

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

А.І. Курченко¹, В.А. Бенюк¹, Г.П. Потєбня², 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 впливу 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. 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. Зниження вірусного навантаження нижче клінічно значущого порога (3 Іg) 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 зменшенню активності ВПЛ, його елімінації, що знижує частоту рецидивів. Ефективність комбінованої терапії дисплазії шийки матки легкого та середнього ступенів з використанням препарату Камелін-Біо становила 88,9%. У групі пацієнток, що отримували стандартну терапію, ефективність становила 83,4%.

Заключення. Для вирішення життєво важливих клінічних завдань у розпорядженні практичного лікаря є інноваційний 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.

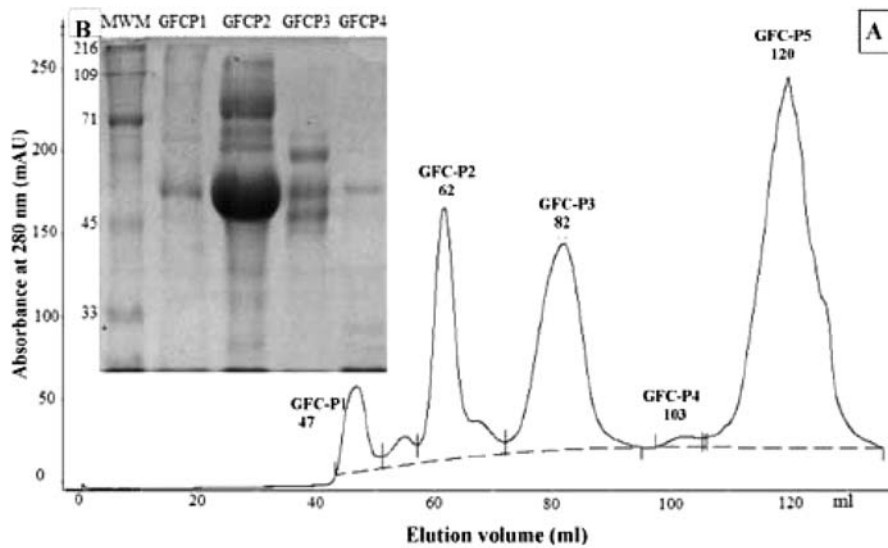
Дослідження останніх десятиліть свідчать про те, що важливими компонентами раннього вродженого імунітету людини є катіонні пептиди захисту організму (CHDP – cationic host defense peptides, також відомі як антимікробні пептиди) [3–6]. Хоча ці пептиди спочатку було описано в першу чергу як антибактеріальний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

слини 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 (ІЛ) у ключові регулятори запалення – активні ІЛ-1 β та ІЛ-18 [12, 18, 22, 64–66]. ІЛ-1 β та ІЛ-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 пара не пропускає фрагменти патогенів, і NLR лімфоцитів не отримують сигнали від бактерій і вірусів. Багато лімфоцитів залишаються не-



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

активними, 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, витіснявальна хроматографія меду медоносною бджолою *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 небезпеки 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].

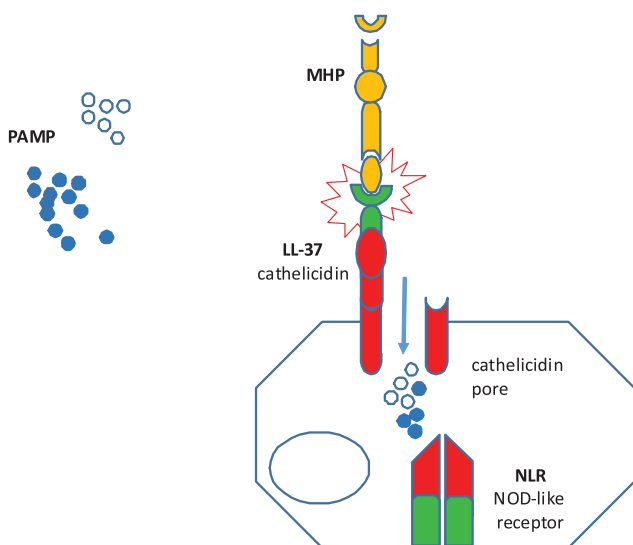
Розвиваючись за рахунок навколишніх тканин, клітини раку роблять усе, щоб вижити, і зберігають свої рецеп-

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 у пацієнтів з онкологічною патологією дає можливість зупинити прогресування хвороби і управляти протипухлинною імунною відповіддю організму.

Не менш важливою є робота імунної системи у тих випадках, коли пацієнтові доводиться проходити курси хімотерапії 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 впоратися 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 із 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 ліцензованим макрофагам не тільки швидше і ефективніше захоплювати їх, а й передавати інформацію по імунному каскаду найбільшій кількості імунокомпетентних клітин (мал. 4).

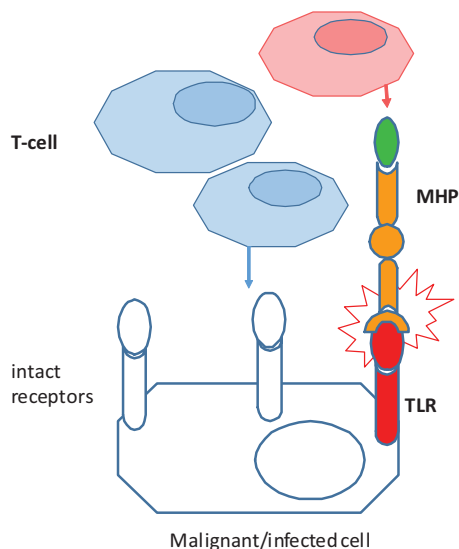


Мал. 2. Пептид МНР зв'язується з рецептором LL-37 і активує його. LL-37 активує пору, і PAMP (pathogen associated molecular patterns) – білкові фрагменти патогенів – проникають у клітину. PAMP контактують з NLR, ініціюється синтез інтерлейкінів, і каскад імунних реакцій запускається

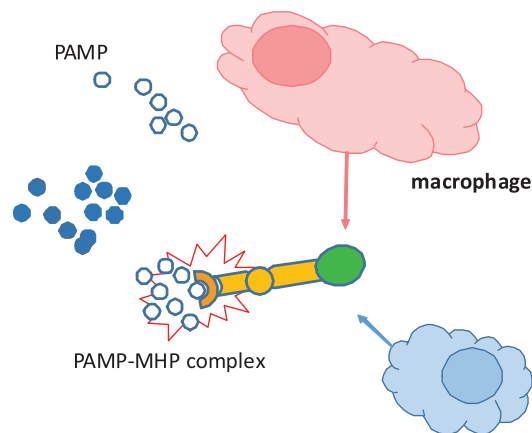
Схожим на пухлинну інтоксикацію є процес загибелі патогенних мікроорганізмів після вживання антибіотиків. Мертві мікробні клітини зберігають токсичні властивості, продовжують завдавати шкоди здоровим тканинам. Пептидно-пептидна взаємодія МНР з білковими залишками патогенів полегшує системі макрофагів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

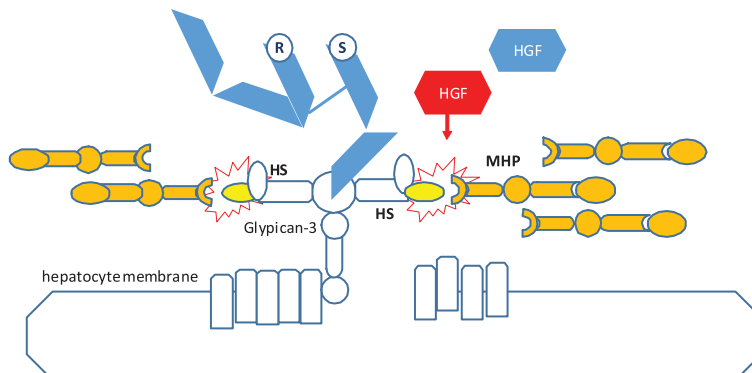
Завдяки ефекту тканинного накопичення екзогенні пептиди МНР, контактуючи з мембранами клітин печінки, бло-



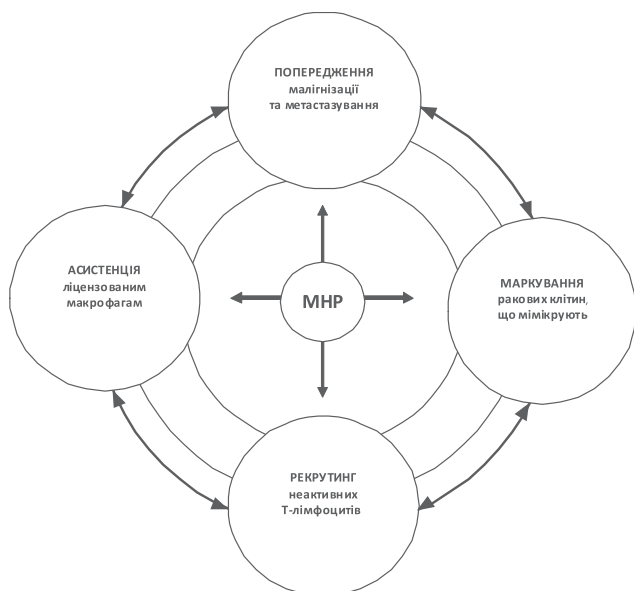
Мал. 3. Екзогенні пептиди МНР контактують з інтактними Toll-like-рецепторами (TLR – Toll-like receptors) атипової або інфікованої клітини і демаскують її. Т-лімфоцити отримують можливість ідентифікувати пошкоджену клітину і почати роботу з її знищення, а також ліцензувати макрофагів на елімінацію токсичних 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 попереджуючи 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 знижується 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 єдиній 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 спричиняють розвитку захворювань. У минулому столітті до умовно-патогенних мікроорганізмів часто зараховували хламідії, тому що ці збудники не завжди спричиняють 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 спричинює виникнення запальних та деструктивних змін, що призводять до безплідності 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 розвитку раку шийки матки, тому їхня своєчасна діагностика та комплексне лікування мають важливе значення [97–99].

Мета дослідження: визначення впливу 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), зрівняні 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 урогенітальних 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 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 порога) 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 CD₈ та CD₄ 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 порога) 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 CD₈ та CD₄ у крові).

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 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.

У зв'язку з наявністю мікст-інфекції, а саме – папіломавірусної 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 проводили 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 порога (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 зменшенню 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) 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, у свою чергу свідчить про вторинні імунodefіцитні зміни, які потребують корекції.

Високі рівні прозапальних цитокінів ІL-1β, ІL-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 ІL-1β, ІL-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 ІL-1β, ІL-18 імунокомпетентними клітинами. Доведена участь цитокінів в патогенезі запальних захворювань (J. Muller-Quernheim, 1996, L. Benharrochet al., 1996), що підтверджується і нашими дослідженнями: надмірна продукція ІL-1β, ІL-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			
	ІL-1β у цервікальному слизі	ІL-18 у цервікальному слизі	ІL-1β у крові	ІL-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 папіломавірусно-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 ступенів з використанням

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

А.И. Курченко, В.А. Бенюк, Г.П. Потебня, В.Л. Кобысь, А.Ф. Тацкий, О.С. Неймарк

Цель исследования: определение влияния 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 рандомизировано отобрано 72 пациентки с дисплазией папилломавирусно-хламидийной этиологии. Женщины разделены на две группы: основную (n=36) и контрольную (n=36), сопоставимые по возрасту, проявлениями и продолжительности 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. Снижение вирусной нагрузки ниже клинически значимого порога (3 Ig) был достигнуто у 70% пациенток из группы контроля и у 77,8% – в основной группе. Итак, адекватная комплексная терапия с учетом роли экзогенных пептидов способствует уменьшению 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. 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.

препарату 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 ВПЛ 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, H.P. Potebnya, V.L. Kobys, O.F. Tatskyu, O.S. Neymark

The objective: 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.

Patients 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 Ig) 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.

CAMELYN BIO

Перемагай і живи!

ДІЄВИЙ МАРКЕР АТИПОВИХ КЛІТИН

здатний до адгезії на атипових клітинах, що маскуються
рекрутує Т-лімфоцити і тому генерує потужний імпульс
імунного знищення пухлини

ПОТУЖНИЙ ІНДУКТОР НЕАКТИВНИХ Т-ЛІМФОЦИТІВ

за рахунок взаємодії з кателіцидином LL-37 активує в Т-лімфоцитах
синтез інтерлейкінів та ініціює імунний каскад
для знищення пухлини

ЕФЕКТИВНИЙ ПРОТИПУХЛИННИЙ ДЕТОКСИКАНТ

приєднується до рештків знищеної пухлини
і асистує макрофагам в знешкодженні та евакуації
токсичних фрагментів



www.camelyn.in.ua

SPIRIQA

Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №05.03.02-03/46863 від 16.10.2015.
Склад: біологічно активні речовини проміжної фракції обробки меду, в тому числі пептиди гірського меду.
Спосіб застосування: 1. Ампули. Приймати: дорослим по 1 ампулі 2 рази на день (зранку та ввечері). Термін прийому: 20 днів. 2. Капсули. Приймати: дорослим по 1 капсулі 3 рази на день за 30 хв до прийому їжі. Термін прийому: 30 днів. **Протипоказання:** не рекомендовано приймати при індивідуальній чутливості до компонентів продукту. Не є лікарським засобом. Імпортер: ТОВ «Спіріка», 01135, м. Київ, вул. Чорновола, 25, оф. 119. Виробник: ТОВ «Камелін», Грузія, м. Тбілісі, вул. Кінзмараулі, 7, тел.: +38 (044) 581-56-50, +38 (097) 777-03-35, www.camelyn.in.ua.

Сведения об авторах

- Курченко Андрей Игоревич** – кафедра клинической иммунологии с секцией медицинской генетики Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 04070, г. Киев, ул. Волошская 47; тел.: (044) 425-03-82
- Бенюк Василий Алексеевич** – кафедра акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул.В.Кучера, 7; тел.: (044) 274-32-54
- Потебня Григорий Платонович** – Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р.Е. Кавецкого НАН Украины, 03022, г. Киев, ул. Васильковская, 45; тел.: (044) 259-01-83
- Кобысь Вадим Леонидович** – фонд «Педиатры против рака», Киевский городской клинический онкологический центр, 03115, г. Киев, ул. Верховинная, 69; тел.: (044) 409 24 73
- Тацкий Алексей Феликсович** – фонд «Камелин-Украина», ООО «Спирика», 01135, г. Киев, ул.Черновола, 25, оф. 119; тел.: (097) 777-03-35
- Неймак Олег Святославович** – кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул.В.Кучера, 7; тел.: (044) 274-32-54

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Allam R, et al. Mitochondrial apoptosis is dispensable for NLRP3 inflammasome activation but non-apoptotic caspase-8 is required for inflammasome priming. *EMBO reports*. 2014;15:982–990.
- Arend WP, Palmer G, Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunol Rev*. 2008;223:20–38.
- A.Elsner, M.Duncan, M.Gavriliu, M.D. Wewers. A Novel P2X7 Receptor Activator, the Human Cathelicidin-Derived Peptide LL37, Induces IL-1 Beta Processing and Release. *J Immunol* 172 (8), 4987-4994. 2004.
- Bals R, Wilson JM. Cathelicidins-a family of multifunctional antimicrobial peptides. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60:711-720.
- Bandurska K, Berdowska A, Barczyńska-Felusiak, Krupa P. Unique features of human cathelicidin LL-37.
- Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, Nash AA, York IA, Pohl J, Davidson DJ, Doris RO. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS One*. 2011.
- Baroja-Mazo A, et al. The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response. *Nature immunology*. 2014;15:738–748.
- Baroni MV, Chiabrando GA, Costa C, Wunderlin DA. Assessment of the floral origin of honey by SDS-page immunoblot techniques. *J Agric Food Chem*. 2002 Mar 13;50(6):1362-7.
- Bauernfeind F, Bartok E, Rieger A, Franchi L, Nunez G, Hornung V. Cutting edge: reactive oxygen species inhibitors block priming, but not activation, of the NLRP3 inflammasome. *Journal of immunology*. 2011;187:613–617.
- Bucki R, Leszczynska K, Namiot A, Sokolowski W. Cathelicidin LL-37: a multi-task antimicrobial peptide. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2010;58:15–25.
- Buettner R, Mora LB, Jove R. Activated STAT signaling in human tumors provides novel molecular targets for therapeutic intervention. *Clin Cancer Res*. 2002;8(4):945–954.
- Burns K, Martinon F, Tschopp J (2003) New insights into the mechanism of IL-1beta maturation. *Curr Opin Immunol* 15: 26–30.
- B.N.Martin, C.Wang, C.Zhang, Z.Kang, M.F.Gulen, J.A.Zepp, J.Zhao, G.Bian, J.Do, B.Min, P.G. Pavicic Jr, C.El-Sanadi, P.L.Fox, A.Akitsu, Y.Iwakura, A.Sarkar, M.D.Wewers, W.J.Kaiser, E.S.Mocarski, M.E.Rothenberg, A.G.Hise, G.R.Dubyak, R.M.Ransohoff, X.Li. T cell-intrinsic ASC critically promotes TH17-mediated experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nature Immunology* 17, 583–592 (2016).
- Chua LS, Lee JY, Chan GF. Honey protein extraction and determination by mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 2013 Apr;405(10):3063-74.
- Compan V, et al. Cell volume regulation modulates NLRP3 inflammasome activation. *Immunity*. 2012;37:487-500.
- Cain K, Langlais C, Sun XM, Brown DG, Cohen GM. Physiological concentrations of K+ inhibit cytochrome c-dependent formation of the apoptosome. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276:41985-41990.
- Davis BK, Wen H, Ting JPY (2011) The Inflammasome NLRs in Immunity, Inflammation, and Associated Diseases. *Annual Review of Immunology* 29: 707–735.
- Dinarelo CA (2009) Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family. *Annual Review of Immunology* 27: 519–550.
- Dongiovanni P., Fracanzani A. L., Fargion S., Valenti L. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: a promising therapeutic target. *Journal of Hepatology*. 2011;55(4):920–932.
- Dostert C, Pettrilli V, Van Bruggen R, Steele C, Mossman BT, Tschopp J. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science*. 2008;320:674-677.
- D.M. Mosser, J.P. Edwards. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. 2008 Dec; 8(12): 958–969.
- Eder C (2009) Mechanisms of interleukin-1[beta] release. *Immunobiology* 214: 543-553.
- El Hallani S, Boisselier B, Peglion F et al. A new alternative mechanism in glioblastoma vascularization: tubular vasculogenic mimicry. *Brain* 2010;133:973-982.
- Everett KD.. Chlamydia and Chlamydiales: more than meets the eye. *Vet Microbiol* 2000; 75: 109–26;
- Foss FM. Immunologic mechanisms of antitumor activity. *Semin Oncol*. 2002 Jun;29(3 Suppl 7):5-11.
- Franchi L, et al. Cytosolic Double-Stranded RNA Activates the NLRP3 Inflammasome via MAVS-Induced Membrane Permeabilization and K+ Efflux. *Journal of immunology*. 2014;193:4214-4222.
- Franchi L, Eigenbrod T, Munoz-Planillo R, Nunez G (2009) The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat Immunol* 10: 241–247.
- Franklin BS, et al. The adaptor ASC has extracellular and 'prionoid' activities that propagate inflammation. *Nature immunology*. 2014;15:727–737.
- Gringhuis SI, Kaptein TM, Wevers BA, Theelen B, van der Vliet M, Boekhout T, Geijtenbeek TB. Dectin-1 is an extracellular pathogen sensor for the induction and processing of IL-1beta via a noncanonical caspase-8 inflammasome. *Nat Immunol*. 2012.
- Guillemin GJ, Brew BJ. Microglia, macrophages, perivascular macrophages, and pericytes: a review of function and identification. *J Leukoc Biol*. 2004;75:388–397.
- Gurung P, et al. FADD and caspase-8 mediate priming and activation of the canonical and noncanonical Nlrp3 inflammasomes. *Journal of immunology*. 2014;192:1835-1846.
- Nasarian H., Taghaviad R., Majd A. Origin of honey proteins and method for its quality control. *Pak. J. Bot.*, 2010; 42(5): 3221-3228.
- den Hertog AL, van Marle J, van Veen HA, Van't Hof W, Bolscher JG, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Candidacidal effects of two antimicrobial peptides: histatin 5 causes small membrane defects, but LL-37 causes massive disruption of the cell membrane. *Biochem J*. 2005;388:689–695.
- H.Yilmaz., O.Kufrevioglu. Proteins in honey. *GIDA*. 2003, 28 (2): 155–157.
- Hendrix MJ, Seftor EA, Seftor RE, Chao JT, Chien DS, Chu YW. Tumor cell vascular mimicry: Novel targeting opportunity in melanoma. *Pharmacol Ther*. 2016 Mar;159:83–92.
- Hentze H, Lin XY, Choi MS, Porter AG. Critical role for cathepsin B in mediating caspase-1-dependent interleukin-18 maturation and caspase-1-independent necrosis triggered by the microbial toxin nigericin. *Cell Death Differ*. 2003;10(9):956–968.
- Hornung V, et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nature immunology*. 2008;9:847-856.
- Iacob SA, Iacob DG. Antibacterial function of the human cathelicidin-18 peptide (LL-37) between theory and practice. *Protein Pept Lett*. 2014;21(12):1247–56.
- Hawkins J. Investigating Antibacterial Plant-Derived Compounds from Natural Honey.2015.Cardiff Univ: 11.
- Majtan J., Kováčová E., Bilikova K., Simůth J.. The immunostimulatory effect of the recombinant apalbumin 1-major honeybee royal jelly protein-on TNFa release. *International Immunopharmacology*, 2006; 6(2):269–78.
- Jamasbi RJ, Wan X, Stoner GD. Epitope masking of rat esophageal carcinoma tumor-associated antigen by certain coexisting glycolipid and phospholipid molecules: a potential mechanism for tumor cell escape from the host immune responses. *Cancer Immunol Immunother*. 1994 Feb;38(2):99–106.
- Kailasan Vanaja S, et al. Bacterial RNA:DNA hybrids are activators of the NLRP3 inflammasome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111:7765–7770.
- Kai-Larsen Y, Agerberth B. The role of the multifunctional peptide LL-37 in host defense. *Front Biosci*. 2008;13:3760–3767.
- Karlsson J, Carlsson G, Larne O, Andersson M, Putsep K. Vitamin D3 induces pro-LL-37 expression in myeloid precursors from patients with severe congenital neutropenia. *J Leukoc Biol*. 2008;84:1279–1286.
- Kanneganti TD, et al. Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3. *Nature*. 2006;440:233–236.
- Kanneganti TD. Central roles of NLRs and inflammasomes in viral infection. *Nature reviews Immunology*. 2010;10:688–698.
- Lai Y, Gallo RL. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol*. 2009;30:131–141.
- Latz E (2010) The inflammasomes: mechanisms of activation and function. *Current Opinion in Immunology* 22: 28–33.
- Li HM, Chen J, Xiong CM, Wei H, Yin CC, Ruan JL. Apoptosis Induction by the Total Flavonoids from *Arachniodes exilis* in HepG2 Cells through Reactive Oxygen Species-Mediated Mitochondrial Dysfunction Involving MAPK Activation. *Evid-Based Compl Alt*. 2014;2014(5):906941.

50. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zugel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311:1770–1773.
51. Locati M, Mantovani A, Sica A. Macrophage activation and polarization as an adaptive component of innate immunity. *Adv Immunol*. 2013;120:163–84.
52. L.S.Chua, J.Y.Lee, G.F.Chan. Characterization of the Proteins in Honey. *Analytical Letters*. Volume 48, 2015 - Issue 4; 697–709.
53. L.Wang, H.Fu, G.Nanayakkara, Y. Li, Y.Shao, C.Johnson, J.Cheng, W.Y. Yang, F.Yang, M.Lavallee, Y.Xu, X.Cheng, H.Xi, J.Yi, J.Yu, E.T. Choi, H.Wang, X.Yang. Novel extracellular and nuclear caspase-1 and inflammasomes propagate inflammation and regulate gene expression: a comprehensive database mining study. *J Hematol Oncol*. 2016; 9: 122.
54. Lupfer C, Kanneganti TD. The expanding role of NLRs in antiviral immunity. *Immunological reviews*. 2013;255:13–24.
55. Mariathasan S, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature*. 2006;440:228–232.
56. Marina-Garcia N, et al. Pannexin-1-mediated intracellular delivery of muramyl dipeptide induces caspase-1 activation via cryopyrin/NLRP3 independently of Nod2. *Journal of immunology*. 2008;180:4050–4057.
57. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440:237–241.
58. Martinon F, Agostini L, Meylan E, Tschopp J. Identification of bacterial muramyl dipeptide as activator of the NALP3/cryopyrin inflammasome. *Current biology* : CB. 2004; 14:1929–1934.
59. Martinon F, Mayor A, Tschopp (2009) The Inflammasomes: Guardians of the Body. *Annual Review of Immunology* 27: 229–265.
60. McDonald DM, Munn L, Jain RK. Vasculogenic mimicry: how convincing, how novel, and how significant? *Am J Pathol* 2000;156:383–388.
61. Mesalik MA, Dastagir N, Uddin N, Rehman K, Azim MK. Characterization of Immunomodulatory Activities of Honey Glycoproteins and Glycopeptides. *J Agric Food Chem*. 2015 Jan 14;63(1):177–84.?
62. M.Pazgier, B.Ericksen, M.Ling, E.Toth, J.Shi, X.Li, A.Gallilher-Beckley, L.Lan,G.Zou, C. Zhan, W.Yuan, E.Pozharski, W.Lu. Structural and functional analysis of the pro-domain of human cathelicidin, LL-37. *Biochemistry*. 2013 Mar 5; 52(9): 1547–1558.
63. Mello T, Zanieri F, Ceni E, Galli A. Oxidative Stress in the Healthy and Wounded Hepatocyte: A Cellular Organelles Perspective. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:8327410.
64. Mocarski ES, Upton JW, Kaiser WJ. Viral infection and the evolution of caspase 8-regulated apoptotic and necrotic death pathways. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:79–88.
65. Mohamed Lamkanfi VMD (2009) Inflammasomes: guardians of cytosolic sanctity. *Immunological Reviews* 227: 95–105.
66. M.Lamkanfi, A.Sarkar, L.Vande Walle, A.C. Vitari, A.O.Amer, M.D. Wewers, K.J. Tracey, T. Kanneganti, V.M. Dixit. Inflammasome-Dependent Release of the Alarmin HMGB1 in Endotoxemia. *J Immunol*. 2010 Oct 1; 185(7): 4385–4392.
67. Nakatsura T, Komori H, Kubo T, Yoshitake Y, Senju S, Katagiri T, Furukawa Y, Ogawa M, Nakamura Y, Nishimura Y. Mouse homologue of a novel human oncofetal antigen, glypican-3, evokes T-cell-mediated tumor rejection without autoimmune reactions in mice. *Clin Cancer Res*. 2004;10:8630–8640.
68. Nijnik A, Pistolic J, Filewod NC, Hancock RE. Signaling pathways mediating chemokine induction in keratinocytes by cathelicidin LL-37 and flagellin. *J Innate Immun*. 2012;4:377–386.
69. Nürnberger T, Brunner F, Kemmerling B, Piater L. Innate immunity in plants and animals: striking similarities and obvious differences. *Immunol. Rev*. 2004; 198: 249–266.
70. Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, Yutsudo M, Hakura A, Tanimoto T, Torigoe K, Okura T, Nukada Y, Hattori K. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature*. 1995;378(6552):88–91.
71. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, Gallo RL, Leung DY. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2002;347:1151–1160.
72. Ostojic S, Dubanchet S, Chaouat G, Abdelkarim M, Truyens C, Capron F. Demonstration of the presence of IL-16, IL-17 and IL-18 at the murine fetomaternal interface during murine pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2003;49(2):101–112.
73. Pedra JHF, Cassel SL, Sutterwala FS (2009) Sensing pathogens and danger signals by the inflammasome. *Current Opinion in Immunology* 21: 10–16.
74. Putsep K, Carlsson G, Boman HG, Andersson M. Deficiency of antibacterial peptides in patients with morbus Kostmann: an observation study. *Lancet*. 2002;360:1144–1149.
75. Rico-Mata R, De Leon-Rodriguez LM, Avila EE. Effect of antimicrobial peptides derived from human cathelicidin LL-37 on *Entamoeba histolytica* trophozoites. *Exp Parasitol*. 2013;133:300–306.
76. S.Ahmed, N.H.Othman. Honey as a Potential Natural Anticancer Agent: A Review of Its Mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013:829070.
77. Sander LE, et al. Detection of prokaryotic mRNA signifies microbial viability and promotes immunity. *Nature*. 2011;474:385–389.
78. Sachse K, Laroucau K, Riege K, Wehner S, Dilcher M, Creasy HH, Weidmann M, Myers G, Vorimore F, Vicari N, et al. Evidence for the existence of two new members of the family Chlamydiae and proposal of *Chlamydia avium* sp. nov. and *Chlamydia gallinae* sp. nov. *Syst Appl Microbiol* 2014; 37:79–88.
79. Se-Ra Won, Deug-Chan Lee, Seuk Hyun Ko, Jang-Won Kim, Hae-Ik Rhee. Honey major protein characterization and its application to adulteration detection. *Food Research International* 41 (2008) 952–956.
80. Sims JE, Smith DE (2010) The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* 10: 89–102.
81. Sha W, et al. Human NLRP3 inflammasomes sense multiple types of bacterial RNAs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014.
82. Steintraesser L, Tippler B, Mertens J, Lamme E, Homann HH, Lehnhardt M, Wildner O, Steinau HU, Uberla K. Inhibition of early steps in the lentiviral replication cycle by cathelicidin host defense peptides. *Cytovirology*. 2005;2:2.
83. Stout RD, Suttles J. Functional plasticity of macrophages: reversible adaptation to changing microenvironments. *J Leukoc Biol*. 2004;76:509–513.
84. Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R (2012) Inflammasomes in health and disease. *Nature* 481: 278–286.
85. T.Hayashi, N.Takamatsu, T.Nakashima, T.Arita. Immunological Characterization of Honey Proteins and Identification of MRJP 1 as an IgE-binding protein. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2011;75(3):556–60.
86. T.Szczęsna. Protein content and amino acid composition of bee-collected pollen from selected botanical origins. *Journal of Apicultural Science*. Vol. 50 No. 2, 2006; 81–90.
87. Tímár J., Tywóri J., Rósy E., Mészáros L., Bereczky B., Lapis K. Platelet-Mimicry of Cancer Cells: Epiphenomenon with Clinical Significance. *Oncology* 2005;69:185–201.
88. Thomas PG, et al. The intracellular sensor NLRP3 mediates key innate and healing responses to influenza A virus via the regulation of caspase-1. *Immunity*. 2009;30:566–575.
89. Tsai WH, Chuang HY, Chen HH, Wu YW, Cheng SH, Huang TC. Application of sugaring-out extraction for the determination of sulfonamides in honey by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr A*. 2010 Dec 3;1217(49):7812–5.
90. Turkson J, Jove R. STAT proteins: novel molecular targets for cancer drug discovery. *Oncogene*. 2000;19(56):6613–6626.
91. Unemo M, Seth-Smith HMB, Cutcliffe LT, Skilton RJ, Barlow D, Goulding D, Persson K, Harris SR, Kelly A, Bjartling C, et al. 2010. The Swedish new variant of *Chlamydia trachomatis*: Genome sequence, morphology, cell tropism and phenotypic characterization. *Microbiology* 156: 1394–1404.
92. Voog E, Ricksten A, Stenglein M, Jonassen F, Ternesten A, Ryd W, Luvhagen GB. Are acetowhite lesions of the cervix correlated to the presence of Epstein-Barr virus DNA? *Int J STD AIDS*. 1997;8:432–436.
93. Wang G. Tool developments for structure-function studies of host defense peptides. *Protein Pept Lett*. 2007;14:57–69.
94. Wang G. Natural antimicrobial peptides as promising anti-HIV candidates. *Curr. Topics Peptide Proteins*. 2012;13:93–110.
95. Wang G, Epand RF, Mishra B, Lushnikova T, Thomas VC, Bayles KW, Epand RM. Decoding the functional roles of cationic side chains of the major antimicrobial region of human cathelicidin LL-37. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:845–856.
96. Wang G, Watson KM, Buckheit RW, Jr. Anti-human immunodeficiency virus type 1 activities of antimicrobial peptides derived from human and bovine cathelicidins. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:3438–3440.
97. Williamson A.L. Chattopadhyay K., Hazra A., Dandara C. The combined risks of reduced or increased function variants in cell death pathway genes differentially influence cervical cancer risk and herpes simplex virus type 2 infection among black Africans and the Mixed Ancestry population of South Africa. *BMC Cancer*. 2015; 15: 680.
98. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol*. 2015;136:189–197.
99. D.Wohlmeister, D. Barreto Vianna, Vi. Etges Helfer, F.Gimenes, M.Lopes Consolaro, R. Bones Barcellos, M.L.Rossetti, L.Calil, A.Buffon, D.A. Pilger. Association of human papillomavirus and *Chlamydia trachomatis* with intraepithelial alterations in cervix samples. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016 Feb; 111(2): 106–113.
100. Wu WK, Wang G, Coffelt SB, Betancourt AM, Lee CW, Fan D, Wu K, Yu J, Sung JJ, Cho CH. Emerging roles of the host defense peptide LL-37 in human cancer and its potential therapeutic applications. *Int J Cancer*. 2010;127: 1741–1747.
101. Y.Haruyama, H.Kataoka. Glypican-3 is a prognostic factor and an immunotherapeutic target in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 7; 22(1): 275–283.
102. Zanetti M. The role of cathelicidins in the innate host defenses of mammals. *Curr Issues Mol Biol*. 2005;7:179–196.
103. Zhang C, Jia X, Bao J, Chen S, Wang K, Zhang Y, Li P, Wan JB, Su H, Wang Y, Mei Z, He C. Polyphyllin VII induces apoptosis in HepG2 cells through ROS-mediated mitochondrial dysfunction and MAPK pathways. *BMC Complement Altern Med*. 2016 Feb 9;16:58.

Статья поступила в редакцию 30.01.17