

Роль екзогенних пептидів у відновленні повноцінної імунної відповіді в умовах вторинного імунодефіциту

А.І. Курченко¹, В.А. Бенюк¹, Г.П. Потебня², В.Л. Кобись³, О.Ф. Тацький⁴, О.С. Неймарк¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ

³Київський міський клінічний онкологічний центр

⁴ТОВ «Спіріка», м. Київ

Мета дослідження: визначення ролі імункорекції з використанням екзогенних пептидів МНР (препарат Камелін-Біо) на ефективність лікування дисплазії шийки матки I, II ст., зумовленої змішаною хламідійно-папіломавірусною інфекцією. **Матеріали та методи.** Відповідно до завдань дослідження рандомізовано відібрано 72 пацієнтки з дисплазією папіломавірусно-хламідійної етіології. Жінки розподілені на дві групи: основну (n=36) і контрольну (n=36), зіставні за віком, проявами та тривалістю процесу. Основна група традиційного лікування отримувала препарат Камелін-Біо Капсули у дозі 1 капсула (0,19 г) 3 рази на день 30 днів від початку лікування.

Результати. Результат зниження вірусного навантаження нижче клінічно значущого порогу (3 Іг) було досягнуто у 70% пацієнток з групи контролю та у 77,8% – в основній групі. Отже, адекватна комплексна терапія з урахуванням ролі екзогенних пептидів сприяє зниженню активності ВПЛ, його елімінації, що знижує частоту рецидивів. Ефективність комбінованої терапії дисплазії шийки матки легкого та середнього ступеня з використанням препарату Камелін-Біо становила 88,9%. У групі пацієнток, що отримували стандартну терапію, ефективність становила 83,4%.

Заключення. Тепер для вирішення життєво важливих клінічних завдань у розпорядженні практичного лікаря є іновативний препарат Камелін-Біо, який, зокрема, дозволяє пришвидшити елімінацію ВПЛ у жінок фертильного віку. Включення у традиційну схему лікування дисплазії шийки матки препарату Камелін-Біо є етіопатогенетично виправданим і дозволяє гармонізувати імунний гомеостаз пацієнток та підвищити ефективність лікування.

Ключові слова: екзогенні пептиди, Т-лімфоцит, макрофаг, інтерлейкіни, імунний гомеостаз, вірус папіломи людини, дисплазія, лікування, ефективність.

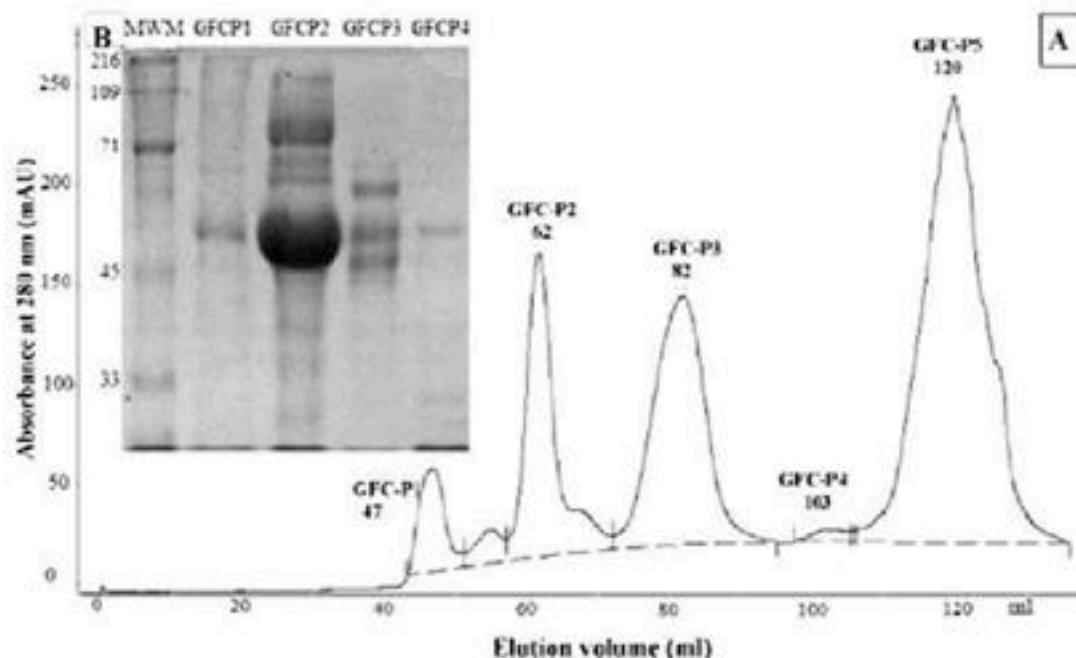
Дослідження останніх десятиліть свідчать про те, що важливими компонентами раннього вродженого імунітету людини є катіонні пептиди захисту організму (CHDP – cationic host defense peptides, також відомі як антимікробні пептиди) [3–6]. Хоча ці пептиди спочатку було описано в першу чергу в якості антибактеріальних засобів, подальші дослідження визначили їх як модулятори запалення і імунітету, а також виявили їхній протівірусний та антибактеріальний потенціал. Два основних сімейства CHDP у ссавців – це кателіцидини і дефенсини [3, 43, 44, 47]. Кателіцидини людини (регулювальний пептид LL-37) зберігається в нейтрофільних специфічних гранулах і активується у епітеліальних клітинах і макрофагах [4, 50, 62]. LL-37 може бути виявлений у секреті дихальних шляхів, плазмі,

слині та інших рідинах організму, його активність зростає у відповідь на інфекцію і запалення [10, 33, 38].

В останні десять років в літературі з'явилися наукові публікації про результати вивчення пептидних взаємодій. Учені встановили, що різні білки, які регулюють метаболізм і імунні реакції, дуже подібні за своєю структурою, часто в різних ділянках молекул ідентичні один одному, але при цьому зберігають унікальність і різноманітність своїх функцій [2, 5, 68, 71]. Відомо, що антимікробні пептиди рослин і тварин за будовою і функціями схожі на дефенсини і аларміни людини і здатні активувати імунні реакції в організмі [3, 74, 75, 100, 102]. Зокрема, деякі пептиди гірського меду (МНР – mountain honey peptides) за молекулярною будовою і масою схожі з ділянками молекули антимікробного пептиду кателіцидину LL-37 та іншими регулювальними пептидами людини.

Процес активації, або, як останнім часом прийнято говорити, рекрутингу, лімфоцитів складний і має цілий каскад взаємодій позаклітинних, мембранних і внутрішньоклітинних структур. Дослідженнями встановлено, що для того щоб лімфоцит почав реагувати на інфекцію, його внутрішні рецептори повинні отримати білкові сигнали від патогенів: вірусів або бактерій [37, 42, 45, 46, 77, 81]. У цьому процесі вирішальну роль відіграє кателіцидин [5, 82, 93, 95]. Він активує пори, через які фрагменти бактерій потрапляють всередину лімфоцита і активують NOD-like рецептори (NLR) [17, 27, 54, 94, 96]. Ці рецептори в свою чергу дають старт до формування внутрішньоклітинних білкових комплексів – інфламасом (inflammasomes) [1, 7, 9, 13, 15]. Інфламасоми реагують на широке розмаїття запальних тригерів, включаючи сигнали небезпеки, такі, як АТФ, мікробні токсини, віруси, фрагменти чужорідних білків, нігеринин і кристалічні речовини [16, 20, 26, 28, 29]. Інфламасоми відповідають за активацію деяких протеаз, зокрема каспази-1 [48, 53, 55–59]. Каспаза є каталізатором перетворення неактивних проінтерлейкінів у ключові регулятори запалення – активні інтерлейкін-1 β та інтерлейкін-18 [12, 18, 22, 64–66]. Інтерлейкін-1 β та інтерлейкін-18 ініціюють багатовекторні активуючі біохімічні реакції і в результаті імунокомпетентні клітини налаштовуються на протидію патогенам [2, 36, 70, 72, 80]. Отже, кателіцидин LL-37 запускає каскад імунних взаємодій у відповідь на інфекцію [3, 73, 84, 88].

В умовах хронічної інфекції і/або при розвитку онкологічних захворювань, в умовах хронічного імунодефіциту спостерігається порушення пептидно-пептидних взаємодій в організмі. Регулювальний протеїн LL-37 нерідко залишається неактивним, кателіцидинова пора не пропускає фрагменти патогенів та NLR лімфоцитів не отримують сигнали від бактерій і вірусів. Багато лімфоцитів залишаються



Мал. 1. Хроматограма гелевого фільтрату (А) та результати гелевого електрофорезу меду медоносної бджоли *Apis mellifera* (В) [61]

неактивними, каскад імунних реакцій не запускається у повному обсязі. Для таких ситуацій розроблений препарат екзогенних пептидів – Камелін-Біо.

Отримані за допомогою поліакриламідного гелевого електрофорезу, МНР мають складну білкову структуру і складаються з декількох молекулярних ділянок: центральний сегмент СР (central/core peptide) молекули стабілізує два периферійних пептидних ланцюги: активний АР (active peptide) та зв'язувальний ВР (binding peptide). Молекулярна маса МНР в середньому становить 65–75 кДа. Цікаво, що схожа молекулярна маса протеїнів меду фіксується у різних регіонах світу [8, 14, 32, 39, 69, 76]. Однак, за даними літератури, діапазон молекулярних мас пептидів, виділених з меду, маточного молочка та прополісу, може бути досить широкий [40, 52, 79, 85, 86, 89]. Наприклад, витіснювальна хроматографія меду медоносної бджоли *Apis mellifera* свідчить про відокремлення п'яти різних груп пептидів масою від 10 до 450 кДа: GFC-P1 – GFC-P5 (мал. 1А). Натомість результати електрофорезу білків меду, які мали найбільшу молекулярну масу, з використанням поліакриламідного гелю у присутності додецилсульфату натрію свідчать про присутність в цій групі менших протеїнів переважно з масою 55 кДа (мал. 1В), що може свідчити про здатність великих пептидів дисоціювати на більш дрібні субодиниці [61].

МНР як представники одного з найбільш еволюційно найдавніших сімейств протеїнів, потрапляючи в організм, вступають у складні і різноманітні пептидно-пептидні взаємодії з регулювальними протеїнами людини. Наприклад, маючи подібну молекулярну масу з кателіцидином, МНР здатні виступати в ролі його активатора і, отже, спонукають неактивні Т-лімфоцити ефективно протидіяти патогенам (мал. 2).

Важливо відзначити, що атипові клітини за структурою майже ідентичні здоровим клітинам, і тому для Т-лімфоцитів і макрофагів виконання їхнього основного завдання з розпізнавання небезпечки стає дуже складним, а іноді і неможливим [23, 60, 87]. Це явище отримало назву «онкомімікрія» і вивчається з 70-х років минулого століття. Здатність пухлин мімікрувати, взаємодіючи з імунними клітинами за допомогою хибних сигналів, відома вже більше 20 років [23, 25, 35, 41].

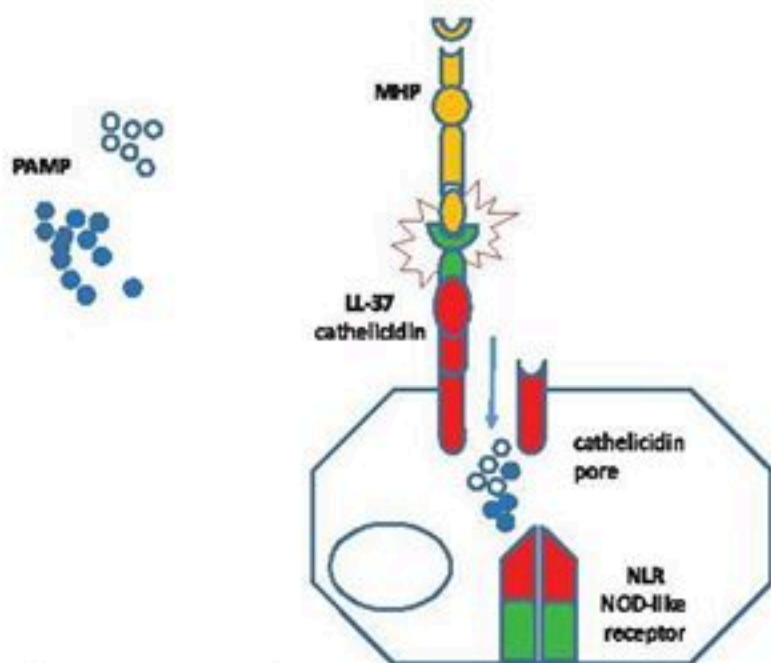
Розвиваючись за рахунок навколишніх тканин, клітини раку роблять усе, щоб вижити, і зберігають свої рецеп-

тори інтактними, тобто неактивними. Екзогенні пептиди препарату Камелін-Біо можуть зв'язуватися з інтактними рецепторами ракової клітини і демаскувати її. Т-лімфоцити отримують можливість ідентифікувати небезпечну клітину і почати роботу з її знищення, а також «ліцензувати» макрофагів на захоплення і евакуацію токсичних залишків (мал. 3).

Екзогенні пептиди, завдяки ефекту тканинного накопичення (ТАЕ – tissue accumulation effect), здатні демаскувати максимальну кількість ракових клітин, оточувати пухлинні вогнища і перешкоджати метастазуванню. Застосування Камеліну-Біо пацієнтам з онкологічною патологією дає можливість зупинити прогресування хвороби і управляти проти-пухлинною імунною відповіддю організму.

Не менш важливою є робота імунної системи у тих випадках, коли пацієнтові доводиться проходити курси хіміотерапії або променевої терапії. Наприклад, піддаючись впливу випромінювання, тканина пухлини руйнується, насичуючи організм токсичними фрагментами. Тканини пухлини дезінтегруються, фрагментуються, відмирають. Це найсильніший стрес для організму, небезпечна для життя інтоксикація. Білкові шматочки знищених ракових клітин потрібно розпізнати і утилізувати, з цим покликані вператися макрофаги [21, 30, 51, 83].

Необхідно зазначити, що основна проблема для очищення організму від залишків зруйнованих клітин – це перш за все їхні найрізноманітніші просторові розміри і молекулярна маса. Важливо також і те, що кожен фрагмент має свою антигенну структуру, ускладнюючи макрофагам завдання з розпізнавання та утилізації. Пептиди Камеліну-Біо за допомогою периферійних пептидних ланцюгів зв'язуються з залишками зруйнованих клітин, токсичними білковими фрагментами і стабілізують їх. Поєднані з МНР білкові залишки набувають відносно великих розмірів, і їхня молекулярна маса за рахунок пептидів Камеліну-Біо досягає 30 і більше кДа. Збільшені розміри фрагментів дозволяють макрофагам швидко знаходити мішень. Стабілізовані фрагменти молекул легше поглинаються, але головне, що всі стабілізовані пептидами Камеліну-Біо фрагменти мають однакову сигнальну ділянку, що дозволяє ліцензувати макрофагам не тільки швидше і ефективніше захоплювати їх, а й передавати інформацію по імунному каскаду найбільшій кількості імунокомпетентних клітин (мал. 4).

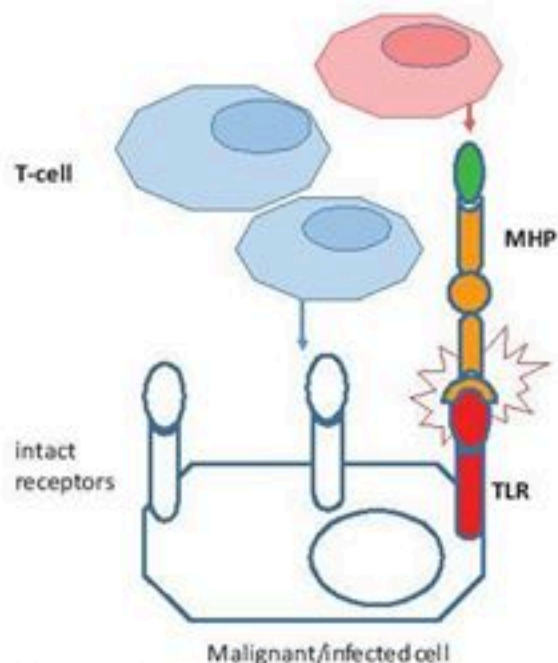


Мал. 2. Пептид МНР зв'язується з рецептором LL-37 і активує його. LL-37 активує пору, і PAMP (pathogen associated molecular patterns) – білкові фрагменти патогенів – проникають у клітину. PAMP контактують з NLR, ініціюється синтез інтерлейкінів, і каскад імунних реакцій запускається

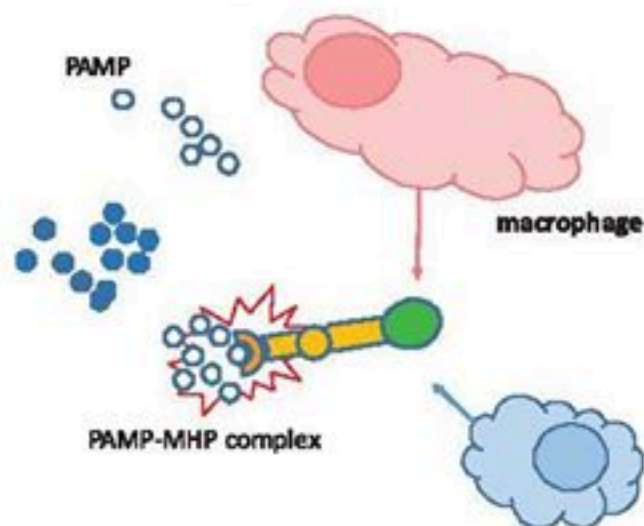
Схожим на пухлинну інтоксикацію є процес загибелі патогенних мікроорганізмів після вживання антибіотиків. Мертві мікробні клітини зберігають токсичні властивості, продовжують завдавати шкоди здоровим тканинам. Пептидно-пептидна взаємодія МНР з білковими залишками патогенів полегшує системі макрофагів виконання завдання з ефективного очищення організму після антибіотикотерапії.

Відома роль вірусів і токсичних речовин у малігнізації (злоякісному переродженні) здорових клітин. Цей процес теж регулюється пептидами [11, 19, 90, 103]. Наприклад, в умовах хронічного ураження клітин печінки (гепатоцитів) визначено значущість специфічного протеїну гліпікану-3. При алкогольній хворобі печінки, при токсичних і вірусних гепатитах роль цього пептиду на мембранах клітин визнана визначальною в розвитку хвороби. І чим вище активність гліпікану, тим більша ймовірність малігнізації клітин печінки [101]. Гліпікан-3 має центральні і периферійні пептидні ланцюги (HS). Для запуску процесу малігнізації і подальшого поширення ракових клітин гліпікан за допомогою периферійних білкових HS-ланцюгів повинен з'єднатися з білком HGF (hepatocyte growth factor).

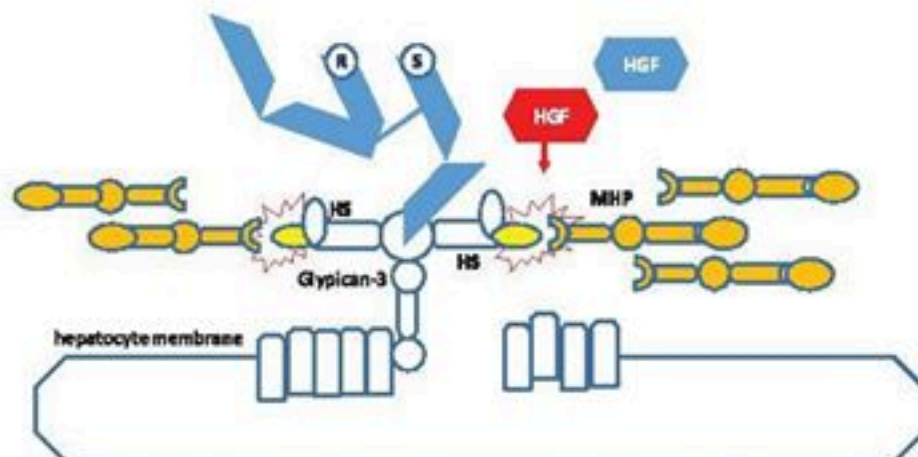
Завдяки ефекту тканинного накопичення екзогенні пептиди МНР, контактуючи з мембранами клітин печінки, бло-



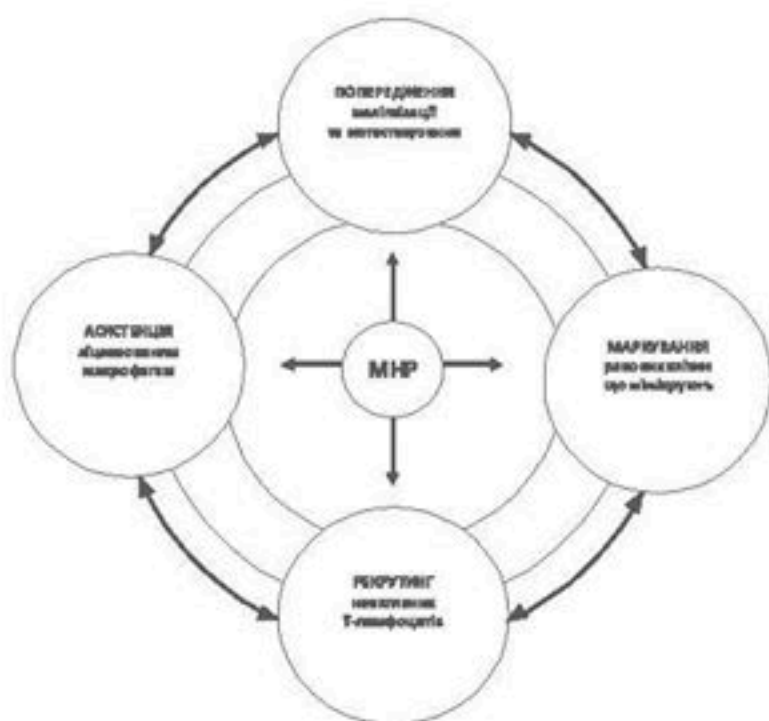
Мал. 3. Екзогенні пептиди МНР контактують з інтактними Toll-like рецепторами (TLR – Toll-like receptors) атипової або інфікованої клітини і демаскують її. Т-лімфоцити отримують можливість ідентифікувати пошкоджену клітину і почати роботу з її знищення, а також ліцензувати макрофагів на елімінацію токсичних фрагментів



Мал. 4. Пептиди МНР зв'язуються із залишками зруйнованих клітин, пептидними фрагментами (PAMP) і стабілізують їх. У результаті комплекс МНР–PAMP має великі просторові розміри і відносно велику молекулярну масу: 22 і більше кДа. Стабілізовані і збільшені за рахунок МНР фрагменти молекул легше виявляються і поглинаються макрофагами



Мал. 5. Ефект тканинного накопичення в дії. Пов'язуючи бічні ланцюги гліпікану-3, МНР перешкоджають його взаємодії з протеїном HGF, таким чином попереджаючи малігнізацію гепатоцитів і подальше поширення атипових клітин



Мал. 6. Комплекс взаємодій МНР для відновлення імунного гомеостазу

кують HS-ланцюги гліпікану-3 і перешкоджають їхній взаємодії з HGF (мал. 5). У результаті зникає ризик малігнізації гепатоцитів і ускладнення гепатиту раком печінки. А в разі встановленого діагнозу гепатоцелюлярної карциноми – припиняється прогресування захворювання, покращується якість і тривалість життя.

Отже, ефект тканинного накопичення екзогенних регуляторних МНР веде до формування складного комплексу послідовних і перехресних біологічних реакцій, які слугують єдиної меті – відновленню імунного гомеостазу. МНР компенсують втрачені резерви імунної системи для результативної протидії злоякісним пухлинам і хронічним інфекціям (мал. 6).

Продовжується вивчення впливу екзогенних пептидів на інфекційно-запальні процеси, що спричинені різноманітною, зокрема умовно-патогенною, мікрофлорою. Багато мікроорганізмів були зараховані до умовно-патогенних, тому що в нормальних умовах не зумовлюють розвитку захворювань. У минулому столітті до умовно-патогенних мікроорганізмів часто зараховували хламідії, тому що ці збудники не завжди спричинюють запалення і, як правило, активізуються в умовах імунodefіциту. Адже відомо, що коли порушується імунний гомеостаз, мікроорганізми, які мирно співіснують з людиною, можуть стати агресивними і призвести до запалення. Не дивно, що імунокomпетентним клітинам вкрай складно боротися з умовно-патогенними бактеріями, тому що вони тисячоліттями інтегровані в біосистему макроорганізму.

У сучасних умовах хламідіоз визнаний небезпечним та соціально актуальним захворюванням [24, 78, 91]. Адже змішані інфекції, зокрема поєднання хламідіозу та папіломавірусної інфекції, майже у 100% випадків спричиняє виникнення запальних та деструктивних змін, що призводять до безпліддя та інших важких ускладнень.

У гінекологічній практиці відома роль вірусів папіломи людини, вірусів герпесу, Епштейна–Бар у запаленні слизових оболонок піхви та шийки матки, а також встановлено їхній вплив на формування вогнищ дисплазії і подальшого злоякісного перетворення епітеліальних клітин [92, 97, 98]. Вірусні інфекції в гінекології є вирішальними етіологічними факторами раку шийки матки, тому їхня своєчасна діагнос-

тика та комплексне лікування мають важливе значення [97–99].

Мета дослідження: визначення ролі імунокорекції з використанням екзогенних пептидів МНР (препарат Камелін-Біо) на ефективність лікування дисплазії шийки матки I, II ст., зумовленої змішаною хламідійно-папіломавірусною інфекцією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до завдань дослідження рандомізовано відібрано 72 пацієнтки з дисплазією папіломавірусно-хламідійної етіології. Жінки розподілені на дві групи: основну (n=36) і контрольну (n=36), зіставні за віком, проявами та тривалістю процесу.

Обстеження всіх пацієнток проводили відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 236 від 02.04.2014 р. Усі пацієнтки обстежені у повному обсязі, з урахуванням анамнезу, соціального та сімейного статусу. Обстеження включало гінекологічний огляд, цитологічне дослідження епітелію шийки матки та каналу шийки матки, просту та розширену кольпоскопію, гістологічне дослідження у випадках дисплазії шийки матки середнього ступеня. Вірус папіломи людини (ВПЛ) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з кількісним визначенням вірусного навантаження (HPV – Real Time) у лабораторіях, ліцензованих МОЗ України. Діагностика уrogenітальних інфекцій включала мікроскопічний, бактеріологічний методи та визначення геному мікроорганізму за допомогою якісного ПЛР-дослідження. Мікроскопію виділень з піхви, каналу шийки матки та сечівника проводили за загальноприйнятою методикою.

Для контролю ефективності запропонованого лікування пацієнткам обох груп проведено імунологічні дослідження: визначення CD₄ та CD₈ у крові та визначення sIgA у крові та цервікальному слизі.

Для лікування патології шийки матки використовували апарат радіохвильової електрохірургії «Надія-2». Це дозволяло виконувати біопсію, ексцизію та абляцію патологічно змінених тканин амбулаторно під місцевим знеболюванням. Лікування проводили згідно зі стандартним алгоритмом.

Основна група окрім зазначеного вище традиційного лікування отримувала препарат Камелін-Біо Капсули у дозі 1 капсула (0,19 г) 3 рази на день 30 днів від початку лікування.

Пацієнтки з дисплазією шийки матки легкого ступеня та хламідійно-папіломавірусною інфекцією: етіотропна протихламідійна терапія, діатермокоагуляція шийки матки. Період реабілітації: вагінальні свічки з хлоргексидином. Контрольне кольпоскопічне, цитологічне дослідження, ПЛР – кількісне визначення ВПЛ високоонкогенної групи (зниження вірусного навантаження нижче клінічно значущого порогу) та відсутність хламідій за результатами ПЛР-дослідження через 10 тиж та 6 міс. Імунологічне обстеження до лікування та через 6 міс після лікування (sIgA цервікального слизу та крові, вміст CD₄ та CD₈ у крові).

Пацієнтки з дисплазією шийки матки середнього ступеня та хламідійно-папіломавірусною інфекцією: етіотропна протихламідійна терапія, біопсія шийки матки для верифікації цитологічного та кольпоскопічного діагнозів, конус-ексцизія патологічного вогнища радіохвильовим методом. Період реабілітації: вагінальні свічки з хлоргексидином. Контрольне кольпоскопічне, цитологічне дослідження, ПЛР – кількісне визначення ВПЛ високоонкогенної групи (зниження вірусного навантаження нижче клінічно значущого порогу) та відсутність хламідій за результатами ПЛР-дослідження через 10 тиж та 6 міс. Імунологічне обстеження до лікування та через 6 міс після лікування (sIgA цервікаль-

Таблиця 1

Імунний статус пацієнток з асоційованою папіломавірусно-хламідійною дисплазією шийки матки на тлі терапії (M±m, p)

Група	Вміст	
	CD ₈ у крові, г/л	CD ₄ у крові, г/л
До початку лікування		
Основна	0,41±0,5*	0,32±0,1*
Контрольна	0,39±0,3*	0,31±0,12*
Після лікування		
Основна	0,52±0,02*	1,01±0,11*
Контрольна	1,01±0,01*	0,41±0,04*

Примітка. Достовірність різниці до і після лікування: * – p<0,01.

ного слизу та крові, вміст CD₈ та CD₄ у крові).

У зв'язку з наявністю мікст-інфекції, а саме – папіломовірусної та хламідійної етіології, лікування проводили у два етапи.

На першому етапі проводили лікування хламідійної інфекції відповідно до стандартів МОЗ України.

На другому етапі виконували видалення атипово зміненого епітелію на шийці матки у пацієнток обох груп. Вибір методу впливу на патологічне вогнище шийки матки проводили з урахуванням віку, результатів контролю виліковності, даних кольпоскопії, цитологічного та гістологічного досліджень. Лікування проводилось у першу фазу менструального циклу, одразу після завершення менструації. На цьому етапі досягали повної деструкції патологічно зміненого епітелію на шийці матки.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед відібраних пацієнток у кожній групі 72% – це були пацієнтки з легким ступенем дисплазії шийки матки, а 28% – пацієнтки з інтраепітеліальними ураженнями середнього ступеня.

У всіх обстежених жінок виявлене вірусне навантаження високоонкогенними штамами ВПЛ вище клінічно значущого порогу (3 Іg). Превалювали окремо та у поєднанні 16, 18-й та 56-й типи – 82%.

Аналізуючи дані, отримані при шестимісячному спостереженні пацієнток обох груп, виявлено, що рецидиви захворювання у групі контролю відзначено у 3 (15,3%) пацієнток з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією легкого ступеня, а в основній групі – у 2 (7,6%) пацієнток.

Також рецидиви захворювання у групі контролю відзначено у 3 (30%) пацієнток з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією середнього ступеня, а в основній групі – у 2 (20%) пацієнток з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією середнього ступеня.

Результат зниження вірусного навантаження нижче клінічно значущого порогу (3 Іg) було досягнуто у 70% пацієнток з групи контролю та у 77,8% – в основній групі. Отже, адекватна комплексна терапія з урахуванням ролі катіонних пептидів сприяє зниженню активності ВПЛ, його елімінації, що знижує частоту рецидивів.

Зміна імунного статусу проявилась у відносному зниженні кількості загальних Т-лімфоцитів (CD₈) в основній групі (55,14±5,32) та порівняно з контролем (55,41±5,11). Знижувався вміст Т-хелперів (CD₄): в основній групі – 40,15±2,19 та контрольній – 39,18±1,95 (p<0,02).

При оцінюванні імунограм ми спостерігали позитивну динаміку показників в обох групах дослідження. Уміст загальних Т-лімфоцитів підвищувався в обох групах, проте він не досягнув референтних значень і склав наступні відносні значення: 44,17±5,12 – у групі з традиційною схемою лікування та 59,84±5,36 – у групі, де хворі отримували рекомендоване лікування (табл. 1).

Оцінка імунного статусу обстежених пацієнток свідчить про певний дисбаланс у гуморальній ланці імунітету, що свідчить про вторинні імунодефіцитні зміни, які потребують корекції.

Високі рівні прозапальних цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-18 є природною захисною реакцією імунної системи організму у відповідь на чужорідні подразники. Лікування вірусно-бактеріальної інфекції створило позитивну динаміку зміни рівнів цитокінів. При запропонованому лікуванні рівень інтерлейкінів нормалізувався, на відміну від традиційного лікування (табл. 2).

Підсумовуючи результати досліджень цитокінового профілю ІЛ-1β, ІЛ-18 у сироватці крові та цервікальному слизі можна зробити висновок, що дана патологія призводить до підвищення викиду інтерлейкінів прозапальної ланки. У фазі важких циркуляторних порушень і вираженого тканинного дисметаболізму ініціюється механізм так званої імунозапальної активації, що полягає у стимуляції синтезу гуморальних медіаторів запалення – цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-18 імунокомпетентними клітинами. Доведена участь цитокінів в патогенезі запальних захворювань (J. Muller-Quernheim, 1996, L. Benharrochet al., 1996) підтверджується і нашими дослідженнями: надмірна продукція ІЛ-1β, ІЛ-18 при дисплазії шийки матки на тлі хламідійної інфекції призводить до порушення адекватної імунної відповіді та прогресуванню дисплазії.

Таблиця 2

Вміст інтерлейкінів (пг/мл) у цервікальному слизі та крові у пацієнток з асоційованою папіломавірусно-хламідійною дисплазією шийки матки (M±m, p)

Група	Вміст			
	ІЛ-1β у цервікальному слизі	ІЛ-18 у цервікальному слизі	ІЛ-1β у крові	ІЛ-18 у крові
До початку лікування				
Основна	1556,3±27,5*	143,5±6,8*	834,4±21,8*	1756,8±52,8*
Контрольна	1497,4±32,3*	158,3±12,9*	856,7±33,5*	1849,0±45,6*
Після лікування				
Основна	378,5±21,03*	23,81±3,1*	137,6±11,4*	687,4±20,06*
Контрольна	0,5±0,001*	0,06±0,004*	51,25±1,35*	5,24±0,53*

Примітка. Достовірність різниці до і після лікування: * – p<0,01.

Таблиця 3

Рівень sIgA (нг/мл) у цервікальному слизі та крові у пацієнток з асоційованою папіломavirusно-хламідійною дисплазією шийки матки (M±m, p)

Група	Рівень	
	sIgA у цервікальному слизі	sIgA у крові
До початку лікування		
Основна	0,0219±0,5*	1,16±0,11*
Контрольна	0,0221±0,3*	1,19±0,2*
Після лікування		
Основна	0,274±0,002*	1,92±0,11*
Контрольна	1,531±0,001*	2,98±0,004*

Примітка. Достовірність різниці до і після лікування: * – p<0,01.

Концентрація sIgA у слизі каналу шийки матки в основній групі вірогідно вища у порівнянні з контролем (табл. 3).

Підвищення показників секреторного IgA, свідчить про перевагу рекомендованого методу над стандартним методом лікування. Отже, аналіз показників гуморальної ланки імунітету при дисплазії шийки матки з хламідійною інфекцією засвідчує, що патологічні процеси на шийці матки відбуваються на тлі пригнічення синтезу IgA.

Ефективність комбінованої терапії дисплазії шийки матки легкого та середнього ступеня з використанням пре-

Роль экзогенных пептидов в восстановлении полноценного иммунного ответа в условиях вторичного иммунодефицита

А.И. Курченко, В.А. Бенюк, Н.П. Потехня, В.Л. Кобысь, А.Ф. Тацкий, О.С. Неймарк

Цель исследования: определение роли иммунокоррекции с использованием экзогенных пептидов МНР (препарат Камелин-Био) на эффективность лечения дисплазии шейки матки I, II ст., обусловленной смешанной хламидийно-папилломавирусной инфекцией.

Материалы и методы. В соответствии с задачами исследования рандомизированно отобрано 72 пациентки с дисплазией папилломавирусной-хламидийной этиологии. Женщины разделены на две группы: основную (n=36) и контрольную (n=36), сопоставимые по возрасту, проявлениями и продолжительностью процесса. Основная группа традиционного лечения получала препарат Камелин-Био Капсулы в дозе 1 капсула (0,19 г) 3 раза в день 30 дней от начала лечения.

Результаты. Результат снижения вирусной нагрузки ниже клинически значимого порога (3 lg) был достигнут у 70% пациенток из группы контроля и в 77,8% – в основной группе. Итак, адекватная комплексная терапия с учетом роли экзогенных пептидов способствует снижению активности ВПЧ, его элиминации, что снижает частоту рецидивов. Эффективность комбинированной терапии дисплазии шейки матки легкой и средней степени с использованием препарата Камелин-Био составила 88,9%. В группе пациенток, получавших стандартную терапию, эффективность составила 83,4%.

Заключение. Теперь для решения жизненно важных клинических задач в распоряжении практического врача имеется инновационный препарат Камелин-Био, который, в частности, позволяет ускорить элиминацию ВПЧ у женщин фертильного возраста. Включение в традиционную схему лечения дисплазии шейки матки препарата Камелин-Био является этиопатогенетически оправданным и позволяет гармонизировать иммунный гомеостаз пациенток и повысить эффективность лечения.

Ключевые слова: экзогенные пептиды, Т-лимфоциты, макрофаги, интерлейкины, иммунный гомеостаз, вирус папилломы человека, дисплазия, лечение, эффективность.

парату Камелин-Био становила 88,9%. У групи пацієнток, що отримували стандартну терапію, ефективність становила 83,4%.

ВИСНОВКИ

Сучасна наука підтверджує, що за мільйони років еволюції живі організми на нашій планеті зберегли найбільш давні і одночасно універсальні, а найголовніше, максимально ефективні принципи регуляції імунної відповіді. Подібність за структурою та молекулярною масою з регулювальними пептидами людини відкривають для екзогенних пептидів безмежний потенціал використання у медичній практиці [76, 85].

Ми часто спостерігаємо випадки, коли використані всі можливі способи лікування, але не досягнуто бажаного результату. У пацієнтів з імунodefіцитом або онкологічним захворюванням білкові мікросистеми розбалансовані і не здатні сформувати ефективний захист, їхня імунна система не має резервів, щоб дати відсіч хворобі.

Тепер для вирішення життєво важливих клінічних завдань у розпорядженні практичного лікаря є інноваційний препарат Камелин-Био, який, зокрема, дозволяє пришвидшити елімінацію ВПЧ у жінок фертильного віку. Включення у традиційну схему лікування дисплазії шийки матки препарату Камелин-Био є етіопатогенетично виправданим і дозволяє гармонізувати імунний гомеостаз пацієнток та підвищити ефективність лікування.

The role of exogenous peptides in restoration of full immune response under secondary immunodeficiency

A.I. Kurchenko, V.A. Benyuk, N.P. Potebnya, V.L. Kobys, O.F. Tatsky, O.S. Neymark

The aim of the research: defining the role of immunomodulation with the use of exogenous peptides MHP (Camelyn-Bio) on the effectiveness of treatment of cervical dysplasia I-II that was caused by mixed chlamydia and human papillomavirus infection.

Materials and methods. In accordance with the objectives of the study we selected and randomized 72 patients with dysplasia (papillomavirus-chlamydial etiology). Women were divided into two groups: basic (n=36) and control (n=36) matched by age, symptoms and duration of the process. The main conventional treatment group received Camelyn-Bio capsules at a dose of 1 capsule (0.19 g) 3 times a day 30 days from starting treatment.

Results. The result of the reduction in viral load lower than a clinically significant threshold (3 lg) was achieved in 70% of patients in control group and 77,8% in the main group. Therefore, adequate complex therapy taking into account the role of exogenous peptides reduces the activity of HPV, promotes its elimination, reduces the frequency of relapses. The effectiveness of combined therapy of mild cervical dysplasia with the use of Camelyn-Bio was 88,9%. In the group of patients receiving standard therapy, the efficacy was 83,4%.

Conclusion. Now to resolve vital clinical tasks a practitioner has an innovative agent Camelyn-Bio, which, in particular, speeds up the elimination of HPV in women of childbearing age. The inclusion of Camelyn-Bio in the traditional scheme of treatment of cervical dysplasia is justified etiopatogenetically and allows to harmonize the immune homeostasis of patients and allows to increase the effectiveness of treatment.

Key words: exogenous peptides, T-lymphocytes, macrophages, interleukins, immune homeostasis, human papillomavirus, dysplasia, treatment, efficacy.