

УДК 616.98:578.28HIV-085.37
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-49-59>

Микробициды для топической иммунопрофилактики ВИЧ-инфекции

Жернов Ю.В., Хаитов М.Р.

*Институт иммунологии
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24*

РЕЗЮМЕ

Микробициды являются антисептическими топическими лекарственными средствами, способствующими напрямую или опосредованно сдерживать проникновение инфекционного агента в организм человека, тем самым предотвращая половую передачу вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и других заболеваний, передающихся половым путем. Они обладают не только прямым местным противовирусным механизмом действия при половой передаче ВИЧ, но и влияют на компоненты мукозального иммунитета во влагалище.

В данной статье авторами рассмотрены фармацевтические и биомедицинские аспекты применения кандидатных микробицидов, представлены разнообразные классификации этих препаратов, описаны наиболее значимые представители каждой химической группы, указаны механизмы их действия. Помимо этого даны представления о структуре и функции мукозального иммунитета и показана значимость мукозального иммунного ответа на вирус при половой передаче ВИЧ-инфекции. Отдельно рассматриваются экспериментальные модели, которые применяются для тестирования кандидатных микробицидов. Для каждого описанного в статье химического соединения представлен краткий обзор доклинических и клинических исследований по разработке на его основе микробицида. Даны общие представления о таком новом разнообразном классе медицинских иммунобиологических препаратов, как микробициды, которые должны в ближайшем будущем уменьшить риск половой передачи ВИЧ и сдержать эпидемию ВИЧ-инфекции и синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, микробициды, топическая профилактика, мукозальный иммунитет.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Жернов Ю.В., Хаитов М.Р. Микробициды для топической иммунопрофилактики ВИЧ-инфекции. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 49–59. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-49-59>.

✉ Жернов Юрий Владимирович, e-mail: y.zhernov@nrcki.ru.

УДК 616.98:578.28HIV-085.37

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-49-59>

Microbicides for topical immunoprevention of HIV infection

Zhernov Yu.V., Khaitov M.R.*Institute of Immunology**24, Kashirskoye Sh., Moscow, 115478, Russian Federation*

ABSTRACT

Microbicides are antiseptic topical drugs that help directly or indirectly inhibit the penetration of an infectious agent into the human body, thereby preventing the sexual transmission of HIV-infection and other sexually transmitted diseases. Microbicides have an antiviral mechanism of action in the sexual transmission of HIV and affect the components of mucosal immunity in the vagina. In this article, the pharmaceutical and biomedical aspects of microbicide application are examined and diverse classifications of microbicides are presented. For each group of chemicals, the most important representatives and their mechanisms of action are described.

This article also presents the structure and function of mucosal immunity, and shows the importance of the mucosal immune response in the sexual transmission of HIV. This work also exhibits the experimental models for testing of candidate microbicides. For each compound described, a review of preclinical research and clinical trials is provided, covering its development as a microbicide. This paper gives an overview of microbicides, a new class of chemically diverse immunobiological medications reducing the risk of sexual transmission of HIV. The use of microbicides is believed to curb the HIV/AIDS epidemic in the nearest future.

Key words: HIV infection, AIDS, microbicides, topical prevention, mucosal immunity.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they have received no funding for the study.

For citation: Zhernov Yu.V., Khaitov M.R. Microbicides for topical immunoprevention of HIV infection. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (1): 49–59. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-49-59>.

ВВЕДЕНИЕ

По данным ЮНЭЙДС, в 2017 г. число живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) в мире составило 36,9 млн, из которых около 10% являются детьми моложе 15 лет. В 2017 г. число новых случаев заражения ВИЧ составило более 1,8 млн человек. От оппортунистических инфекций при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД) в 2017 г. умерли более 940 тыс. человек. При этом к концу 2017 г. уже более 35 млн больных СПИДом умерли во всем мире с момента фиксирования первых случаев заражения в 1981 г.

В 2017 г. в России зарегистрировано более 1,1 млн ВИЧ-инфицированных, в том числе 8 527 детей, из которых 6 532 рождены ВИЧ-инфицированными матерями [1]. Однако оценочно

в России проживает не менее 1,5 млн ВИЧ-инфицированных граждан и 100 тыс. временно прибывших ВИЧ-инфицированных иностранцев. Борьба с ВИЧ-инфекцией и мониторинг ВИЧ-инфекции и СПИДа остаются важнейшими задачами российского здравоохранения [2].

Проблема ВИЧ-инфекции еще далека от своего разрешения. Однако первичная серодиагностика ВИЧ-инфекции в комбинации с высокоактивной специфической антиретровирусной терапией позволила приостановить распространение эпидемии и продлить жизнь инфицированных пациентов [3]. Стало понятным, что до момента появления эффективной вакцины необходим комплексный подход в борьбе с ВИЧ-инфекцией и СПИДом с применением всех средств терапии и профилактики. Более того, проведенные исследования достоверно показывают, что

профилактика ВИЧ-инфекции в группах высокого риска является экономически более выгодной, чем терапия [4].

В макрорегионах мира эпидемия ВИЧ-инфекции и СПИДа является неоднородной. В развитых странах за последние 5 лет эпидемию удалось повернуть вспять за счет проведения единых государственных программ лечения, а также активной разработки учеными лекарственных препаратов и вакцин против ВИЧ-инфекции. В развивающихся странах наблюдается противоположная ситуация, происходит экспоненциальный рост числа новых случаев заражения ВИЧ, причем более 50% случаев регистрируются среди женщин [5]. Феминизация ВИЧ-инфекции характерна для поздних стадий эпидемий при заражении все большего числа людей. Наихудшая ситуация наблюдается в странах Южной Африки, где менее чем 7% женщин вступают в половые контакты с новым партнером с презервативом, при этом в Южной Африке проживает около 20% от числа всех инфицированных ВИЧ [6]. В связи с этим остро стоит вопрос разработки дополнительных средств профилактики, контролируемых женщиной, вне зависимости от полового партнера. Такими средствами профилактики стали микробициды.

ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ О МИКРОБИЦИДАХ

Под микробицидами следует понимать антисептические топические лекарственные средства, способствующие напрямую или опосредованно сдерживать проникновение инфекционного агента в организм человека, тем самым предотвращая заражение. Микробициды наряду с вакцинами и доконтактной профилактикой относятся к средствам биомедицинской профилактики ВИЧ-инфекции и СПИДа. В данной статье рассматриваются микробициды, защищающие от вируса иммунодефицита человека, хотя по определению возможна разработка микробицидов против всех известных заболеваний, передающихся половым путем.

В настоящее время в России, как и во всем мире, микробицидов на фармацевтическом рынке нет. Хотя на разных стадиях фармакологических испытаний находятся десятки препаратов, и более сотни потенциальных веществ тестируются на анти-ВИЧ-активность. Разработка и поиск эффективных микробицидов являются актуальной задачей биомедицинской профилактики ВИЧ-инфекции и СПИДа [7]. Использование работниками коммерческого секса микробицидов с эффективностью 50–80% позволит снизить

ежедневный риск заражения на 28%, а микробицидов с эффективностью 30–50% (подавляющее большинство современных тестируемых микробицидов) – на 17%. Микробицид с эффективностью 60%, используемый в 73 развивающихся странах, при учете, что только 20% женщин этих стран сексуально активны, сможет предотвратить заражение 2,5 млн людей ВИЧ-инфекцией за 3 года. Наиболее масштабные клинические испытания микробицидных препаратов на сегодняшний день проведены CAPRISA (1,0%-й вагинальный гель тенофовир) и VOICE (1,0%-й вагинальный гель тенофовир в комбинации с двумя оральными препаратами Viread и Truvada на основе тенофовира). Есть данные о том, что степень защиты от заражения ВИЧ среди исследуемых групп мужчин, практикующих секс с мужчинами, при использовании микробицидов составила более 90%, причем защита от заражения может быть близка к 100% при регулярном и достаточном применении Truvada [8].

Перед разработчиками микробицидов поставлены глобальные задачи: микробициды должны осуществлять первичную защиту от ВИЧ (в отсутствие презервативов), вторичную защиту от ВИЧ (при разрыве презерватива) и, что немаловажно, микробициды являются препаратами сдерживания эпидемии до момента разработки анти-ВИЧ-вакцин. Микробициды должны отвечать следующим требованиям: быть безопасными для человека и не разрушать эпителиальные барьеры в местах их нанесения, обладать высокой эффективностью и продолжительностью действия, кумулятивным эффектом, защищать от нескольких инфекционных агентов, оказывать спермицидный и ранозаживляющий эффекты, иметь низкую себестоимость и отпускаться в аптеках без рецепта.

МУКОЗАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Так как микробициды созданы для профилактики половой передачи ВИЧ-инфекции, они способны влиять на мукозальный иммунный ответ во влагалище. Мукозальная иммунная система является сдерживающим фактором для инфекционных агентов при половом пути передачи, являясь автономной подсистемой иммунитета. Главной составляющей мукозальной иммунной системы наряду с эпителием барьерных органов является мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань.

Дистальные отделы женских половых путей выстилает многослойный плоский неороговевающий эпителий, экспрессирующий толл-подобные

рецепторы и выделяющий слизь, включающий клетки Лангерганса и CD8 $\alpha\alpha$ + g δ T-клетки. В подслизистом слое находятся макрофаги, NK-клетки, интерстициальные дендритные клетки, CD4+ и CD8+ T-клетки, В-клетки [9–11]. Миграция клеток осуществляется в региональные лимфатические узлы, где происходит иммунный ответ.

Особенностями мукозальной иммунной системы дистальных отделов урогенитального тракта являются: преобладание иммуноглобулина (Ig) G по сравнению с секреторным IgA (sIgA), отсутствие организованных лимфатических фолликулов в субмукозе, влияние половых гормонов на регуляцию иммунных процессов. Слизистый секрет содержит флору Дедерлейна: лактобациллы, бифидобактерии, пептострептококки, представляющие 80–95% всей микрофлоры, составляющие нормоценоз влагалища. Доля лактобацилл (палочек Дедерлейна) составляет не менее 80% от общего количества микроорганизмов (10^8 – 10^{12} КОЕ/мл). Во влагалище присутствуют H₂O₂, лизоцим, антимикробные пептиды и другие факторы антимикробной резистентности.

Однозначного механизма персистенции ВИЧ через эпителиальный барьер не описано. Известно, что не все вирионы могут проникнуть через слизистые оболочки [12–14]. То есть уже на первых этапах инфекционного процесса происходит селекция генотипа вируса, что отсутствует при парентеральном пути передачи, который, по-видимому, и определяет такое разнообразие циркулирующих рекомбинантных форм ВИЧ.

Мукозальный иммунный ответ на инфекцию ВИЧ-1 включает несколько этапов [15]. Инфекционные вирионы, как ассоциированные с клетками, так в виде свободных частиц, заражают хозяина по одному из вышеописанных путей. Вирусные частицы, не ассоциированные с клетками, могут быть связаны и нейтрализованы sIgA, молекулы которого секретируются В-клетками на поверхность слизистой [16, 17]. Активацию В-клеток поддерживают мукозные дендритные клетки, которые помогают в их переключении с выработки IgG на sIgA [18]. Не связавшиеся с sIgA вирусные частицы захватываются дендритными клетками и попадают в субмукозный эпителий, где заражают T-клетки CD4+ и макрофаги. Однако ВИЧ, захваченный дендритными клетками, может быть блокирован по Fc-опосредованному механизму. ВИЧ-специфические нейтрализующие антитела могут ингибировать передачу вируса от дендритных клеток к T-клеткам [19]. Существует, вероятно, еще множество неописанных механизмов ингибирования вируса в субму-

козе, которые являются второй селективной системой для генетического разнообразия ВИЧ при половом механизме передачи.

После передачи ВИЧ CD4 T-клеткам микроциркуляторного русла наступает системный иммунный ответ, при котором вирус-специфические антитела связывают вирионы и нейтрализуют их или связываются с Fc-рецепторами, опосредуя активацию антивирусного ответа другими клетками. T-клетки CD8+ продуцируют цитокины и лизируют зараженные T-клетки CD4+, а T-клетки CD4+ продуцируют цитокины и костимулируют эффекторные клетки, такие как цитотоксичные T-лимфоциты [15]. Время наступления системного иммунного ответа от момента инфицирования варьирует в пределах 48–72 ч.

Учитывая описанное, при разработке микробицидов крайне важно понимать, что для обеспечения первой линии защиты от проникновения ВИЧ через слизистую необходимо не только, чтобы данные препараты обладали противовирусной активностью, но и не нарушали нормофлору влагалища, не разрушали эпителий и не приводили к большей возможности проникновения вируса. При этом конкурентным преимуществом при создании микробицидов является наличие у них способности к стимулированию мукозального иммунного ответа – второй линии защиты от проникновения ВИЧ, например способности вызвать эффективные В-клеточные ответы с продолжительно циркулирующими защитными NAb на слизистых оболочках.

КЛАССИФИКАЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ МИКРОБИЦИДОВ

Все современные кандидатные микробициды можно разделить на препараты быстрого действия, которые должны быть использованы в течение 1 ч до или после полового акта, и препараты, способные высвободить активный компонент длительное время (продолжительного действия). К первому типу можно отнести такие формы выпуска микробицидов, как гели, кремы, мази, лосьоны, аэрозоли, таблетки, жидкости для полоскания и аппликационные пленки. Преимуществом этих форм микробицидов является простота их нанесения или введения, недостатком – непродолжительный период действия активного компонента в связи с быстрым удалением с поверхности эпителия.

Ко второму типу препаратов относят микробициды, форма выпуска которых сочетается со специальными приспособлениями – контрацептивными губками, вагинальными кольцами,

маточными (цервикальными) колпачками, либо заключена в вагинальные или ректальные свечи. Преимуществом таких форм выпуска микробицидов будет являться более длительный период поддержания вирулицидной концентрации активного вещества (свечи – около 12 ч; губки, колпачки и кольца требуют замены только один раз в месяц). Недостатком форм микробицидов с длительным механизмом действия является их механическая установка, которая может потребовать гинекологического вмешательства.

Выделяют следующие структурно-функциональные группы микробицидов: детергенты, или поверхностно-активные вещества (ПАВ); стабилизаторы рН и усилители кислотности; полианионы; дендримеры; полисахарид-связывающие пептиды; ингибиторы репликации ВИЧ. Механизм действия микробицидов на основе детергентов, или ПАВ, сводится к солюбилизации оболочки вируса и разрушению капсидных белков. Известными представителями данного класса микробицидов являются ноноксинол-9 (N-9), додецилсульфат натрия (натриевая соль лаурилсерной кислоты, sodium dodecyl sulfate (SDS)), и смесь цетил-N-бетаина и оксида мирамистина (1,0% C31G; SAVVY) [20].

Данный механизм действия детергентов является неспецифическим, эпителий человека также подвергается разрушению, образуются эрозии и язвы, что приводит к увеличению риска заражения ВИЧ. Фаза II клинических испытаний ноноксинола-9 показала увеличение риска инфицирования ВИЧ при использовании препарата более 3 раз в сутки [21]. Фаза III клинических испытаний вагинального геля SAVVY на основе 1,0%-го раствора смеси цетил-N-бетаина и оксида мирамистина, проводимые в Гане и Нигерии, не показали значительных отличий данного препарата от плацебо, что свидетельствует о низкой анти-ВИЧ-активности [22]. Аналогичные результаты были получены и при тестировании геля на основе додецилсульфата натрия, хотя данный продукт позиционировался как потенциальный ингибитор оболочечных (ВИЧ, вирус простого герпеса) и безоболочечных вирусов (вирус папилломы человека, ротавирус, полиовирус) [23]. По этой причине разработка микробицидов на основе детергентов на данный момент прекращена.

Другой группой микробицидов с неспецифическим механизмом действия являются стабилизаторы рН и усилители кислотности. Такие микробициды относятся только к вагинальным, а механизм их действия сводится к поддержанию кислой среды влагалища женщины на уровне

рН 4. Все микробициды этой группы являются и спермицидами, так как рН семенной жидкости нейтрализует кислую среду влагалища, способствующей проникновению вируса. Интересно то, что в некоторых районах Африки в племенах женщины использовали лимонный сок, предохраняясь от нежелательной беременности. Лимонная и яблочная кислоты, входящие в состав лимонного сока, обладают вирулицидной активностью, т. е. являются микробицидами. Но, как и ПАВ, данные кислоты обладают эрозивным действием на эпителий влагалища. В начале XXI в. врачами была предпринята попытка использовать лактобактерии как микробициды-стабилизаторы рН влагалища. Лактобактерии достаточно давно используются для лечения различных дисбиозов, но эффект такой терапии остается недолгим, а рост колоний лактобактерий занимает достаточно долгое время. Впоследствии исследования по разработке микробицидов на основе генетически не модифицированных *Lactobacillus sp.* прекратились.

Современным представителем микробицидов – усилителей собственной защиты эпителия является Buffer Gel. Его активный компонент – карбопол, представляющий собой полимер акриловой кислоты, способной значительно снижать кислотность среды влагалища. Доклинические испытания Buffer Gel, проведенные на макаках с использованием методов вагинальной кольпоскопии и ректального лаважа, показали его эффективность в отношении передачи вируса иммунодефицита обезьян (ВИО, англ. simian immunodeficiency virus (SIV)), и нежелательной беременности без нарушения целостности эпителия влагалища [24]. Клинические исследования, проведенные на женщинах-добровольцах в Индии и Таиланде, подтвердили эффективность действия препарата [25]. В 2009 г. Национальный институт алергологии и инфекционных болезней США (NIAID) выявил угнетение врожденного иммунитета при многократном использовании Buffer Gel, что приостановило выход данного продукта на фармацевтический рынок.

Группа микробицидов на основе полианионов и дендримеров включает в себя такие вещества, как каррагинаны, полимеры нафталинсульфоната, сульфат целлюлозы, наноразмерные дендримеры и гуминовые кислоты. Общим механизмом действия этой группы микробицидов является ингибирование фузии вируса путем связывания поверхностных белков ВИЧ или рецепторов и ко-рецепторов клеток-мишеней.

Одними из первых микробицидов этой группы были каррагинаны – семейство линейных сульфа-

тированных полисахаридов. Каррагинаны сходны по своей структуре с гепарансульфатом, который используется многими микроорганизмами в качестве биохимического рецептора для первоначального прикрепления к клеточной мембране. Таким образом, каррагинаны выступают в качестве рецепторов-ловушек для фузии вируса [26]. Однако фаза III клинических испытаний, проведенная на 4 000 женщинах-добровольцах в Южной Африке в 2004–2007 гг., показала отсутствие статистически значимого влияния каррагинанов на половую передачу ВИЧ-инфекции [27].

Другими полианионными микробицидами являются полимеры нафталинсульфоната PIC 024-4 и PRO 2000. Механизм действия PRO 2000 сводится к конкуренции за связывание петли V3 белка ВИЧ gp120 с рецептором клеток-мишеней CD4 [28]. Масштабные клинические испытания вагинального геля PRO 2000, проведенные Microbicides Development Programme (MDP 301) на более чем 9 300 женщинах-добровольцах из ЮАР, Танзании, Уганды и Замбии, показали безопасность препарата, но его эффективность не была доказана.

Большой интерес в создании микробицидов вызывают дендримеры (арборолы) – макромолекулы с древообразной и регулярно ветвящейся структурой. На основе синтезированных дендримеров австралийской фармацевтической компанией Starpharma был разработан лубрикант Viva Gel. Доклинические испытания указывают на его высокую эффективность 85–100% при блокировании передачи вируса иммунодефицита обезьян (ВИО) у макаков. На данный момент Viva Gel проходит III фазу клинических испытаний.

Достаточно перспективными, по мнению авторов, природными дендримероподобными микробицидами могут стать гуминовые кислоты [29, 30]. Гуминовые кислоты являются сверхразветвленными полиэлектролитами, которые широко распространены в окружающей среде и представляют органические компоненты почвы, торфа, угля, пелоидов и водных систем. Структура гуминовых кислот представлена сетью полидисперсных ароматических и алифатических структур, высоко замещенных карбоксильными и гидроксильными группами. Гуминовые кислоты являются малотоксичными веществами [31] с антиоксидантной активностью [32]. В связи с наличием нескольких активных центров гуминовые кислоты можно рассматривать как комплексные микробициды. Показано, что синтетические аналоги гуминовых кислот, полученные путем полимеризации гидрохинона (HS-1500, оксигумат), способны ингибировать ВИЧ в клетках MT-2 [33], при этом полуэф-

фективная концентрация составила 50–300 нг/мл, а полутоксическая концентрация – 600 мкг/мл. Предположительным механизмом действия HS-1500 является блокирование связывания петли V3 gp120 с CD4 рецептором клеток-мишеней. Исследование Г.К. Жоопе и соавт. показало, что HS-1500 усиливает пролиферативный эффект фитогемагглютина на лимфоциты, полученные из крови ВИЧ-инфицированных пациентов [34]. Аналогичный эффект наблюдался при введении HS-1500 ВИЧ-положительным пациентам в дозе 4 г/сут в течение 2 нед. Наблюдаемая стимуляция пролиферации была связана с повышением продукции интерлейкина (ИЛ) 2 и экспрессией рецепторов ИЛ-2 вместе с уменьшением количества ИЛ-10 под действием HS-1500, что делает гуминовые кислоты потенциальными веществами для разработки многомишеневых микробицидов с анти-ВИЧ-активностью.

Еще одной перспективной группой микробицидов являются полисахарид-связывающие вещества. Особенностью этой группы является то, что ее представители относятся к природным пептидам. Основными представителями этой группы являются циановирин N (CVN), полученный из цианобактерий *Nostoc ellipsosporum*, и гриффитсин (GRFT), полученный из красных водорослей *Griffithsia*. Механизм действия микробицидов этой группы – связывание маннозных остатков на поверхности вириона с последующим ингибированием фузии. Эффективность данных белков в отношении ВИЧ-инфекции при ректальном и вагинальном введении была доказана в доклинических исследованиях [35].

Пептидные микробициды перспективны, так как возможно встроить ген, кодирующий данный пептид, в любой микроорганизм. В Национальном институте здоровья США (НИН) ведутся исследования по возможности колонизации влагалища женщин бактериями *Lactobacillus jensenii* со встроенным геном, продуцирующим белок циановирин N. Таким образом, микробицид на основе таких живых бактерий будет иметь несколько механизмов действия: способность связывать маннозные остатки на поверхности вириона и восстанавливать нормальную микрофлору влагалища.

Важной группой микробицидов являются композиции на основе ингибиторов репликации ВИЧ. Особенностью этой разнообразной по структуре группы является то, что активные вещества данных микробицидов уже показали свою эффективность в высокоактивной антиретровирусной терапии. Механизм действия сводится к ингибированию обратной транскрипции ВИЧ, в результате чего репликация вируса невозможна.

Одним из представителей ингибиторов репликации ВИЧ является дапивирин – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. На основе него был создан вагинальный гель, продемонстрировавший на этапе доклинических испытаниях способность предотвращения заражения ВИЧ-инфекцией гуманизированных мышей [36].

Ярким представителем ингибиторов репликации ВИЧ является аналог аденозинмонофосфата – тенофовир (Viread). Как микробицидная композиция тенофовир выпускается в виде 1,0%-го вагинального геля. Тенофовир гель показал эффективность 39% в клинических испытаниях Центра по программе исследований СПИДа в Южной Африке (CAPRISA) в июле 2010 г. [37]. Сейчас проходит III фаза (FACTS-001) клинических испытаний данного препарата на 2 700 женщинах-добровольцах из девяти стран Южной Африки. Перспективны микробициды третьего поколения на основе комбинаций антиретровирусных препаратов: тенофовир / эмтрицитабин в форме вагинальных таблеток (закончена I фаза клинических испытаний CONRAD) и маравирик / дапивирин в форме вагинальных колец (закончена I фаза клинических испытаний Microbicides Trials Network).

Помимо природных пептидов были созданы синтетические аналоги хемокинового корцептора CCR5. Одним из таких препаратов является PSC-RANTES, показавший в доклинических испытаниях способность ингибирования химерного вируса SHIVsF162-p3 у макак при вагинальном заражении [38]. Дальнейшее развитие фармакологии микробицидов характеризуется созданием их наноразмерных форм [39] и политаргетных микробицидов, способных предотвращать заражение от нескольких вирусных заболеваний, передающихся половым путем, включая ВИЧ-инфекцию.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ КАНДИДАТНЫХ МИКРОБИЦИДОВ

На начало 2018 г. около 80 препаратов проходят стадию доклинических испытаний и около 10 микробицидов находятся на разных фазах клинических испытаний. Большинство микробицидов, находящихся в доклинических испытаниях, – это пептиды и белки природного происхождения, ингибиторы на основе антител, т. е. препараты четвертого поколения. Следует ожидать в ближайшее время выход на фармацевтический рынок микробицидов третьего поколения на основе ингибиторов обратной транскриптазы,

для которых закончена III фаза клинических испытаний. Препараты же четвертого поколения могут появиться на фармацевтическом рынке не ранее, чем через 15–20 лет, так как средняя продолжительность доклинических испытаний одного лекарственного препарата составляет 10–15 лет, а клинических испытаний – приблизительно 10 лет. Отсутствуют и четкие критерии перехода кандидатных микробицидов на уровень клинических испытаний.

В США, где активно ведется поиск новых анти-ВИЧ-агентов, Управлением контроля качества продуктов и лекарств (U.S. Food and Drug Administration (FDA)) установлены следующие критерии к доклиническим испытаниям микробицидов:

1. Десятидневный тест вагинальной ирритации на кроликах.
2. Определение времени системной циркуляции препарата (установление фармакокинетики и фармакодинамики препарата).
3. Общие токсикологические исследования.
4. Генетические и специфические токсикологические исследования.
5. Прочие фармакологические исследования.
6. Определение воздействия на репродуктивную систему.
7. Исследование канцерогенных свойств.
8. Аллергологические исследования (определение гиперчувствительности и фотосенсибилизации).

9. Исследование тестируемого микробицида на способность нарушать целостность презерватива.

В Российской Федерации официально ни один препарат еще не начал проходить стадию доклинических испытаний. Это связано с тем, что до сих пор не разработаны требования к исследованиям микробицидов и в нормативных документах термин «микробицид» отсутствует. Для отечественной фармакологии очень важным является разработка и утверждение экспериментальной модели трансмиссии ВИЧ-инфекции *in vitro*, которая бы отображала процессы, происходящие *in vivo*, а также создание алгоритма скрининга микробицидных препаратов. Это позволило бы начать доклинические испытания отечественных микробицидов и запустило бы процесс по их активной разработке. Экспериментальные модели для оценки эффективности микробицидных препаратов можно разделить на три группы: животные модели, тканевые экспланты и клеточные модели.

Экспериментальные модели тестирования микробицидов на животных очень сложны в исполнении по причине того, что ВИЧ поражает человека

и лишь некоторые виды обезьян. Моделирование инфекции на макаках *Macaca fascicularis* возможно с помощью ВИО или с помощью химерных вирусов SIV/HIV-1 [40]. Анатомия и физиология половых органов обезьян и людей схожи, но данная модель является высокобюджетной и не применима для рутинной практики тестирования кандидатных микробицидов. Учеными в США была разработана модель вагинальной ирритации на кроликах [41], позволяющая посмотреть действие препарата на стенки влагалища и оценить нарушения эпителиального слоя. Но данная модель требует проведения дополнительных тестов для оценки анти-ВИЧ-активности.

Современные методы позволяют тестировать анти-ВИЧ-активность на гуманизированных мышьях линии BLT, с пересаженными от человека тканями красного костного мозга, печени и тимуса [42]. Мышиная модель достаточно точно повторяет человеческий патоген-специфический клеточный иммунный ответ, динамику выработки ВИЧ-1-специфических CD8⁺ Т-клеток во время острой фазы инфекции, а высокая скорость и воспроизводимость эволюции вирусного генома отражают процессы адаптации ВИЧ-1 к иммунному прессингу. Такая модель оптимальна для тестирования и открывает большие перспективы для изучения кандидатных микробицидов благодаря быстрому воспроизводству животных. Но требования к условиям содержания гуманизированных мышей остаются очень высокими.

Другой экспериментальной моделью тестирования микробицидов являются тканевые экспланты. Они позволяют моделировать эпителий влагалища или прямой кишки с подлежащими тканями. При этом используются ткани человеческого тела, что более точно воспроизводит инфекционный процесс. Такие модели позволяют оценить эффективность ингибиторов инфекции и репликации ВИЧ *ex vivo* [43]. Технически тканевый эксплант представляет собой участок эпителия шейки матки (многослойным плоский неороговевающий эпителий), влагалища (многослойный чешуйчатый эпителий) или прямой кишки (однослойный цилиндрический эпителий) с подлежащей соединительной тканью, окруженный плотной питательной средой (например, 3%-й агарозой или агар-агаром). На моделях вагинальных эксплантов были протестированы кандидатные микробициды дендримеры лизина (SPL7013), 1,2-бензолдикарбоксилат (CAP), производное каррагиненов (PC-515), полимер нафталинсульфоната (PRO 2000), антимикробный пептид (D2A21), нуклеозидный ингибитор

обратной транскриптазы (UC781) [44]. Модели колоректальных эксплантов были использованы для тестирования кандидатных полианионных микробицидов PRO 2000 и DxS в отношении R5 ВИЧ-1. Эти модели также успешно используются для изучения иммунологии генитального тракта.

Наиболее популярными экспериментальными моделями при скрининге микробицидов являются клеточные модели *in vitro*. При моделировании трансмиссии ВИЧ распространение получили такие клеточные культуры, как клетки рака шейки матки MAGI, ME-180, HL2/3, или HeLa клетки, экспрессирующие tat и X4-тропный env ВИЧ-1, клетки рака матки HEC-1-A, колоректальные клетки Caco-2 и SW873, лимфобластоидные клетки лейкемии SEM-SS, клетки остеосаркомы GHOST(3) CD4-X4/R5, дендритные клетки cDC и pDC и многие другие [45]. До недавнего времени проблемой клеточных моделей тестирования микробицидов оставалось отсутствие количественного определения вирусной нагрузки. Для этого был разработан метод microbicide transmission and sterilization assay (MTSA) [46]. Данный метод позволил определять эффективную концентрацию микробицида, необходимую для полного подавления передачи вируса ВИЧ-1 в клеточной культуре, при этом было доказано, что ингибиторная активность микробицидов часто завышена. Таким образом, клеточные модели позволяют провести быстрый предварительный скрининг, выбрав из огромного числа кандидатных микробицидов те, которые необходимо тестировать на более дорогостоящих и сложно проводимых модельных экспериментах *in vivo*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка микробицидов для профилактики ВИЧ-инфекции уже имеет свою 25-летнюю историю. Создание микробицидов является одним из главных направлений в биомедицинской профилактике ВИЧ-инфекции и СПИДа. Осуществление клинических испытаний кандидатных микробицидов – еще более сложная задача. Клинические испытания требуют большого количества добровольцев. В первую очередь это должны быть лица из групп риска, а именно занимающиеся коммерческим сексом или живущие с ВИЧ-инфицированным половым партнером. Кроме того, должен быть контроль добровольцев при применении кандидатных микробицидов в соответствии с режимом. Необходимо помнить, что клинические испытания требуют большого бюджета. Например, опыт США показывает, что стоимость III фазы клинических испытаний

составляет не менее 50–100 млн долларов. Помимо больших затрат на разработку препаратов, необходимо выявить максимально безопасные препараты для здоровья человека, так как исходя из предыдущих исследований, практически все микробициды, разработанные на данный момент, либо не эффективны, либо обладают слишком большим списком побочных реакций. Не всегда учитывается влияние кандидатных микробицидов на компоненты мукозального иммунного ответа. Обнадеживающим фактом является то, что микробициды – относительно недавно открытый класс соединений, и большинство форм еще не изучено или не синтезировано. В связи с этим можно сказать, что исследования в данной области только начинаются и, вполне вероятно, будут весьма перспективными.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Хаитов Р.М. СПИД. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018: 496. [Khaitov R.M. AIDS. 2nd edition, revised and supplemented. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2018: 496 (in Russ.)].
2. Карамов Э.В., Гашникова Н.М., Дроздов И.Г., Онищенко Г.Г. Мониторинг ВИЧ-инфекции в Евразии. Атлас вирусов иммунодефицита человека. Новосибирск: ЦЭРИС, 2009: 418. [Karamov E.V., Gashnikova N.M., Drozdov I.G., Onishchenko G.G. Monitoring of HIV infection in Eurasia. Atlas of human immunodeficiency viruses. Novosibirsk: TSERIS Publ., 2009: 418 (in Russ.)].
3. Weber J., Tatoud R., Fidler S. Postexposure prophylaxis, preexposure prophylaxis or universal test and treat: the strategic use of antiretroviral drugs to prevent HIV acquisition and transmission. *AIDS*. 2010; Suppl. 4: 27–39. DOI: 10.1097/01.aids.0000390705.73759.2c.
4. Stover J., Bertozzi S., Gutierrez J.P., Walker N., Stanecki K.A., Greener R., Gouws E., Hankins C., Garnett G.P., Salomon J.A., Boerma J.T., De Lay P., Ghys P.D. The global impact of scaling up HIV/AIDS prevention programs in low- and middle-income countries. *Science*. 2006; 311 (5766): 1474–1476. DOI: 10.1126/science.1121176.
5. Quinn T.C., Overbaugh J. HIV/AIDS in women: an expanding epidemic. *Science*. 2005; 308: 1582–1583. DOI: 10.1126/science.1112489.
6. Delva W., Abdool Karim Q. The HIV Epidemic in Southern Africa – Is an AIDS-Free Generation Possible? *Curr. HIV/AIDS Rep*. 2014; 11 (2): 99–108. DOI: 10.1007/s11904-014-0205-0.
7. Гудима Г.О., Сидорович И.Г., Карамов Э.В., Хаитов Р.М. Современные стратегии биомедицинской профилактики ВИЧ-инфекции/СПИДа. Часть 1. Анти-ВИЧ/СПИД-вакцины и антиретровирусная терапия. *Иммунология*. 2013; 34 (1): 4–9. [Gudima G.O., Sidorovich I.G., Karamov E.V., Khaitov R.M. Modern strategies for biomedical HIV/AIDS prevention. Part 1. Anti-HIV/AIDS vaccines and antiretroviral therapy. *Immunology*. 2013; 34 (1): 4–9 (in Russ.)].
8. Grant R.M., Lama J.R., Anderson P.L., McMahan V., Liu A.Y., Vargas L., Goicochea P., Casapra M., Guanira-Carranza J.V., Ramirez-Cardich M.E., Montoya-Herrera O., Fernández T., Veloso V.G., Buchbinder S.P., Chariyalertsak S., Schechter M., Bekker L.G., Mayer K.H., Kallás E.G., Amico K.R., Mulligan K., Bushman L.R., Hance R.J., Ganoza C., Defechereux P., Postle B., Wang F., McConnell J.J., Zheng J.H., Lee J., Rooney J.F., Jaffe H.S., Martinez A.I., Burns D.N., Glidden D.V. iPrEx Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (27): 2587–2599. DOI: 10.1056/NEJMoa1011205.
9. Shattock R.J., Moore J.P. Inhibiting sexual transmission of HIV-1 infection. *Nat. Rev. Microbiol.* 2003; 1 (1): 25–34. DOI: 10.1038/nrmicro729.
10. Mesman A.W., Geijtenbeek T.B. Pattern recognition receptors in HIV transmission. *Front. Immunol.* 2012; 3: 59. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00059.
11. Cunningham A.L., Harman A., Nasr N. Initial HIV mucosal infection and dendritic cells. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5 (5): 658–660. DOI: 10.1002/emmm.201202763.
12. Ochsenbauer C., Edmonds T.G., Ding H., Keele B.F., Decker J., Salazar M.G., Salazar-Gonzalez J.F., Shattock R., aynes B.F., Shaw G.M., Hahn B.H., Kappes J.C. Generation of transmitted/founder HIV-1 infectious molecular clones and characterization of their replication capacity in CD4 T lymphocytes and monocyte-derived macrophages. *J. Virol.* 2012; 86 (5): 2715–2728. DOI: 10.1128/JVI.06157-11.
13. Harman A.N., Kim M., Nasr N., Sandgren K.J., Cameron P.U. Tissue dendritic cells as portals for HIV entry. *Rev. Med. Virol.* 2013; 23 (5): 319–333. DOI: 10.1002/rmv.1753.
14. Parrish N.F., Gao F., Li H., Giorgi E.E., Barbian H.J., Parrish E.H., Zajic L., Iyer S.S., Decker J.M., Kumar A., Hora B., Berg A., Cai F., Hopper J., Denny T.N., Ding H., Ochsenbauer C., Kappes J.C., Galimidi R.P., West A.P. Jr., Bjorkman P.J., Wilen C.B., Doms R.W., O'Brien M., Bhardwaj N., Borrow P., Haynes B.F., Muldoon M., Theiler J.P., Korber B., Shaw G.M., Hahn B.H. Phenotypic properties of transmitted founder HIV-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110 (17): 6626–6633. DOI: 10.1073/pnas.1304288110.
15. Letvin N.L. Progress and obstacles in the development of an AIDS vaccine. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6 (12): 930–939. DOI: 10.1038/nri1959.
16. Chang S.Y., Ko H.J., Kweon M.N. Mucosal dendritic cells shape mucosal immunity. *Exp. Mol. Med.* 2014; 46: e84. DOI: 10.1038/emm.2014.16.
17. Brandtzaeg P., Johansen F.E. Mucosal B cells: phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties. *Immunol. Rev.* 2005; 206: 32–63. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2005.00283.x.
18. Cerutti A., Chen K., Chorny A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface. *Annu. Rev. Immu-*

- nol.* 2011; 29: 273–293. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101317.
19. Su B., Xu K., Lederle A., Peressin M., Biedma M.E., Laumond G., Schmidt S., Decoville T., Proust A., Lambotin M., Holl V., Moog C. Neutralizing antibodies inhibit HIV-1 transfer from primary dendritic cells to autologous CD4 T lymphocytes. *Blood.* 2012; 120 (18): 3708–3717. DOI: 10.1182/blood-2012-03-418913.
 20. Patton D.L., Sweeney Y.T., Balkus J.E., Hillier S.L. Vaginal and rectal topical microbicide development: safety and efficacy of 1.0% Savvy (C31G) in the pigtailed macaque. *Sex Transm. Dis.* 2006; 33 (11): 691–695. DOI: 10.1097/01.olq.0000216022.18321.d3.
 21. Van Damme L., Ramjee G., Alary M., Vuylsteke B., Chandeying V., Rees H., Sirivongrangson P., Mukenge-Tshibaka L., Ettiègne-Traoré V., Uaheowitchai C., Karim S.S., Mâsse B., Perriens J., Laga M; COL-1492 Study Group. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-1 transmission in female sex workers: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360 (9338): 971–977. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11079-8.
 22. Peterson L., Nanda K., Opoku B.K., Ampofo W.K., Owusu-Amoako M., Boakye A.Y., Rountree W., Troxler A., Dominik R., Roddy R., Dorflinger L. SAVVY (C31G) gel for prevention of HIV infection in women: a Phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial in Ghana. *PLoS One.* 2007; 2 (12): e1312. DOI: 10.1371/journal.pone.0001312.
 23. Piret J., Desormeaux A., Bergeron M.G. Sodium lauryl sulfate, a microbicides effective against enveloped and nonenveloped viruses. *Curr. Drug Targets.* 2002; 3 (1): 17–30. DOI: 10.2174/1389450023348037.
 24. Zeitlin L., Hoen T.E., Achilles S.L., Hegarty T.A., Jerse A.E., Kreider J.W., Olmsted S.S., Whaley K.J., Cone R.A., Moench T.R. Tests of BufferGel for contraception and prevention of sexually transmitted diseases in animal models. *Sex Transm. Dis.* 2001. 28 (7): 417–423. DOI: 10.1097/00007435-200107000-00010.
 25. Van De Wijgert J., Fullem A., Kelly C., Mehendale S., Ruggao S., Kumwenda N., Chirenje Z., Joshi S., Taha T., Padian N., Bollinger R., Nelson K. Phase 1 Trial of the Topical Microbicide BufferGel: Safety Results From Four International Sites. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2001; 26 (1): 21–27. DOI: 10.1097/00126334-200101010-00003.
 26. Neurath A.R., Strick N., Li Y.Y. Anti-HTV-1 activity of anionic polymers: a comparative study of candidate microbicides. *BMC Infect. Dis.* 2002; 2: 27. DOI: 10.1186/1471-2334-2-27.
 27. Skoler-Karppoff S., Ramjee G., Ahmed K., Altini L., Plagianos M.G., Friedland B., Govender S., De Kock A., Cassim N., Palanee T., Dozier G., Maguire R., Lahteenmaki P. Efficacy of Carraguard for prevention of HIV infection in women in South Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 372 (9654): 1977–1987. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61842-5.
 28. Fletcher P.S., Wallace G.S., Mesquita P.M., Shattock R.J. Candidate polyanion microbicides inhibit HIV-1 infection and dissemination pathways in human cervical explants. *Retrovirology.* 2006; 3: 46. DOI: 10.1186/1742-4690-3-46.
 29. Zhernov Y.V., Krem S., Helfer M., Schindler M., Harir M., Mueller C., Hertkorn N., Avvakumova N.P., Konstantinov A.I., Brack-Werner R., Schmitt-Kopplindg P., Perminova I.V. Supramolecular combinations of humic polyanions as potent microbicides with polymodal anti-HIV-activities. *New J. Chem.* 2017; 41: 212–224. DOI: 10.1039/C6NJ00960C.
 30. Zhernov Y. Natural humic substances interfere with multiple stages of the replication cycle of human immunodeficiency virus. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2018; 141 (2): AB233. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.12.737.
 31. Жернов Ю.В. Анализ цитотоксичности гуминовых веществ пелоидов. *Известия Самарского научного центра РАН.* 2011; 13 (1): 1996–1998. [Zhernov Yu.V. Analysis of cytotoxicity of humic substances of peloids. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centr RAN.* 2011; 13 (39): 1996–1998 (in Russ.)].
 32. Аввакумова Н.П., Жданова А.В., Глубокова М.Н., Жернов Ю.В. Влияние гуминовых кислот пелоидов на процессы свободнорадикального окисления. *Известия Самарского научного центра РАН.* 2011; 13 (8): 1960–1963. [Avvakumova N.P., Zhdanova A.V., Glubokova M.N., Zhernov Yu.V. The effect of humic acids on the processes of free radical oxidation. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra RAN.* 2011; 13 (8): 1960–1963 (in Russ.)].
 33. Schneider J., Weis R., Manner C., Kary B., Werner A., Seubert B.J., Riede U.N. Inhibition of HIV-1 in cell culture by synthetic humate analogues derived from hydroquinone: mechanism of inhibition. *Virology.* 1996; 218 (2): 389–395. DOI: 10.1006/viro.1996.0208.
 34. Joone G.K., Dekker J., van Rensburg C.E. Investigation of the immunostimulatory properties of oxihumate. *Z. Naturforsch C.* 2003; 58 (3–4): 263–267. DOI: 10.1515/znc-2003-3-421.
 35. O’Keefe B.R., Vojdani F., Buffa V., Shattock R.J., Montefiori D.C., Bakke J., Mirsalis J., d’Andrea A.L., Hume S.D., Bratcher B., Saucedo C.J., McMahon J.B., Pogue G.P., Palmer K.E. Scaleable manufacture of HIV-1 entry inhibitor griffithsin and validation of its safety and efficacy as a topical microbicide component. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106 (15): 6099–6104. DOI: 10.1073/pnas.0901506106.
 36. Di Fabio S., Van Roey J., Giannini G., van den Mooter G., Spada M., Binelli A., Pirillo M.F., Germinario E., Belardelli F., de Bethune M.P., Vella S. Inhibition of vaginal transmission of FIV-1 in hu-SCID mice by the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor TMC120 in a gel formulation. *AIDS.* 2003; 17 (11): 1597–1604. DOI: 10.1097/01.aids.0000072663.21517.63.
 37. Abdool Karim Q., Abdool Karim S.S., Frohlich J.A., Grobler A.C., Baxter C., Mansoor L.E., Kharsany A.B.,

- Sibeko S., Mlisana K.P., Omar Z., Gengiah T.N., Maarschalk S., Arulappan N., Mlotshwa M., Morris L., Taylor D.; CAPRISA 004 Trial Group. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*. 2010; 329 (5996): 1168–1174. DOI: 10.1126/science.1193748.
38. Lederman M.M., Veazey R.S., Offord R., Mosier D.E., Dufour J., Mefford M., Piatak M. Jr., Lifson J.D., Sal-kowitz J.R., Rodriguez B., Blauvelt A., Hartley O. Prevention of vaginal SHIV transmission in rhesus macaques through inhibition of CCR5. *Science*. 2004; 306 (5695): 485–487. DOI: 10.1126/science.1099288.
39. Adlin Jino Nosalina J., Anton Smith A. Preparation and evaluation of chitosan nanoparticles containing zidovudine. *Asian. J. Pharm. Sci.* 2012; 7 (1): 80–84.
40. Tsai C.C., Emau P., Jiang Y., Agy M.B., Shattock R.J., Schmidt A., Morton W.R., Gustafson K.R., Boyd M.R. Cyanovirin-N inhibits AIDS virus infections in vaginal transmission models. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2004; 20 (1): 11–18. DOI: 10.1089/088922204322749459.
41. Eckstein P., Jackson M.C., Millman N., Sobrero A.J. Comparison of vaginal tolerance tests of spermicidal preparations in rabbits and monkeys. *J. Reprod. Fertil.* 1969; 20 (1): 85–93.
42. Dudek T.E., No D.C., Seung E., Vrbanac V.D., Fadda L., Bhoumik P., Boutwell C.L., Power K.A., Gladden A.D., Battis L., Mellors E.F., Tivey T.R., Gao X., Altfeld M., Luster A.D., Tager A.M., Allen T.M. Rapid Evolution of HIV-1 to Functional CD8+ T Cell Responses in Humanized BLT Mice. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4 (143): 143ra98. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003984.
43. Maher D., Wu X., Schacker T., Horbul J., Southern P. HIV binding, penetration, and primary infection in human cervicovaginal tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102 (32): 11504–11509. DOI: 10.1073/pnas.0500848102.
44. Cummins J.E. Jr., Guarner J. Flowers L., Guenther P.C., Bartlett J., Morken T., Grohskopf L.A., Paxton L., Dez-zutti C.S. Preclinical testing of candidate topical microbicides for anti-human immunodeficiency virus type 1 activity and toxicity in a human cervical explant culture. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51 (5): 1770–1779. DOI: 10.1128/AAC.01129-06.
45. Lackman-Smith C., Osterling C., Luckenbaugh K., Man-kowski M., Snyder B., Lewis G., Paull J., Profy A., Ptak R.G., Buckheit R.W. Jr., Watson K.M., Cummins J.E. Jr., Sanders-Beer B.E. Development of a comprehensive human immunodeficiency virus type 1 screening algorithm for discovery and preclinical testing of topical microbicides. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008; 52 (5): 1768–1781. DOI: 10.1128/AAC.01328-07.
46. Watson K.M., Buckheit C.E., Buckheit R.W. Jr. Comparative evaluation of virus transmission inhibition by dual-acting pyrimidinedione microbicides using the microbicide transmission and sterilization assay. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008; 52 (8): 2787–2796. DOI: 10.1128/AAC.01657-07.

Сведения об авторах

Жернов Юрий Владимирович, канд. мед. наук, зав. лабораторией врожденного иммунитета, Институт иммунологии, г. Москва. ORCID iD 0000-0001-8734-5527.

Хайтов Муса Рахимович, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института иммунологии, г. Москва. ORCID iD 0000-0003-4961-9640.

(✉) **Жернов Юрий Владимирович**, e-mail: y.zhernov@nrccii.ru.

Authors information

Zhernov Yury V., PhD, Head of the Laboratory of Innate Immunity, Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8734-5527.

Khaitov Musa R., DM, Professor, Corresponding Member of RAS, Director of Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4961-9640.

(✉) **Zhernov Yury V.**, e-mail: y.zhernov@nrccii.ru.

Поступила в редакцию 19.09.2018
Подписана в печать 17.12.2018

Received 19.09.2018
Accepted 17.12.2018