. Тарсуева. – 2011. – № 1–2 (24). – С. 163–164.
11. Мавров Г.И. Современное состояние проблемы уrogenитального трихомоноза [Текст] / Г.И. Мавров, И.Н. Никитенко, Г.П. Чинов // Дерматология та венерология – 2006. – № 4 (34). – С. 3–9.
12. Мавров Г.И. Трихомоноз беременных. Часть 2 [Текст] / Г.И. Мавров, Т.В. Осинская // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2010. – № 2 (37). – С. 113–120.
13. Мавров Г.И. Ультраструктурные изменения маточных труб у больных со смешанной инфекцией, вызванной Chlamydia trachomatis и Trichomonas vaginalis [Текст] / Г.И. Мавров, А.Е. Нагорный // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2009. – № 4 (35). – С. 86–92.
14. Мавров Г.И. Ультраструктурные изменения сперматозооидов у больных со смешанной венерической инфекцией, вызванной Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis и условнопатогенной бактериальной флорой [Текст] / Г.И. Мавров, А.Е. Нагорный, Г.П. Чинов // Журнал Академии медицинских наук Украины. – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 723–738.
15. Мавров Г.И. Механизмы передачи вируса иммунодефицита человека стативим шляхом – концепції запобігання [Текст] / Г.И. Мавров, Ю.В. Щербакова, Л.В. Івашченко // Дерматология та венерология. – 2016. – № 3 (73). – С. 29–51.
16. Нови підходи до діагностики та лікування ІПСШ в групах населення, уражених щодо зараження ВІЛ (методичний посібник) [Текст] / Г.И. Мавров, Г.М. Бондаренко, Ю.В. Щербакова [та ін.]. – Харків, 2013. – 48 с.
17. Особливості мотиваційного консультування осіб з інфекціями, що передаються стативим шляхом, з метою формування безпечної стативної поведінки: Методичний посібник / Укл. Ю.В. Щербакова [та ін.]. – Харків, 2013. – 42 с.
18. Особливості розповсюдження інфекцій, що передаються стативим шляхом, з урахуванням впливу ВІЛ-інфекції в Україні [Текст] / Г.М. Бондаренко, Г.И. Мавров, Ю.В. Щербакова [та ін.] // Дерматология та венерология. – 2017. – № 1 (75). – С. 8–14.
19. Перинатальна інвазія Trichomonas vaginalis як проблема репродуктивної медицини [Текст] / Г.М. Бондаренко, Г.И. Мавров, Т.В. Осинська [та ін.] // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2016. – Т. 22. – № 4.
20. Розповсюдження та шляхи передачі ВІЛ та ІПСШ серед населення України [Текст] / Г.И. Мавров, Г.М. Бондаренко, Ю.В. Щербакова, О.Л. Гутнев // Дерматология та венерология. – 2011. – № 2 (52). – С. 191–192.
21. Уrogenитальний трихомоноз: нові можливості топичної імунomodulatory терапії [Текст] / Г.И. Мавров, Г.М. Бондаренко, Л.В. Івашченко [та ін.] // Дерматология та венерология. – 2011. – № 3 (53). – С. 69–77.
22. Щербакова Ю.В. Інфекції, передаються половим путем, і ВИЧ: проблема взаємодії [Текст] / Ю.В. Щербакова // Дерматология та венерология. – 2011. – № 4. – С. 5–12.
23. Щербакова Ю.В. Особливості станостія імунитета у ВИЧ-позитивних пацієнтів з дерматологічною патологією і ИППП [Текст] / Ю.В. Щербакова // Дерматовенерология, косметология і сексопатология. – 2016. – № 1–2 (3). – С. 34–36.
24. A modified zinc acetate gel, a potential nonantiretroviral microbicide, is safe and effective against simian-human immunodeficiency virus and herpes simplex virus 2 infection in vivo [Text] / J. Kenney, A. Rodriguez, L. Kizima [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2013. – Vol. 57. – No. 8. – P. 4001–4009.
25. A potent combination microbicide that targets SHIV-RT, HSV-2 and HPV [Text] / L. Kizima, A. Rodriguez, J. Kenney [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9. – No. 4. – e94547.
26. Antiseptic mouthwash against pharyngeal Neisseria gonorrhoeae: a randomised controlled trial and an in vitro study [Text] / E.P. Chow, B.P. Howden, S. Walker [et al.] // Sex. Transm. Infect. – 2017. – Vol. 93. – No. 2. – P. 88–93.
27. Association of oncogenic and nononcogenic human papillomavirus with HIV incidence [Text] / B. Auvert, P. Lissouba, E. Cutler [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2010. – Vol. 53. – No. 1. – P. 111–116.
28. 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.
29. 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. – No. 11. – e27675.
30. Candidate microbicide PPCM blocks human immunodeficiency virus type 1 infection in cell and tissue cultures and prevents genital herpes in a murine model [Text] / P.M. Mesquita, S.S. Wilson, P. Manlow [et al.] // J. Virol. – 2008. – Vol. 82. – No. 13. – P. 6576–6584.
31. Carrageenan is a potent inhibitor of papillomavirus infection [Text] / C.B. Buck, C.D. Thompson, J.N. Roberts [et al.] // PLoS Pathog. – 2006. – Vol. 2. – No. 7. – e69.
32. 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.
33. Chlamydia trachomatis infection positivity rates determined by nucleic acid amplification test in patients of hospitals in the northeastern region of Ukraine [Text] / A. Belozorov, O. Fedets, T. Chastii [et al.] // Int. J. STD/AIDS. – 2017. – Jan 1. – doi: 10.1177/0956462417709831.
34. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments [Text] / H.-U. Bernard, R.D. Burk, Z. Chen [et al.] // Virology. – 2010. – Vol. 401. – No. 1. – P. 70–79.
35. Concatenated multitype L2 fusion proteins as candidate prophylactic pan-human papillomavirus vaccines [Text] / S. Jagu, B. Karanam, R. Gambhira [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2009. – Vol. 101. – No. 11. – P. 782–792.
36. Cosar C. The activity of 1-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-5-nitroimidazole (R.P. 8823) against experimental Trichomonas vaginalis infections [Text] / C. Cosar, L. Julou // Ann. Inst. Pasteur. – 1959. – Vol. 96. – No. 2. – P. 238–241.
37. Daily oral tenofovir and emtricitabine-tenofovirpreexposure prophylaxis reduces herpes simplex virus type 2 acquisition among heterosexual HIV-1-uninfected men and women: a subgroup analysis of a randomized trial [Text] / C. Celum, R.A. Morrow, D. Donnell [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2014. – Vol. 161. – No. 1. – P. 11–19.
38. Day P.M. Heparan sulfate-independent cell binding and infection with furin-precleaved papillomavirus capsids [Text] / P.M. Day, D.R. Lowy, J.T. Schiller // J. Virol. – 2008. – Vol. 82. – No. 24. – P. 12565–12568.
39. De Paola G. Effect of an antiseptic mouth rinse on salivary microbiota [Text] / G. De Paola, G. Minah // American J. Dent. – 1996. – Vol. 9. – P. 93–95.
40. de Sanjose, S. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men [Text] / S. de Sanjose, Palefsky // J. Virus Res. – 2002. – Vol. 89. – No. 2. – P. 201–211.
- and epidemiological features of trichomoniasis in pregnant women and newborn girls). Dermatolohiya ta venerolohiya. 2011;2(52):179-180.
7. Mavrov GI, Nagornyy AYe. Kontseptsiya bor'by s Herpes simplex, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis v kontekste profilaktiki VICH-infektsii i uluchsheniya reproduktivnogo i seksual'nogo zdorov'ya natsii (The concept of combatting Herpes simplex, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis in the context of HIV prevention and improving the nation's reproductive and sexual health). Dermatolohiya ta venerolohiya. 2012;1(55):19-36.
8. Mavrov GI. Lecheniye rezistentnykh form mochepolovogo trikhomonioza (Treatment of resistant forms of urogenital trichomoniasis) Zbirnyk naukovykh prats, Asotsiatsiya akusheriv-hinekologiv Ukrainy. Kyiv: Intermed, 2006. P. 417-420.
9. Mavrov GI, Osinskaya TV. Osobennosti urogenital'nogo trikhomonioza v gestatsionnom i perinatal'nom periodakh (Chast' 1. Trikhomonoz beremennykh. Chast' 2. Trikhomonoz novorozhdennykh) (Features of urogenital trichomoniasis in the gestational and perinatal periods (Part 1. Trichomoniasis of pregnant women – Part 2. Trichomoniasis of newborns). Meditsynskiye aspekty zdorov'ya zhenshchiny. 2012;6-7(2(60)):5-12.
10. Mavrov GI, Bondarenko GM, Shcherbakova LuV. Problema IPPP i VICH v Ukraine (The problem of sexually transmitted infections and HIV in Ukraine). Zhurnal dermatovenerologii i kosmetologii im. N.A. Torsuyeva. 2011;1-2(24):163-164.
11. Mavrov GI, Nikitenko IN, Chinov GP. Sovremennoye sostoyaniye problemy urogenital'nogo trikhomonioza (Current state of the problem of urogenital trichomoniasis). Dermatolohiya ta venerolohiya. 2006;4(34):3-9.
12. Mavrov GI, Osinskaya TV. Trikhomonoz beremennykh. Chast' 2 (Trichomoniasis of pregnant women. Part 2). Ukrain'skiy zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii. 2010;2(37):113-120.
13. Mavrov GI, Nagornyy AYe. Ul'trastrukturnyye izmeneniya matochnykh trub u bol'nykh so smeshannoy infektsiyey, vyzvannoy Chlamydia trachomatis i Trichomonas vaginalis (Ultrastructural changes in the fallopian tubes in patients with mixed infection caused by Chlamydia trachomatis and Trichomonas vaginalis). Ukrayn'skiy zhurnal dermatolohiy, venerolohiy, kosmetolohiy. 2009;4(35):86-92.
14. Mavrov GI, Nagornyy AYe, Chinov GP. Ul'trastukturnyye izmeneniya spermatozoov u bol'nykh so smeshannoy venericheskoy infektsiyey, vyzvannoy Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis i uslovnopatogennoy bakterial'noy flory (Ultrastructural changes of spermatozoons in patients with mixed venereal infection caused by Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis and conditionally pathogenic bacterial flora). Zhurnal Akademiyi medychnykh nauk Ukrainy. 2006;12(4):723-738.
15. Mavrov GI, Shcherbakova LuV, Ivashchenko LV. Mekhanizmy peredachi virusu imunodefitsytu lyudyny stativym shlyakhom – kontseptsiya zapobihannya (The mechanisms of transmission of human immunodeficiency virus through sexual contact – preventive conception). Dermatolohiya ta venerolohiya. 2016;3(73):29-51.
16. Mavrov GI, Bondarenko GM, Shcherbakova LuV, et al. Novi pidkhody do diahnostryky ta likuvannya IPSSH v hrupakh naselennya, urazlyvykh shcho do zarazhennya VIL (metodychnyy posibnyk) (New approaches to the diagnosis and treatment of STIs in populations vulnerable to HIV infection (handbook). Kharkiv, 2013. 48 p.
17. Shcherbakova LuV, et al. Osoblyvosti motyvatsiynoho konsul'tuvannya osob z infektsiyamy, shcho peredayut'sya stativym shlyakhom, z metoyu formuvannya bezpechnoy stativoy povedinky (Features of motivational counseling people with infections, sexually transmitted diseases, in order to develop safe sexual behavior). Metodychnyy posibnyk. Kharkiv, 2016. 42 p.
18. Bondarenko GM, Mavrov GI, Shcherbakova LuV, et al. Osoblyvosti rozpovsyudzhennya infektsiy, shcho peredayut'sya stativym shlyakhom, z urakhuvannya vplyvu VIL-infektsiyi v Ukraini (Features spreading infections, sexually transmitted diseases, taking into account the impact of HIV in Ukraine). Dermatolohiya ta venerolohiya. 2017;1(75):8-14.
19. Bondarenko GM, Mavrov GI, Osins'ka TV, et al. Perynatal'na invaziya Trichomonas vaginalis, yak problema reproduktivnoy medytsyny (Perinatal invasion Trichomonas vaginalis, a problem of reproductive medicine). Zhurna Natsional'noy Akademiyi medychnykh nauk Ukrainy. 2016;22(4).
20. Mavrov GI, Bondarenko GM, Shcherbakova LuV, Hutnyev OL. Rozpovsyudzhennya ta shlyakhy peredachi VIL ta IPSSH sered naselennya Ukrainy (Distribution and transmission of HIV and STIs among the population of Ukraine). Dermatolohiya ta venerolohiya. 2011;2(52):191-192.
21. Mavrov GI, Bondarenko GM, Ivashchenko LV, et al. Urogenital'nyy trikhomonioz: novy mozlyvosti topichnoy imunomodulyuchoy terapii (Urogenital trichomoniasis: new opportunities immunomodification topical therapy). Dermatolohiya ta venerolohiya. 2011;3(53):69-77.
22. Shcherbakova LuV. Infektsii, peredayushchiesya polovym putem, i VICH: problema vzaimovlianiya (Sexually Transmitted Infections and HIV: The Problem of Interaction). Dermatolohiya ta venerolohiya. 2011;4:5-12.
23. Shcherbakova LuV. Osobennosti sostoyaniya immuniteta u VICH-pozitivnykh patsiyentov s dermatologicheskoy patolohiyey I IPPP (Features of the state of immunity in HIV-positive patients with dermatological pathology and STIs). Dermatovenerolohiya, kosmetolohiya i seksopatolohiya. 2016;1-2(3):34-36.
24. Kenney J, Rodriguez A, Kizima L, et al. A modified zinc acetate gel, a potential nonantiretroviral microbicide, is safe and effective against simian-human immunodeficiency virus and herpes simplex virus 2 infection in vivo. Antimicrob. Agents Chemother. 2013;57(8):4001-4009.
25. Kizima L, Rodriguez A, Kenney J, et al. A potent combination microbicide that targets SHIV-RT, HSV-2 and HPV. PLoS ONE. 2014;9(4):e94547.
26. Chow EP, Howden BP, Walker S, et al. Antiseptic mouthwash against pharyngeal Neisseria gonorrhoeae: a randomised controlled trial and an in vitro study. Sex. Transm. Infect. 2017;93(2):88-93.
27. Auvert B, Lissouba P, Cutler E, et al. Association of oncogenic and nononcogenic human papillomavirus with HIV incidence. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2010;53(1):111-116.
28. Brady M, Tolley E. Aligning product development and user perspectives: social-behavioural dimensions of multipurpose prevention technologies. BJOG. 2014;121(5):70-78.
29. Segarra TJ, Fakioglu E, Cheshenko N, et al. Bridging the gap between preclinical and clinical microbicide trials: blind evaluation of candidate gels in murine models of efficacy and safety. PLoS ONE. 2011;6(11):e27675.
30. Mesquita PM, Wilson SS, Manlow P, et al. Candidate microbicide PPCM blocks human immunodeficiency virus type 1 infection in cell and tissue cultures and prevents genital herpes in a murine model. J. Virol. 2008;82(13):6576-6584.
31. Buck CB, Thompson CD, Roberts JN, et al. Carrageenan is a potent inhibitor of papillomavirus infection. PLoS Pathog. 2006;2(7):e69.
32. Manning J, Brown G, Vogelsong K, et al. Challenges and opportunities in funding the development and introduction of multipurpose prevention technologies. BJOG. 2014;121(5):12-14.
33. Belozorov A, Fedets O, Chastii T, et al. Chlamydia trachomatis infection positivity rates determined by nucleic acid amplification test in patients of hospitals in the northeastern region of Ukraine. Int. J. STD/AIDS. 2017. doi: 10.1177/0956462417709831.
34. Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. Virology. 2010;401(1):70-79.

41. Developing multipurpose reproductive health technologies: an integrated strategy [Text] / P.F. Harrison, A. Hemmerling, J. Romano [et al.] // *AIDS Res. Treat.* – 2013. – E-pub 790154. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/790154>.
42. 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. – No. 12. – P. 743–746.
43. Effect of Pap smear collection and carriagean on cervicovaginal human papillomavirus-16 infection in a rhesus macaque model [Text] / J.N. Roberts, C.B. Buck, C.D. Thompson [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2011. – Vol. 103. – No. 9. – P. 737–743.
44. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women [Text] / Q. Abdool-Karim, S.S. Abdool-Karim, J.A. Frohlich [et al.] // *Science.* – 2010. – Vol. 329. – No. 5996. – P. 1168–1174.
45. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuncted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women [Text] / J. Paavonen, P. Naud, J. Salmerón [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374. – No. 9686. – P. 301–314.
46. Efficacy results of a trial of a herpes simplex vaccine [Text] / R.B. Belshe, P.A. Leone, D.I. Bernstein [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – No. 1. – P. 34–43.
47. 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.
48. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions [Text] / A.R. Giuliano, G. Tortolero-Luna, E. Ferrer [et al.] // *Vaccine.* – 2008. – Vol. 26. – Suppl. 10. – P. K17–K28.
49. Feier I. Listerine® in Romania—a new beginning [Text] / I. Feier, D. Onisei, D. Onisei // *Med. Evol.* – 2010. – Vol. 16. – No. 1. – P. 79–82.
50. Fernandez-Romero J.A. Multipurpose prevention technologies: the future of HIV and STI protection / J.A. Fernandez-Romero, C. Deal, B.C. Herold // *Trends in Microbiology.* – 2015. – Vol. 23. – No. 7. – P. 429–436.
51. 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.* Published online December 24, 2014. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2014.12.005>).
52. Genital transmission of HPV in a mouse model is potentiated by nonoxynol-9 and inhibited by carriagean [Text] / J.N. Roberts, C.B. Buck, C.D. Thompson [et al.] // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13. – No. 7. – P. 857–861.
53. Global Incidence and Prevalence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections – 2008 [Text] / World Health Organization, Geneva. – 2012. – 20 p.
54. 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. – No. 11. – P. 6257–6269.
55. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and metaanalysis of longitudinal studies [Text] / E.E. Freeman, H.A. Weiss, J.R. Glynn [et al.] // *Aids.* – 2006. – Vol. 20. – No. 1. – P. 73–83.
56. Herpes simplex virus type 2 and HIV disease progression: a systematic review of observational studies [Text] / D.H. Tan, K. Murphy, P. Shah, S.L. Walsmsley // *BMC Infect. Dis.* – 2013. – 13. – 502 p. doi: 10.1186/1471-2334-13-502
57. Human papillomavirus and cervical cancer [Text] / M. Schiffman, P.E. Castle, J. Jeronimo [et al.] // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – No. 9590. – P. 890–907.
58. Human Papillomavirus Prevalence in Unvaccinated Heterosexual Men After a National Female Vaccination Program [Text] / D.A. Machalek, E.P. Chow, S.M. Garland [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 215. – No. 2. – P. 202–208.
59. Identification of human papillomavirus type 16 L1 surface loops required for neutralization by human sera [Text] / J.J. Carter, G.C. Wipf, M.M. Madeleine [et al.] // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80. – No. 10. – P. 4664–4672.
60. Immunization with virus-like particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection [Text] / F. Breitburd, R. Kirnbauer, N.L. Hubbert [et al.] // *J. Virol.* – 1995. – Vol. 69. – No. 6. – P. 3959–3963.
61. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women [Text] / N. Muñoz, S.K. Kjaer, K. Sigurdsson [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2010. – Vol. 102. – No. 5. – P. 325–339.
62. In vitro and in vivo evaluation of two carriagean-based formulations to prevent HPV acquisition [Text] / A. Rodriguez, K. Kleinbeck, O. Mizenina [et al.] // *Antiviral Res.* – 2014. – Vol. 108. – P. 88–93.
63. In vivo mechanisms of vaccine-induced protection against HPV infection [Text] / P.M. Day, R.C. Kines, C.D. Thompson [et al.] // *Cell Host Microbe.* – 2010. – Vol. 8. – No. 3. – P. 260–270.
64. Inducible immunity to *Trichomonas vaginalis* in a mouse model of vaginal infection [Text] / M.C. Abraham, M. Desjardins, L.G. Filion, G.E. Garber // *Infect. Immun.* – 1996. – Vol. 64. – No. 9. – P. 3571–3575.
65. Intravaginal ring delivery of tenofovirdisoproxil fumarate for prevention of HIV and herpes simplex virus infection [Text] / P.M. Mesquita, R. Rastogi, T.J. Segarra [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2012. – Vol. 67. – No. 7. – P. 1730–1738.
66. Isolation and characterization of griffithsin, anovel HIV-inactivating protein, from the red alga *Griffithsia* sp. [Text] / T. Mori, B.R. O'Keefe, R.C. Sowder 2nd [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – No. 10. – P. 9345–9353.
67. Kirby T. FDA approves new upgraded Gardasil 9 [Text] / T. Kirby // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16. – No. 2. – e56.
68. Kulda J. Employment of Experimental Animals in Studies of *Trichomonas vaginalis* Infection [Text] / J. Kulda / In: *Trichomonads Parasitic in Humans* / Ed. B.M. Honigberg. – New York: Springer, 1990. – 424 p.
69. Lissouba P. Association of genital human papillomavirusinfection with HIV acquisition: a systematic review and meta-analysis [Text] / P. Lissouba, P. Van de Perre, B. Auvert // *Sex. Transm. Infect.* – 2013. – Vol. 89. – No. 5. – P. 350–356.
70. Looker K.J. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection [Text] / K.J. Looker, G.P. Garnett, G.P. Schmid // *Bull. World Health Organ.* – 2008. – Vol. 86. – No. 10. – P. 805–812.
71. Lowy D.R. Reducing HPV-associated cancer globally [Text] / D.R. Lowy, J.T. Schiller // *Cancer Prev. Res.* – 2012. – Vol. 5. – No. 1. – P. 18–23.
72. Mandelic acid condensation polymer: novel candidate microbicide for prevention of human immunodeficiency virus and herpes simplex virus entry [Text] / B.C. Herold, I. Scordi-Bello, N. Cheshenko [et al.] // *J. Virol.* – 2002. – Vol. 76. – No. 22. – P. 11236–11244.
73. Mavrov G. Prevalence features of sexually transmitted infections and HIV in Ukraine [Text]: Abstract book of 27th IUSTI Conference “STIs and HIV: Time for protection”, Antalya (Turkey), 6-8 September 2012 / G. Mavrov, G. Bondarenko, I. Scherbakova. – Antalya, 2012. – P. 63.
74. Mavrov G.I. STI and HIV in Ukraine: theroleofvulnerablepopulation-groups [Text]: 12th IUSTI World Congress, November 2-5, 2011 / G.I. Mavrov, N.V. Kochetova, O.Yu. Savenko / New Delhi, India, Abstractbook, 2011. – P. 71.
75. Mavrov G.I. STI and HIV in Ukraine: two epidemics merging through vulnerable population groups [Text] / G.I. Mavrov / 26th IUSTI-EuropeCongress, September 8-10, 2011, Riga, Latvia. Abstractbook, 2011. – P. 115.
76. Mpondo B.C. New Biomedical Technologies and Strategies for Prevention of HIV and Other Sexually Transmitted Infections [Text] / B.C. Mpondo // *Journal*
35. Jagu S, Karanam B, Gambhira R, et al. Concatenated multitype L2 fusion proteins as candidate prophylactic pan-human papillomavirus vaccines. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009;101(11):782-792.
36. Cosar C, Julou L. The activity of 1-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-5-nitroimidazole (R.P. 8823) against experimental *Trichomonas vaginalis* infections. *Ann. Inst. Pasteur.* 1959;96(2):238-241.
37. Celum C, Morrow RA, Donnell D, et al. Daily oral tenofovir and emtricitabine-tenofovirpreexo sure prophylaxis reduces herpes simplex virus type2 acquisition among heterosexual HIV-1-uninfected men and women: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2014;161(1):11-19.
38. Day PM, Lowy DR, Schiller JT. Heparan sulfate-independent cell binding and infection with furin-precleaved papillomavirus capsids. *J. Virol.* 2008;82(24):12565-12568.
39. De Paola G, Minah G. Effect of an antiseptic mouth rinse on salivary microbiota. *American J. Dent.* 1996;9:93-95.
40. deSanjose S, Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *J. Virus Res.* 2002;89(2):201-211.
41. Harrison PF, Hemmerling A, Romano J, et al. Developing multipurpose reproductive health technologies: an integrated strategy. *AIDS Res. Treat.* 2013. E-pub 790154. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/790154>.
42. Patton DL, Sweeney YT, Agnew KJ, et al. Development of a nonhuman primate model for *Trichomonas vaginalis* infection. *Sex. Transm. Dis.* 2006;33(12):743-746.
43. Roberts JN, Buck CB, Thompson CD, et al. Effect of Pap smear collection and carriagean on cervicovaginal human papillomavirus-16 infection in a rhesus macaque model. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011;103(9):737-743.
44. Abdool-Karim Q, Abdool-Karim SS, Frohlich JA, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science.* 2010;329(5996):1168-1174.
45. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuncted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009;374(9686):301-314.
46. Belshe RB, Leone PA, Bernstein DI, et al. Efficacy results of a trial of a Herpes simplex vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(1):34-43.
47. Young Holt B, Romano J, Manning J, et al. Ensuring successful development and introduction of multipurpose prevention technologies through an innovative partnership approach. *BJOG.* 2014;121(5):3-8.
48. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine.* 2008;26(10):K17-K28.
49. Feier I, Onisei D. Listerine® in Romania—a new beginning. *Med. Evol.* 2010;16(1):79-82.
50. Fernandez-Romero J.A, Deal C, Herold BC. Multipurpose prevention technologies: the future of HIV and STI protection. *Trends in Microbiology.* 2015;23(7):429-436.
51. Fernández-Romero JA, Teleshova N, Zydowsky TM, Robbiani M. Preclinical assessments of vaginalmicrobicide candidate safety and efficacy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2014. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2014.12.005>.
52. Roberts JN, Buck CB, Thompson CD, et al. Genital transmission of HPV in a mousemodel is potentiated by nonoxynol-9 and inhibited by carriagean. *Nat. Med.* 2007;13(7):857-861.
53. Global Incidence and Prevalence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections – 2008. World Health Organization, Geneva, 2012. 20 p.
54. Nixon B, Stefanidou M, Mesquita PM, et al. Griffithsin protects mice from genital herpes by preventing cell-to-cell spread. *J. Virol.* 2013;87(11):6257-6269.
55. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, et al. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta analysis of longitudinal studies. *Aids.* 2006;20(1):73-83.
56. Tan DH, Murphy K, Shah P, Walsmsley SL. Herpes simplex virus type 2 and HIV disease progression: a systematic review of observational studies. *BMC Infect. Dis.* 2013;13:502. doi: 10.1186/1471-2334-13-502
57. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007;370(9590):890-907.
58. Machalek DA, Chow EP, Garland SM, et al. Human Papillomavirus Prevalence in Unvaccinated Heterosexual Men After a National Female Vaccination Program. *J. Infect. Dis.* 2017;215(2):202-208.
59. Carter JJ, Wipf GC, Madeleine MM, et al. Identification of human papillomavirus type 16 L1 surface loops required for neutralization by human sera. *J. Virol.* 2006;80(10):4664-4672.
60. Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, et al. Immunization with virus-like particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J. Virol.* 1995;69(6):3959-3963.
61. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010;102(5):325-339.
62. Rodríguez A, Kleinbeck K, Mizenina O, et al. In vitro and in vivo evaluation of two carriagean-based formulations to prevent HPV acquisition. *Antiviral Res.* 2014;108:88-93.
63. Day PM, Kines RC, Thompson CD, et al. In vivo mechanisms of vaccine-induced protection against HPV infection. *Cell Host Microbe.* 2010;8(3):260-270.
64. Abraham MC, Desjardins M, Filion LG, Garber GE. Inducible immunity to *Trichomonas vaginalis* in a mouse model of vaginal infection. *Infect. Immun.* 1996;64(9):3571-3575.
65. Mesquita PM, Rastogi R, Segarra TJ, et al. Intravaginal ring delivery of tenofovirdisoproxil fumarate for prevention of HIV and herpes simplex virus infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012;67(7):1730-1738.
66. Mori T, O'Keefe BR, Sowder RC 2nd, et al. Isolation and characterization of griffithsin, anovel HIV-inactivating protein, from the red alga *Griffithsia* sp. *J. Biol. Chem.* 2005;280(10):9345-9353.
67. Kirby T. FDA approves new upgraded Gardasil 9. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):e56.
68. Kulda J. Employment of Experimental Animals in Studies of *Trichomonas vaginalis* Infection, Chapt. 8,112-154. In: *Trichomonads Parasitic in Humans*. Ed. B.M. Honigberg.-New York: Springer, 1990. 424 p.
69. Lissouba P, Van de Perre P, Auvert B. Association of genital human papillomavirus infection with HIV acquisition: a systematic review and meta-analysis. *Sex. Transm. Infect.* 2013;89(5):350-356.
70. Looker KJ, Garnett GP, Schmid GP. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. *Bull. World Health Organ.* 2008;86(10):805-812.
71. Lowy DR, Schiller JT, Lowy DR. Reducing HPV-associated cancer globally. *Cancer Prev. Res.* 2012;5(1):18-23.
72. Herold BC, Scordi-Bello I, Cheshenko N, et al. Mandelic acid condensation polymer: novel candidate microbicide for prevention of human immunodeficiency virus and herpes simplex virus entry. *J. Virol.* 2002;76(22):11236-11244.
73. Mavrov G, Bondarenko G, Scherbakova I. Prevalence features of sexually transmitted infections and HIV in Ukraine. Abstract book of 27th IUSTI Conference “STIs and HIV: Time for protection”, Antalya (Turkey), 6-8 September 2012, Antalya. 63 p.

of Sexually Transmitted Diseases. – 2016. Article ID 7684768. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7684768>.

77. Neutralization of human papillomavirus with monoclonal antibodies reveals different mechanisms of inhibition [Text] / P.M. Day, C.D. Thompson, C.B. Buck [et al.] // *Virology*. – 2007. – Vol. 81. – No. 16. – P. 8784–8792.

78. Pereira R. Insights into the role and function of L2, the minor capsid protein of papillomaviruses [Text] / R. Pereira, I.I. Hitzeroth, E.P. Rybicki // *Arch. Virol.* – 2009. – Vol. 154. – No. 2. – P. 187–197.

79. PTN 035 phase II/III randomised safety and effectiveness study of the vaginal microbicides Buffer Gel and 0.5% PRO 2000 for the prevention of sexually transmitted infections in women [Text] / M.B. Guffey, B. Richardson, M. Husnik [et al.] // *Sex. Transm. Infect.* – 2014. – Vol. 90. – No. 5. – P. 363–369.

80. Role of heparan sulfate in attachment to and infection of the murine female genital tract by human papillomavirus [Text] / K.M. Johnson, R.C. Kines, J.N. Roberts [et al.] // *J. Virol.* – 2009. – Vol. 83. – No. 5. – P. 2067–2074.

81. Scaleable manufacture of HIV-1 entryinhibitor griffithsin and validation of its safety and efficacy as atypical microbicide component [Text] / B.R. O'Keefe, F. Vojdani, V. Buffa [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106. – No. 15. – P. 6099–6104.

82. Schiller, J.T. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines [Text] / J.T. Schiller, X. Castellsagué, S.M. Garland // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30. – Suppl. 5. – P. F123–F138.

83. Seminal plasma reduces the effectiveness of topical polyanionic microbicides [Text] / S. Patel, E. Hazrati, N. Cheshenko [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 196. – No. 9. – P. 1394–1402.

84. Significant decrease of ethinylestradiol with nevirapine, and of etonogestrel with efavirenz in HIV-positive women [Text] / N.K. Landolt, N. Phanuphak, S. Ubolyam [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2014. – Vol. 66. – No. 2. – P. e50–e52.

85. Spiegel C. A. Microflora Associated with *Trichomonas vaginalis* and Vaccination Against Vaginal Trichomoniasis [Text] / C.A. Spiegel / Chapt. 10, pp. 213–224 / In: *Trichomonads Parasitic in Humans* / Ed: B. M. Honigberg. – New York: Springer, 1990. – 424 p.

86. Strick L.B. Management of herpes simplex virus type2 infection in HIV type 1-infected persons [Text] / L.B. Strick, A. Wald, C. Celum // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 43. – No. 3. – P. 347–356.

87. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas [Text] / J.A. Suzich, S.J. Ghim, F.J. Palmer-Hill [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – Vol. 92. – No. 25. – P. 11553–11557.

88. The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire [Text] / P.D. Ghys, K. Fransen, M.O. Diallo [et al.] // *Aids.* – 1997. – Vol. 11. – No. 12. – P. F85–F93.

89. The biology and life-cycle of human papillomaviruses [Text] / J. Doorbar, W. Quint, L. Banks [et al.] // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30. – Suppl. 5. – P. F55–F70.

90. The effectiveness of Carraguard, a vaginalmicrobicide, in protecting women against high-risk human papillomavirus infection [Text] / D. Marais, D. Gawarecki, B. Allan [et al.] // *Antivir. Ther.* – 2011. – Vol. 16. – No. 8. – P. 1219–1226.

91. The initial steps leading to papillomavirusinfection occur on the basement membrane prior to cell surface binding [Text] / R.C. Kines, C.D. Thompson, D.R. Lowy [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106. – No. 48. – P. 20458–20463.

92. The initial steps leading to papillomavirus infection occur on the basement membrane prior to cell surface binding [Text] / R.C. Kines, C.D. Thompson, D.R. Lowy [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106. – No. 48. – P. 20458–20463.

93. The Kirby Institute. HIV, viral hepatitis and sexually transmissible infections in Australia. Annual Surveillance Report 2016 [Text] / The Kirby Institute, UNSW Australia, Sydney NSW 2052, 2017. – 172 p.

94. Treatment of sexually transmitted infections for HIV prevention: end of the road or new beginning [Text] / R. Hayes, D. Watson-Jones, C. Celum [et al.] // *Aids.* – 2010. – Vol. 24. – Supl. 4. – P. S15–S26.

95. *Trichomonas vaginalis* antimicrobial drug resistance in 6 US cities, STD Surveillance Network, 2009–2010 [Text] / R.D. Kirkcaldy, P. Augustini, L.E. Asbel [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 18. – No. 6. – P. 939–943.

96. Use of hormonal contraceptives and risk of HIV-1 transmission: a prospective cohort study [Text] / R. Hefron, D. Donnell, H. Rees [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 12. – No. 1. – P. 19–26.

97. Use of intravaginal microbicides to prevent acquisition of *Trichomonas vaginalis* infection in Lactobacillus-pretreated, estrogenized young mice [Text] / W.B. Lushbaugh, A.C. Blossom, P.H. Shah [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2000. – Vol. 63. – No. 5–6. – P. 284–289.

98. Using case management in Ukraine for sexually transmitted infections in most-at-risk populations [Text] / G.I. Mavrov, I. Scherbakova, G.M. Bondarenko [et al.] // Abstractbook of 26th IUSTI-Europe Congress "Stay in galert for sexual health", September 8-10, 2011, Riga (Latvia). – Riga, 2011. – P. 120.

99. 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. – No. 2. – P. 1153–1160.

100. World Health Organization. [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/>]

101. World Health Organization. [<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/maternal-mortality-2013/en/>]

102. Zinc acetate/carrageenan gels exhibit potent activity in vivo against high-dose herpes simplex virus 2 vaginal and rectal challenge [Text] / J.A. Fernández-Romero, C.J. Abraham, A. Rodriguez, [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – No. 1. – P. 358–368.

74. Mavrov GI, Kochetova NV, Savenko OYu. STI and HIV in Ukraine: the role of vulnerable population groups. 12th IUSTI WorldCongress, November 2-5, 2011, NewDelhi, India. Abstractbook. 71 p.

75. Mavrov GI. STI and HIV in Ukraine: two epidemics merging through vulnerable population groups. 26th IUSTI-EuropeCongress, September 8-10, 2011, Riga, Latvia. Abstractbook. 115 p.

76. Mpondo BC. New Biomedical Technologies and Strategies for Prevention of HIV and Other Sexually Transmitted Infections. Journal of Sexually Transmitted Diseases. Article ID 7684768, 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7684768>.

77. Day PM, Thompson CD, Buck CB, et al. Neutralization of human papillomavirus with monoclonal antibodies reveals different mechanisms of inhibition. *Virology*. 2007;81(16):8784–8792.

78. Pereira R, Hitzeroth II, Rybicki EP. Insights into the role and function of L2, the minor capsid protein of papillomaviruses. *Arch. Virol.* 2009;154(2):187–197.

79. Guffey MB, Richardson B, Husnik M, et al. PTN 035 phase II/III randomised safety and effectiveness study of the vaginal microbicides BufferGel and 0.5% PRO 2000 for the prevention of sexually transmitted infections in women. *Sex. Transm. Infect.* 2014;90(5):363–369.

80. Johnson KM, Kines RC, Roberts JN, et al. Role of heparan sulfate in attachment to and infection of the murine female genital tract by human papillomavirus. *J. Virol.* 2009;83(5):2067–2074.

81. O'Keefe BR, Vojdani F, Buffa V, et al. Scaleable manufacture of HIV-1 entryinhibitor griffithsin and validation of its safety and efficacy as atypical microbicide component. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009;106(15):6099–6104.

82. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine.* 2012;30(5):F123–F138.

83. Patel IS, Hazrati E, Cheshenko N, et al. Seminal plasma reduces the effectiveness of topical polyanionic microbicides. *J. Infect. Dis.* 2007;196(9):1394–1402.

84. Landolt NK, Phanuphak N, Ubolyam S, et al. Significant decrease of ethinylestradiol with nevirapine, and of etonogestrel with efavirenz in HIV-positive women. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2014;66(2):e50–e52.

85. Spiegel CA. Microflora Associated with *Trichomonas vaginalis* and Vaccination Against Vaginal Trichomoniasis. Chapt. 10, 213–224. In: *Trichomonads Parasitic in Humans*. Ed: B.M. Honigberg, New York: Springer, 1990. 424 p.

86. Strick LB, Wald A, Celum C. Management of herpes simplex virus type2 infection in HIV type 1-infected persons. *Clin. Infect. Dis.* 2006;43(3):347–356.

87. Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ, et al. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995;92(25):11553–11557.

88. Ghys PD, Fransen K, Diallo MO, et al. The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS.* 1997;11(12):F85–F93

89. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine.* 2012;30(5):F55–F70.

90. Marais D, Gawarecki D, Allan B, et al. The effectiveness of Carraguard, a vaginalmicrobicide, in protecting women against high-risk human papillomavirus infection. *Antivir. Ther.* 2011;16(8):1219–1226.

91. Kines RC, Thompson CD, Lowy DR, et al. The initial steps leading to papillomavirus infection occur on the basement membrane prior to cell surface binding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009;106(48):20458–20463.

92. Kines RC, Thompson CD, Lowy DR, et al. The initial steps leading to papillomavirus infection occur on the basement membrane prior to cell surface binding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009;106(48):20458–20463.

93. The Kirby Institute. HIV, viral hepatitis and sexually transmissible infections in Australia. Annual Surveillance Report 2016. The Kirby Institute, UNSW Australia, Sydney, NSW 2052, 2017. 172 p.

94. Hayes R, Watson-Jones D, Celum C, et al. Treatment of sexually transmitted infections for HIV prevention: end of the road or new beginning. *AIDS.* 2010;24(4):S15–S26.

95. Kirkcaldy RD, Augustini P, Asbel LE, et al. *Trichomonas vaginalis* antimicrobial drug resistance in 6 US cities, STD Surveillance Network, 2009–2010. *Emerg. Infect. Dis.* 2012;18(6):939–943.

96. Hefron R, Donnell D, Rees H, et al. Use of hormonal contraceptives and risk of HIV-1 transmission: a prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2012;12(1):19–26.

97. Lushbaugh WB, Blossom AC, Shah PH, et al. Use of intravaginal microbicides to prevent acquisition of *Trichomonas vaginalis* infection in Lactobacillus-pretreated, estrogenized young mice. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2000;63(5-6):284–289.

98. Mavrov GI, Scherbakova IuV, Bondarenko GM, et al. Using case management in Ukraine for sexually transmitted infections in most-at-risk populations. Abstractbook of 26th IUSTI-Europe Congress "Stay in galert for sexual health", September 8-10, 2011, Riga (Latvia), 2011. 120 p.

99. Nixon B, Jandl T, Teller RS, et al. Vaginally delivered tenofovir disoproxil fumarate provides greater protection than tenofovir against genital herpes in a murine model of efficacy and safety. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014;58(2):1153–1160.

100. World Health Organization. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/>

101. World Health Organization. Available from: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/maternal-mortality-2013/en/>

102. Fernández-Romero JA, Abraham CJ, Rodríguez A, et al. Zinc acetate/carrageenan gels exhibit potent activity in vivo against high-dose herpes simplex virus 2 vaginal and rectal challenge. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012;56(1):358–368.

БИМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В СДЕРЖИВАНИИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИЧ И ДРУГИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, ЧАСТЬ 2)

Г.И. Мавров^{1,2}, Ю.В. Щербакова^{1,2}, М.А. Ярошенко³

¹ ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

² Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

³ Частная клиника «Оптима-Фарм»

Резюме

Каждый день более 1 млн человек заражаются инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), которые составляют значительную часть заболеваемости человечества, а также повышают риск приобретения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Существующие стратегии профилактики и предупреждения ИППП, включая изменение поведения, распространение презервативов и раннюю терапию, не привели к их существенному сокращению, что указывает на необходимость поиска новых стратегий.

Цель данного обзора – обобщить новые биомедицинские подходы к профилактике ИППП, включая многоцелевые технологии, а также выявить научные и организационные препятствия, которые необходимо преодолеть.

Материалы и методы: за период 1993–2017 гг. анализировались статьи, найденные в базе данных PubMed, глобальные отчеты UNAIDS (ЮНЭЙДС) – агентства ООН по борьбе со СПИДом, отчеты отдельных стран, материалы Всемирной организации здравоохранения, презентации и/или тезисы тематических конференций, результаты выполнения национальных программ по ВИЧ.

Выводы: ВИЧ и другие ИППП являются частью глобального кризиса здравоохранения. В настоящее время разрабатываются новые многоцелевые технологии профилактики (МТП) для защиты от ВИЧ и ИППП, действующих в рамках одного продукта. МТП должны быть тщательно испытаны, чтобы применяться широко, но с учетом различных культурных и социальных факторов, а также потенциальных сложностей и рисков.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, инфекции, передающиеся половым путем, вирус простого герпеса-2, вирус папилломы человека, трихомоноз, многоцелевые технологии профилактики.

BIOMEDICAL TECHNOLOGIES IN HIV AND OTHER SEXUALLY TRANSMITTED PATHOGENS SPREAD CONTROL (LITERATURE REVIEW, PART 2)

G.I. Mavrov^{1,2}, Yu.V. Shcherbakova^{1,2}, M.A. Iaroshenko³

¹ SE «Institute of Dermatology and Venereology NAMS of Ukraine»

² Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

³ Private clinic «Optima-Farm»

Abstract

Every day more than 1 million people become infected with sexually transmitted infections (STIs), which constitute a significant proportion of mankind's morbidity, and increase the risk of acquiring the human immunodeficiency virus (HIV). Existing strategies for the control and prevention of STIs, including behavioral change, condom distribution and early therapy, have not led to a significant STI/HIV reduction, which points to the need of finding new strategies.

The purpose of this review is to generalize new biomedical approaches to STI prevention, including multi-purpose technologies (MPTs), and to identify the scientific and organizational obstacles that need to be overcome.

Materials and methods: for the period 1993–2017 we observed: the articles found in the PubMed database, UNAIDS (UN agency on AIDS) global reports, solitary country reports, World Health Organization materials, presentations and/or theses of thematic conferences, implementation of national HIV programs.

Conclusions: HIV and other STIs are part of the global health crisis. At present, new MPTs are being developed to protect against HIV and STIs operating within a single product. MPTs should be carefully tested to be applied widely, but taking into account various cultural and social factors, as well as potential difficulties and risks.

Key words: human immunodeficiency virus, sexually transmitted infections, herpes simplex virus-2, human papillomavirus, Trichomonas vaginalis, multipurpose prevention technologies.

Відомості про авторів:

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

Щербакова Юлія Валеріївна – д-р мед. наук, ст. наук. співроб. відділу вивчення впливу епідемії ВІЛ/СНІДу на проблему ІПСШ, ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», асистент кафедри дерматовенерології та ВІЛ/СНІДу, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України; e-mail: iuliiashcherbakova@gmail.com

Ярошенко Марія Олександрівна – лікар-дерматовенеролог, приватна клініка «Оптима-Фарм», м. Київ; e-mail: mariiaroshenko@gmail.com