

УДК: 615.035.1, 615.322, 615.31

DOI: 10.12737/article_59c4a5fb62d081.56792555

**ОБЗОР РЫНКА КОНТРАЦЕПТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ СПЕРМИЦИДНОГО
ДЕЙСТВИЯ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ**

З. ХАМАМА, А.С. ХОМИК, С.Н. СУСЛИНА

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Россия

Аннотация. В последнее время рынок вагинальных контрацептивов, содержащих сильнодействующие спермициды расширился. Ноноксинол (Патентекс Овал Н, Ноноксинол, Тудэй), борная кислота (*Контрацептин Т*) и бензалкония хлорид (*Фарматекс*) – это спермициды, которые в настоящее время широко используется на рынке, но вызывают аллергические реакции/дискомфорт. Многие лекарственные средства с различным фармакологическим действием были изучены для оценки их спермицидной активности *in vitro*. Препараты, как синтетические поверхностно-активные вещества, в том числе неионные поверхностно-активные вещества как (Ноноксинол) и катионные поверхностно-активные вещества (Бензалкония хлорид, Этоний), природные поверхностно-активные вещества, такие как сапонины которые могут быть найдены во многих растениях (*Mollugapentaphylla*, *Sapindus mukorosi*, *Acacia auriculiformis*), ионофоры, антимикробные агенты (Низин, Хлоргексидин) и антисептики (Этоний), госсипол, *WHI-05*, *WHI-07* и другие препараты продемонстрировали хорошую спермицидную активность в доклинических исследованиях (Ионофоры). Но, все еще необходимо разрабатывать альтернативные препараты, вызывающие минимум побочных эффектов. Принимая во внимание, что клинические исследования и литература о спермициды растут в количестве, приемлемости и потенциальные рынки. Исследования, приведенные в статье составляют исходные данные для исследователей в этой области.

Ключевые слова: Спермицидные средства; Ноноксинол; экстракты растений, обладающие спермицидной активностью; противозачаточные средства; сапонины; бензалкония хлорид.

**REVIEW OF THE MODERN MARKET OF CONTRACEPTIVE MEDICINAL PREPARATIONS OF
SPERMICIDAL ACTIVITY**

Z. HAMAMA, A.S. KHOMIK, S.N. SUSLINA

Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya street, 6, Moscow, 117198, Russia

Abstract. Recently, the market for vaginal contraceptives containing potent spermicides has expanded. The Nonoxynol (the Patentex Oval N, Nonoxynol, Today), boric acid (the Contraceptin T) and benzalkonium chloride (the Pharmatex) are spermicides, which are currently widely used in the market, but cause allergic reactions and discomfort. Many drugs with different pharmacological effects have been studied to assess their spermicidal activity *in vitro*. Medical preparations as synthetic surfactants, including nonionic surfactants such as the Nonoxynol and cationic surfactants as the Benzalkonium chloride, the Ethonium), as well as natural surfactants such as saponins, which may be found in many plants (*Mollugapentaphylla*, *Sapindus mukorosi*, *Acacia auriculiformis*) and ionophores, antimicrobial agents (the Nisin, the chlorhexidine) and antiseptics (the Ethonium), gossypol, *WHI-05*, *WHI-07* and other drugs have shown a good spermicidal activity to clinical research (Ionofory). But, there is still a need to develop alternative drugs with a minimum of side effects. Taking into account that clinical studies cause the growth of a significant amount of publication about spermicides, this creates potential markets. The presented researcher is the initial data for researchers in this field.

Key words: spermicides; Nonoxynol; plants extract with spermicidal activity; contraceptives; saponins; benzalkonium chloride.

Население мира продолжает расти со стремительной скоростью. В 2011 году население планеты достигло 7 млрд, и, по прогнозам, увеличится до 9 млрд к 2050 году [22]. Многие контрацептивные средства, такие как презервативы, оральные контрацептивы и внутриматочные средства широко применяются уже длительное время, но все еще сохраняется необходимость в альтернативных методах контрацепции. Вагинальные средства являются основным, если не единственным методом контрацепции, посредством которого, женщины могут предотвратить беременность и *заболевания, передающиеся половым путем* (ЗППП) [19].

Спермициды – это кремы, гели, аэрозольные пены, а также свечи, содержащие активный компонент, в качестве которого используются поверхностно-активные вещества, разрушающие наружную оболочку сперматозоидов, и вещества, например, госсипол, нарушающие их подвижность или способность проникать через оболочку яйцеклетки при оплодотворении. Спермициды редко используют как самостоятельный метод контрацепции, обычно их применяют вместе с другими противозачаточными средствами, например, с вагинальными диафрагмами, контрацептивными губками и презервативами.

Для оценки механизма действия спермицидов важно понимание морфологии сперматозоидов [19]. Каждый сперматозоид состоит из двух частей: головки и хвоста. Головка состоит из ядра и акросомы (тело). Ядро содержит весь хроматин сперматозоида. Акросома состоит из скопления ферментов, которые способствуют проникновению сперматозоида в яйцеклетку. Соединительная часть – очень маленький промежуток, соответственно соединяющий головку с хвостом. Хвост сперматозоида является средством, с помощью которого он движется. Он состоит из трех частей: среднего, главного и терминального сегментов. Хвост, в среднем имеет длину – 50 мкм и содержит сократительный аппарат, известный как аксонема. В средней части находится центральная аксонема, которая окружена плотноупакованной спиралью митохондрий. Плазматическая мембрана сперматозоида служит непрерывной предельной границей клетки, поддерживая ее целостность и, формируя динамическое взаимодействие между границей клетки и ближайшим ее окружением [9]. Сперматозои-

ды подвижны в диапазоне pH между 6,7 и 8,5. Таким образом, один из самых старых подходов для достижения спермицидного действия является изменение pH влагалища. Нормальный pH влагалища является pH -3,8-4,2. Это естественная кислая среда, поддерживаемая и создаваемая, молочной кислотой, которая продуцируется вагинальной флорой. *Вирус иммунодефицита человека* (ВИЧ), некоторые ЗППП и сперматозоиды инактивируются в такой среде, с низким pH . Когда сперма попадает во влагалище, его pH возрастает до 6.0 и выше, ввиду буферной активности эякулята (pH 7,2-8,0) [5]. Хорошо известно, что сперматозоиды очень чувствительны к низким значениям pH , а кислотный раствор может иммобилизовать сперматозоиды в течение нескольких минут. Так, сок лимона использовался в качестве традиционного интравагинального контрацептива по всему Средиземноморскому региону в течение сотен лет. Спермицидные свойства лимонного сока обусловлены высокой концентрацией лимонной кислоты. Исследования показывают, что диен-АТФаза, находящаяся в средней части сперматозоида, является активатором подвижности его хвоста. Кислый pH лимонного сока может иммобилизовать сперматозоид, денатурируя диеновую АТФазу. В исследованиях Кларка, было показано, что для необратимой иммобилизации 100% сперматозоидов требуется минимальная концентрация (200 мкл/мл) лимонного сока. Объем эякулята, в среднем, у мужчин, редко превышает 5 мл. По меньшей мере, 1,5 мл лимонного сока являлось бы достаточным для получения необходимой концентрации его во влагалище [11].

Acidform: (*Amphora*[™]; *Evoform Inc., San Diego, CA, США*), препарат муравьиной кислоты, является одним из нескольких окисляющих агентов в настоящее время находятся в стадии разработки [10]. *Acidform* – спермицидное средство, представляет собой кислотный, буферный, вагинальный препарат, который поддерживает кислотный pH влагалища ниже 5.0 при аккумуляции эякулята во влагалище или при попадании инфекции. У женщин, желаемая кислотность может достигаться 3-5 мл ацидоформа. Ввиду того, что единовременный объем эякулята в среднем составляет 3 мл, потребуется менее 1 мл ацидоформа, чтобы буферизовать сперму до pH менее 5.0. Ацидоформ имеет беловатый цвет и pH 3.55. Препарат состоит из

гелеобразующих агентов, буферных солей, увлажнителей. Недавно завершена I фаза клинических исследований безопасности ацидоформа, подтверждающая его безопасность. Не было зарегистрировано ни одной жалобы пациентов при применении ацидоформа интравагинально в течение 6 последующих дней, а также не отмечалось раздражения шейки матки или влагалища при осмотре или кольпоскопии [6]. *Acidform* – бактерицидное средство, которое демонстрирует *in vitro* спермицидную и антибактериальную активность против некоторых возбудителей ЗППП, таких как (*Neisseria gonorrhoeae*) и (*Chlamydia trachomatis*). Низкий pH влагалища инактивирует некоторых возбудителей ЗППП, включая ВИЧ, а также сперму. Кроме того, когда ацидоформ соединяется со спермой, вязкая масса, образуемая при этом, создает матрицу, сеть, которой препятствует подвижности сперматозоидов [7].

Борная кислота (вагинальные свечи *Контрацептин-Т* (НИЖФАРМ ОАО, Россия): В состав *Контрацептина-Т* входит борная кислота, он включает в себя противомикробное (оксихинолин) и вяжущее (танин) вещества. *Контрацептин-Т* не содержит гормонов. Следует отметить, что этот препарат не позволяет полностью исключить возможность заражения заболеваниями, передающимися половым путём. Использование *Контрацептина-Т* предусматривает интравагинальное использование свечи за 10 минут до полового акта. После введения свеча быстро разжижается и покрывает ровным слоем стенки влагалища. Свечу нужно ввести не ранее чем за 1 час, и не позднее, чем за 10 минут до полового акта. Возможно последовательное введение нескольких свечей (при нескольких половых актах) с интервалом в 1 час. После полового акта с использованием «*Контрацептина-Т*» нет необходимости в спринцевании, но, если по каким-либо причинам имеется необходимость в этом, нужно подождать не менее 6 часов. Побочные эффекты возникают довольно редко. Например, может быть ощущение жжения во влагалище. При беременности применять «*Контрацептин-Т*» не рекомендуют [3].

Спермицидной активностью также обладает *хинозол-8-оксихинолина сульфат*. Хинозол входит в состав суппозитория «*Контрацептин-Т*», выпускаемых предприятием «*Нижфарм*» (Россия). Недостатком хинозола является

то, что по физическим свойствам это порошок лимонно-желтого цвета с очень резким, стойким, отталкивающим, своеобразным запахом, он пачкает белье и руки, пропитывая запахом одежду, постельное и нижнее белье.

Синтетические поверхностно-активные вещества (ПАВ), делятся на *неионные поверхностно-активные вещества и катионные*.

К неионным ПАВ относятся: *Ноноксинол: Нонохупол: Патентекс Овал Н* (Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА, Германия), *Ноноксинол* (Альтфарм, Россия), *Тудэй* (*Bliss GVS pharma Ltd*, Индия): В категории неионных поверхностно-активных веществ *октоксинол* и *ноноксинол* являются двумя широко известными ПАВ.

Ноноксинол является более мощным спермицидом, чем *октоксинол*. *Ноноксинол (Н-9)* разрушает клеточные мембраны шейки сперматозоидов, при дозе 50 мкг / мл иммобилизует движение сперматозоидов в течение одной минуты. Хотя, *Н-9* используется в качестве контактного спермицида уже более 30 лет и хорошо переносится, появились данные, указывающие на то, что частое использование поверхностно-активных спермицидов, может вызывать раздражение слизистой влагалища и поражать эпителий. Одним из самых частых осложнений, вызываемых применением *Н-9* является деэпителизация шейки матки и стенок влагалища, хотя возникновение воспалительных изменений отмечено не было. Кроме того, *ноноксинол-9* разрушает оболочки многих микроорганизмов (возбудителей заболеваний, передающихся половым путём), что приводит к их гибели. Однако, исследования показывают, что использование *Н-9* в качестве бактерицидного средства для предотвращения передачи ЗППП должно быть прекращено, так как *Н-9* проникает в билипидный слой эпителия влагалища и способствует процессу поглощения и передачи частиц вируса в кровяное русло. Также исследование показало, что частое использование *Н-9* может фактически увеличить риск развития ВИЧ-инфекции. Оно может повредить оболочки влагалища или прямой кишки, способствуя проникновению ВИЧ через защитные барьеры, в связи с чем, *Н-9* пришлось исключить из списка потенциальных микробицидов [16].

Использование *ноноксинола*: после удаления упаковки свечи её необходимо ввести во влагалище указательным пальцем. После вве-

дения свеча быстро разжижается и покрывает ровным слоем стенки влагалища. Свечу необходимо ввести не ранее чем за 1 час и, не позднее, чем за 15 минут до полового акта. Возможно последовательное введение нескольких свечей (при нескольких половых актах) с интервалом 1 час. После полового акта с использованием «Стерилина» нет необходимости в спринцевании, но если имеется по каким-либо причинам необходимость в нем, подождите не менее 6 часов. Применение при беременности и кормлении грудью строго противопоказано.

Катионные поверхностно-активные вещества. Бензалкония хлорид: *Фарматекс (Laboratoire INNOTECH INTERNATIONAL, Франция).*

Фарматекс выпускают в нескольких формах — в виде влагалищных свечей (имеют форму шарика), крема (обладает приятным запахом потому, что в его состав входит эссенция лаванды), таблеток для введения во влагалище и тампонов. *Бензалкония хлорид* является бактерицидным катионным ПАВ, производным аммония, который купирует подвижность сперматозоидов сразу после контакта со спермой. В течение 4 секунд после контакта бензалкония хлорида со спермой, средняя часть сперматозоида и его головка разрушаются. *Бензалкония хлорид* разрушает наружные оболочки сперматозоидов, наружные оболочки микроорганизмов, следовательно, он защищает от многих, но далеко не от всех заболеваний — он не действует на ВИЧ. Слизистая оболочка влагалища при этом не повреждается. Погибшие сперматозоиды механически препятствуют продвижению остальных, сохранивших подвижность. Но даже те сперматозоиды, которые проникли через двойной барьер (химический и механический), встречают третье препятствие в виде свернувшейся от воздействия *бензалкония хлорида* слизи, в наружном отверстии шейки матки, обычно значительно облегчающей продвижение сперматозоидов собственно в полость матки.

Недостатками *бензалкония хлорида* являются вызываемые им при применении аллергические реакции, зуд и жжение во влагалище, отмечаемые примерно у 8% женщин, а также контактный дерматит. При введении свечей контрацептивный эффект длится 4 часа. Крем обеспечивает защиту на 10 часов. Таблетки эффективны в течение 3 часов. Действие тампона продолжается в течение 10 часов. Введение од-

ной дозы «Фарматекса» рассчитано на одно семяизвержение, т.е. при повторных половых актах нужно повторять введение препарата. «Фарматекс» разрушается мылом, не проникает в грудное молоко, поэтому не противопоказан при кормлении грудью [2,4].

Этоний (Фармак, Украина; Лубныфарм, Украина). *Этоний* — 1,2-этилен-бис-(*N*-диметилкарбдецилоксиметил) аммония дихлорид, ранее известный как антисептик с противогрибковым (в отношении *Candida*) и антимикробным действием и эффективный как ранозаживляющее средство. В настоящее время *этоний* используется в качестве антимикробного, противовоспалительного и стимулирующего репаративные процессы средства для лечения трещин сосков, вульвовагинитов, зудящих дерматозов, проктитов и сигмоидитов.

В качестве спермицидного средства до настоящего времени *этоний* не использовался. В результате исследования этония обнаружено спермицидное действие, что открывает возможность использования этого препарата в качестве местного противозачаточного средства отечественного производства. Водные растворы *этония* в концентрации 0,5% вызывают мгновенную гибель сперматозоидов, при этом отмечается полное отсутствие подвижных, активно подвижных и живых сперматозоидов, что свидетельствует о спермицидной активности водных растворов *этония* в концентрации 0,5% [1].

Природные поверхностно-активные вещества: (сапонины). Сапонины являются естественными ПАВ, они часто встречаются во многих растениях. Сапонины обладают спермицидным действием. Общий липидный бислой, который содержит внешние, внутренние и трансмембранные белки, является фундаментальным признаком плазматической мембраны сперматозоидов. Молекулы сапонинов взаимодействуют с липидным бислоем, оказывая влияние на гликопротеины клеточной мембраны и изменяют ионный трансмембранный транспорт, что приводит к изменениям поверхности. Эти изменения, а именно везикуляция, вакуолизация или распад в области головки могут возникать из-за растяжения, ослабления, разрыва мембраны и окончательного удаления акросомы [17,18].

БАВ содержащиеся в растении *Asacia auriculiformis* (A. Cunn. ex Benth.): Смеси двух частично изолированных тритерпеноидных са-

понинов из порошка семян *Acacia auriculiformis* (*Acaciaside A u B*) показали спермицидную активность в концентрации 0,35 мг/мл. Электронно-микроскопическое наблюдение показало, что происходит дезинтеграция плазматической мембраны и полное растворение акросомной части сперматозоида [14].

БАВ содержащиеся в растении *Sapindus mukorosi* (Gaertn.), синонимы: reetha, рехта: препарат – CONSAP (HindustanLatexLimited, Индия).

Сапонины, выделенные из *Sapindus mukorosi* показали самое сильное спермицидное действие. Они представляют собой мукоро-сиевые сапонины E1, G, X, Y1, Y2, Z1 и Z2. Не было обнаружено никаких морфологических изменений после инкубации сперматозоидов с сапонином в концентрации 0,5 мг/мл в течение 1 мин, хотя в той же концентрации наблюдалась иммобилизация сперматозоидов. При более высоких концентрациях сапонинов (1-50 мг/мл) сперматозоиды подвергаются заметному разрушению, вакуолизации, везикуляции и эрозии мембраны, покрывающей область головки. Сапонины, выделенные из *Sapindus mukorosi* были включены в контрацептивный крем под названием **CONSAP**. Этот крем успешно завершил III этап клинических испытаний в Индии [21].

БАВ содержащиеся в растении *Mollugapentaphylla* (Linn.): Тритерпеноидный сапонин Моллугогенол-А продемонстрировал спермицидную активность в концентрации 300 мкг/мл. Электронная микроскопия показала фрагментацию или потерю плазматической мембраны, везикуляцию периакросомальной мембраны и растворения органелл в целом, демонстрируя, дегенерацию сперматозоидов [20].

Другие растения, содержащие сапонины, обладающие спермицидной активностью: *Phytolaccadecadra* (L' Herit), *Calendula officinalis* (L.), *Acacia caesia* (L.), *Acacia concinna* (Willd.), *Trigonella foenum-graecum* (L.), *Chenopodium album* (L.) and *Cestrumparqui* (L' Herit) [19].

Спермициды с дополнительной анти-микробной активностью. Хлоргексидин: Хлоргексидина биглюконат (ХГБ) – 1,6 Бис - [5 – (пара-хлорфенил) - бигуанидо] – гексана биглюконата, относится к поверхностно-активным соединениям. ХГБ, адсорбируясь на поверхности клеток, изменяет её осмотическую регуляцию, увеличивает проницаемость мембран, блокирует внутриклеточные ферменты, вызы-

вает осаждение белков и нуклеиновых кислот и является одним из наиболее активных местных антисептических средств (БИОГЕН НПЦ, Россия). Значимость ХГБ как спермицидного средства объясняется его эффективностью в отношении возбудителей венерических болезней: трепонем, гонококков, трихомонад. Хлоргексидин проявляет спермицидную активность в дозе 4,81 мг/мл в течение 20 сек, однако отмечается гиперчувствительность к хлоргексидину при местном применении [19].

Низин (доклинические исследования) – анти-микробный катионный пептид, состоящий из 34 аминокислот, продуцируемый бактериями *Lactococcus Lactis*. Низин используется в качестве консерванта пищевых продуктов во всем мире. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), а также Американская Ассоциация Продовольствия и лекарственных средств (FDA), присвоили этому пептиду статус GRAS – в целом признан как безопасный. При дозе 300-400 мкг, наблюдается полное обездвиживание сперматозоидов течение 20 сек. Низин не изменяет морфологию эпителиальных клеток влагалища, а также не вызывает никаких гистологических повреждений в эпителии влагалища при интравагинальном введении в течение 14 дней подряд [8].

Производные зидовудина (доклинические исследования) – зидовудин 3'-азидо-3'-дезокситимидин, сам по себе обладает недостаточной спермицидной активностью. Два его новых производных фенил фосфата *WHI-05* [5-бromo-6-метокси-5,6-дигидро-3'-азидотимидин-5'-(p-methoxyphenyl) метоксианлил фосфат] и *WHI-07* [5-bromo-6-methoxy-5,6-dihydro-3'-azidothymidine- 5'-(p-bromophenyl) methoxyalaninylphosphate], определены как вещества, проявляющие сильную анти-ВИЧ и спермицидную активность. В отличие от *H-9*, спермицидная активность *WHI-05* и *WHI-07* не связана с цитотоксичностью к эпителиальным клеткам репродуктивного аппарата [12].

Разжижающие вещества. Эти активные вещества обладают способностью мгновенно коагулировать эякулированную сперму, вероятно, посредством денатурирующего влияния на гликопротеины, которые содержатся в коагулированном материале. Высокоэффективное разжижающее свойство было представлено ртутью (2,7 мг/мл), нитрофенолом (6,9 мг/мл), фосфатом натрия нафтила и дубильными ки-

слотами. Тем не менее, индекс безопасности разжижающих агентов в настоящее время слишком мал, чтобы разрешить их использование в фармацевтических препаратах *in vivo* [19].

Ионофоры – это соединения, которые образуют жирорастворимые комплексы со специфическими катионами и выступают в качестве проводников для транспорта этих катионов через биологическую мембрану. Ионофор кальция, A23187, увеличивает концентрацию внутриклеточного кальция и ингибирует подвижность сперматозоидов человека, в концентрации 20 мкМ в течение 120 сек. Тем не менее, местные эффекты ионофоров на ткань влагалища, а также их системные эффекты после всасывания в кровяное русло еще не изучены [13].

Госципол (*ShaanxiSinuoteBiotechCo.,Ltd*, Китай: порошок) (*TimTec*, США: порошок) – дисквиптерпен альдегид, выделенный из семян хлопчатника (*Gossypium species L.*), заявляемый как спермицидный агент. Концентрация, необходимая для иммобилизации 100% сперматозоидов в течение 20 с. составляет 40 мг/мл. *Госципол* ингибирует подвижность сперматозоидов, блокируя образование и потребление АТФ. Он воздействует на митохондрии, подавляя потребление кислорода, ингибируя активность пируватдегидрогеназы и АТФазы, был оценен в качестве местного спермицида. Эти исследования, как представляется, не были продолжены, и *госципол* продается на рынке в качестве сырья [15].

Литература

1. Камаева С.С., Мухина И.В. Изучение контрацептивного действия лекарственного средства на основе этония // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2009. Вып. 1. С. 168–174.
2. Карамаврова Т.В., Кухтенко А.С. Анализ параметров качества вагинальных суппозиторий, обладающих спермицидной и антимикробной активностью // Управління якістю в фармації: матеріали VIII наук.-практ. конф., м. Харків, 23 трав, 2014. С. 51–52.
3. Николаева И.А., Карамов Э.В., Сидорович И.Г. Перспективы рынка анти-ВИЧ/СПИД-микробицидов в России // Иммунология. 2013. № 6. С. 292–297.
4. Шишкова В.Н. Современная оральная контрацепция и риск тромбозов // Журнал международной медицины. 2013. № 1. С. 56–61.

Многие из химических соединений показали высокую спермицидную эффективность, но до сих пор они не подверглись достаточным клиническим испытаниям, например БАВ из таких растений как: *Aloebarbadensis*, *Azadirachta indica*, *Alliumsativum*, *Curcumalonga*, *Stephaniahernandifolia* и *Achyranthes aspera*, экстракт семян *Carica papaya*, полирастительные препараты Праним (*Praneem polyherbal cream* – Индия, Национальный институт иммунологии), и также парабены (метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен и бутилпарабен), цинка ацетат, гели-микроэмульсии.

Выводы. Население мира составляет около 7 млрд. и как ожидается, достигнет 9,3 млрд в середине XXI века. Такой быстрый рост населения может уничтожить ресурсы Земли и уменьшить благосостояние человека. В этой ситуации использование контрацептивов, пожалуй, самый эффективный способ контроля роста населения.

В настоящее время контрацептивы избыточно на рынке фармацевтических препаратов, но до сих пор остается необходимость разработки альтернативных препаратов для дальнейшего использования в качестве спермицидов, оказывающих минимальные побочные эффекты. Многие проблемы остаются, в том числе необходимость значительного увеличения инвестиций для ускорения разработки препаратов, а также исследований для получения новых эффективных спермицидов.

References

- Kamaeva SS, Mukhina IV. Izuchenie kontratseptivnogo deystviya lekarstvennogo sredstva na osnove etoniya [The study of the contraceptive effect of the drug on the basis of etonia]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. 2009;1:168-74. Russian.
- Karamavrova TV, Kukhtenko AS. Analiz parametrov kachestva vaginal'nykh suppozitoriev, obladayushchikh spermitsidnoy i antimikrobnoy aktivnost'yu [Analysis of the quality parameters of vaginal suppositories with spermicidal and antimicrobial activity]. Upravlinnya yakisty v farmatsii: materialy VIII nauk.-prakt. konf., m. Kharkiv, 23 trav; 2014. Ukraine.
- Nikolaeva IA, Karamov EV, Sidorovich IG. Perspektivy rynka anti-VICH/SPID-mikrobitsidov v Rossii [Prospects for the market of anti-HIV / AIDS-microbicides in Russia]. Immunologiya. 2013;6:292-7. Russian.
- Shishkova VN. Covremennaya oral'naya kontratseptsiya i risk trombozov [Modern oral contraception and thrombosis risk]. Zhurnal mezhdunarodnoy meditsiny. 2013;1:56-61. Russian.

5. Alexander N., Baker E., Kaptein M. Why consider vaginal drug administration? // *Fertility and Sterility*. 2004. Vol. 82, №1. P. 1–12.
 6. Amaral E., Perdigão A. Vaginal safety after use of a bioadhesive, acid-buffering, microbicial contraceptive gel (ACIDFORM) and a 2% nonoxynol-9 product // *Contraception*. 2006. №73. P. 542–547.
 7. Amaral E., Perdigão A., Souza M. Postcoital testing after the use of a bio-adhesive acid buffering gel (Acidform) and a 2% Nonoxynol-9 product // *Contraception*. 2004. Vol. 70. P. 492–497.
 8. Aranha C., Gupta S., Reddy R. Contraceptive efficacy of antimicrobial peptide Nisin: in vitro and in vivo studies // *Contraception*. 2004. Vol. 69. P. 333–338.
 9. Auger1 J., Jouannet P., Eustache F. Another look at human sperm morphology // *Human Reproduction*. 2015. Vol.0. No.0. P. 1–14.
 10. Bayer L., Jensen J. ACIDFORM: a review of the evidence // *Contraception*. 2014. Vol. 90, №1. P. 11–18.
 11. Clarke G., McCoombe S., Short R. Sperm immobilizing properties of lemon juice // *Fertility and Sterility*. 2006. Vol. 85. P. 1529–1530.
 12. D'Cruz J., Uckun M., Venkatachalam T. AZT derivatives exhibiting spermicidal and anti-viral activity // *United States Patent No. 20020025922*. February 28, 2002.
 13. Edson Jr. Artificial oocyte activation with calcium ionophore A23187 in intracytoplasmic sperm injection cycles using surgically retrieved spermatozoa // *Fertility and Sterility*. 2009. Vol. 92 (1). P. 131–136.
 14. Girijashankar V. Micropropagation of multipurpose medicinal tree *Acacia auriculiformis* // *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011. Vol.5 (3). P. 462–466.
 15. Gossypol and Derivatives [electronic resource]// GPE Discussion paper series. URL: <http://www.timtec.net/gossypol-and-derivatives.html>. (дата обращения 15, 9, 2016).
 16. Jain A., Lal N. Novel Trichomonacidal Spermicides // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011. Vol. 55, № 9. P. 4343–4351.
 17. Paul S., Chul Kang S. In vitro determination of the contraceptive spermicidal activity of essential oil of *Trachyspermum ammi* (L.) Sprague ex Turill fruits // *New Biotechnology*. 2011. Vol. 28, Issue 6. P. 684–690.
 18. Saha P., Majumdar S. Evaluation of Spermicidal Activity of Mi-Saponin A // *Reproductive Sciences*. 2010. Vol. 17 (5). P. 454–464.
 19. Shah H.C., Singh K.K. Spermicidal agents // *Drug DiscovTher*. 2008. Vol. 2, №4. P. 200–210.
 20. Soni P.K., Luhadia G. Antifertility activities of traditional medicinal plants in male with emphasis on their mode of action: a review // *Journal of Global Biosciences*. 2015. Vol. 4. P. 1165–1179.
 21. Suhagia B.N., Rathod I.S. Sapindusmukorossi (areetha): an overview // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2011. Vol. 2(8). P. 1905–1913.
 22. World population trends - UNFPA - United Nations Population Fund [electronic resource]// URL: <http://www.unfpa.org/publications>. (Дата обращения 8.4.2015).
- Alexander N, Baker E, Kaptein M. Why consider vaginal drug administration? *Fertility and Sterility*. 2004;82(1):1-12.
 - Amaral E, Perdigão A. Vaginal safety after use of a bioadhesive, acid-buffering, microbicial contraceptive gel (ACIDFORM) and a 2% nonoxynol-9 product. *Contraception*. 2006;73:542-7.
 - Amaral E, Perdigão A, Souza M. Postcoital testing after the use of a bio-adhesive acid buffering gel (Acidform) and a 2% Nonoxynol-9 product. *Contraception*. 2004;70:492-7.
 - Aranha C, Gupta S, Reddy R. Contraceptive efficacy of antimicrobial peptide Nisin: in vitro and in vivo studies/ *Contraception*. 2004;69:333-8.
 - Auger1 J, Jouannet P, Eustache F. Another look at human sperm morphology. *Human Reproduction*. 2015;0(0):1-14.
 - Bayer L, Jensen J. ACIDFORM: a review of the evidence. *Contraception*. 2014;90(1):11-8.
 - Clarke G, McCoombe S, Short R. Sperm immobilizing properties of lemon juice. *Fertility and Sterility*. 2006;85:1529-30.
 - D'Cruz J, Uckun M, Venkatachalam T. AZT derivatives exhibiting spermicidal and anti-viral activity. *United States Patent No. 20020025922*. February 28; 2002.
 - Edson Jr. Artificial oocyte activation with calcium ionophore A23187 in intracytoplasmic sperm injection cycles using surgically retrieved spermatozoa. *Fertility and Sterility*. 2009;92(1):131-6.
 - Girijashankar V. Micropropagation of multipurpose medicinal tree *Acacia auriculiformis*. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011;5(3):462-6.
 - Gossypol and Derivatives [electronic resource]// GPE Discussion paper series.- URL: <http://www.timtec.net/gossypol-and-derivatives.html>.
 - Jain A, Lal N. Novel Trichomonacidal Spermicides. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(9):4343-51.
 - Paul S, Chul Kang S. In vitro determination of the contraceptive spermicidal activity of essential oil of *Trachyspermum ammi* (L.) Sprague ex Turill fruits. *New Biotechnology*. 2011;28(6):684-90.
 - Saha P, Majumdar S. Evaluation of Spermicidal Activity of Mi-Saponin A. *Reproductive Sciences*. 2010;17(5):454-64.
 - Shah HC, Singh KK. Spermicidal agents. *Drug DiscovTher*. 2008;2(4):200-10.
 - Soni PK, Luhadia G. Antifertility activities of traditional medicinal plants in male with emphasis on their mode of action: a review. *Journal of Global Biosciences*. 2015;4:1165-79.
 - Suhagia BN, Rathod IS. Sapindusmukorossi (areetha): an overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2011;2(8):1905-13.
- World population trends - UNFPA - United Nations Population Fund [electronic resource]// URL: <http://www.unfpa.org/publications>.