

УДК 616.5-006.52:615.27:82-95

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРОТЕФЛАЗИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Радионон В.Г., Шведюк С.В., Семиряг Ю.В., Радионон Д.В., Шедания И.Е., Коротин Ю.А.

Луганский государственный медицинский университет  
Луганские областной и городской дерматовенерологические диспансеры

**Ключевые слова:** папилломавирусы, этиология, лечение, протефлазид.

В структуре урогенитальной инфекции заметное место занимают вирусные заболевания [13, 17, 23, 35]. Папилломавирусная инфекция (ПВИ) может быть причиной клинических и субклинических заболеваний половых органов. К клиническим формам относят различные типы генитальных бородавок, которые поражают половой член, наружные женские половые органы, влагалище, шейку матки и задний проход. ПВИ часто (в 60% наблюдений) сочетается с интэрипителиальной неоплазией, а отдельные типы (16 и 18) вирусов папилломы человека (ВПЧ), проникая в цервикальную зону, способствуют образованию карциномы шейки матки [13, 14]. На основе клинико-морфологических и молекулярно-биологических результатов исследований выделяют следующие формы ПВИ: латентную инфекцию, острокопечные, плоские, микропапиллярные и инвертированные кондиломы, кондиломатозный цервицит, вагинит, атипичную кондилому, или дисплазию шейки матки, ассоциированную с ПВИ, рак шейки матки [7, 22, 36].

ВПЧ относится к семейству Papovaviridae (паповавирусы), которое объединяет два рода вирусов: Papillomavirus (вирусы папилломы) и Polyomavirus (вирусы полиомы). Паповавирусы — наименьшие из всех ДНК-содержащих вирусов. Вирионы паповавирусов лишены наружной оболочки, имеют форму икосаэдра, их диаметр составляет от 45 до 55 нм. Вирусы содержат от 5 до 7 структурных белков. Репликация и дозревание осуществляются в ядре, вирионы высвобождаются при разрушении клеток [20, 25, 26, 40, 43, 44].

Более 70 видов этого рода являются возбудителями заболеваний человека. Исследования в отношении распространенности ПВИ проводились в разных странах. Так, в США число консультаций по поводу бородавок половых органов с 1961 по 1981 г. увеличилось в 5 раз. За последние годы (по данным ВОЗ) в мире отмечен рост заболеваемости ПВИ. Например, в 1981—1986 гг. частота кондиломатоза составляла 5,4%, в 1987—1990 гг. — 19,1%. За 10 лет (1981—1990 гг.) частота распространения ПВИ увеличилась с 1,9 до 21% [9]. По данным МЗ России, число больных кондиломатозом в 1994 г. достигло 20,3 случая на 100 000 населения [9]. У большинства пациентов ПВИ возникает вследствие заражения при половом контакте с больным [18]. Инкубационный период от 3 нед до 9 мес, иногда более, в среднем 2—3 мес. Передача вируса сексуальному партнеру осуществляется в 46—67%

случаев. У гомосексуалистов ПВИ выявляют в 5—10 раз чаще, чем у гетеросексуалов [9]. Показана высокая степень инфицированности ВПЧ лиц, ведущих беспорядочную половую жизнь, достигающая 70—80% [18].

Природным резервуаром ВПЧ является популяция мужчин с бовеноидным папулезом при клинически выраженной форме заболевания, а также мужчины с субклинической ПВИ и больные раком полового члена [33]. Многие авторы [5, 25, 34, 37—39] в очагах поражения на коже выявляют разные типы ВПЧ (1—5, 7—9, 12—15, 17, 19—29, 31—36, 38—41), в очагах поражения мочеполового тракта (шейка матки — 6, 10, 11, 16, 18, 30—35, 39, 41, 51, 52, 56, 58; наружные женские половые органы — 2, 6, 10, 11, 16, 18, 30, 41; половой член — 6, 11, 16, 18, 35, 40, 50; мочеиспускательный канал — 6, 11, 16, 18; мочевого пузыря — 11, 16, 18; мочеточник — 16; область промежности — 6, 11, 16, 18, 41), в очагах слизистой оболочки органов дыхательной системы (полость носа — 6, 11, 16; гортань — 6, 11, 16, 30; бронхи — 6, 11; гайморова пазуха — 6, 11, 16; легкие — 6, 11, 16). В 1996 г. ВОЗ приняло решение считать ВПЧ типов 16 и 18 канцерогенными для человека, ВПЧ типов 31 и 33 — возможно канцерогенными, а ряд других типов — условно канцерогенными [41].

Одним из наиболее важных факторов риска возникновения ПВИ являются иммунные нарушения. ПВИ часто выявляют у пациентов с дисфункцией клеточного иммунитета, чаще у ВИЧ-инфицированных и тех, кому проводили иммуносупрессивную терапию [15, 16]. Клинические наблюдения, а также данные экспериментальных исследований свидетельствуют о ведущей роли иммунной системы в контроле за возникновением, течением и исходом ПВИ [15, 28—30].

ПВИ может протекать в несколько этапов: 1) первичное инфицирование, когда происходит локализация вируса на ограниченной анатомической области; 2) персистенция вирусного генома в эпителиальной форме, сопровождающаяся продукцией вирусных частиц во время дифференцировки клеток эпителия (на этом этапе возможно вторичное инфицирование); 3) онкогенные процессы как следствие взаимодействия вирусных онкогенов с регуляторными белками клетки после интеграции вирусной ДНК в их геном. Широкому распространению репликации и диссеминации вирусов в период первичной инфекции противостоят различные факторы естественной противо-

вирусной резистентности организма [1, 2], среди них: способность клеток многослойного плоского эпителия слизистой оболочки мочеполовых органов к постоянному слущиванию и обновлению, продукция интерферонов (ИФН), способных ограничивать процесс диссеминации вирусов в пределах зоны поражения, а также действие натуральных киллеров (НК-клеток) и макрофагов.

Система ИФН является наиболее важным компонентом естественной противовирусной резистентности человека. В основе противовирусной активности ИФН лежит способность, с одной стороны, индуцировать состояние резистентности к репликации вирусов в инфицированных клетках, которые имеют рецепторы к ИФН, с другой, активировать иммунные клетки [1—3]. Молекулярные механизмы угнетения ИФН репликации различных вирусов не полностью ясны, однако известно, что они в значительной степени варьируют [3]. В частности, противовирусное действие ИФН при ПВИ может проявляться опосредованно, через регуляцию функциональной активности иммунных клеток и продукцию цитокинов. При этом ИФН регулируют развитие CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и секрецию ими интерлейкина-2 (ИЛ-2) и ИФН- $\gamma$  а также активируют макрофаги и НК-клетки [11, 42]. НК-клетки являются важными регуляторными клетками иммунной системы, контролирующими инфекционный процесс, вызванный вирусами. Они разрушают вирусинфицированные и опухолевые клетки, участвуют в регуляции и дифференцировке нормальных клеток костного мозга и др. Активность НК-клеток не имеет обычной иммунологической специфичности, проявляется еще до включения факторов специфической иммунной защиты и находится под контролем, прежде всего ИФН, ИЛ-2,  $\beta$ -эндорфина и, в меньшей степени, вирусных продуктов и иммунных комплексов [1, 2]. Доказано, что при ПВИ нарушается способность естественных киллеров распознавать на инфицированных вирусом клетках антигенные структуры, что может быть обусловлено их маскировкой или утратой. Однако возможны и другие механизмы супрессии, поскольку, к примеру, хирургическое удаление опухоли и очагов кондиломатоза, индуцированных ВПЧ, или их спонтанный регресс сопровождаются нормализацией активности НК-клеток *in vitro* в отношении клеток, содержащих вирусную ДНК [21]. Не исключено, что угнетение активности НК-клеток при ПВИ может быть следствием прямого ингибирующего действия зараженных ВПЧ клеток, как это показано для других вирусов [2], и/или связано с нарушением продукции факторов, контролирующих их активность. Оценку уровня естественной цитотоксической активности предложено использовать для прогноза клинического течения, а также исхода ВПЧ инфекции половых органов [21].

При ПВИ регуляторные и эффекторные популяции Т-лимфоцитов распознают антигены вируса в комплексе с молекулами I или II класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГС), которые представляются антигенпредставляющим клеткам (АПК) или экспрессируются на инфицированных клетках-мишенях. В то же время ВПЧ может нарушать некоторые этапы процессинга вирусных антигенов в АПК.

Однако на опухолевых клетках, содержащих ДНК ВПЧ, интегрированную или неинтегрированную в ДНК хозяина, вирусные антигены могут отсутствовать [19]. Это приводит к нарушению распознавания вирусных антигенных детерминант Т-лимфоцитами и, как следствие, к слабому иммунному ответу на ПВИ.

К основным механизмам защиты организма при вирусных инфекциях относится действие антигенспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов, которые разрушают вирусосодержащие, а также опухолевые клетки [1, 2]. На экспериментальных моделях было показано, что иммунизация мышей синтетическими пептидами, имитирующими участки последовательности аминокислот антигенных детерминант ВПЧ, индуцирует цитотоксические CD8<sup>+</sup>-клетки. CD8<sup>+</sup>-лимфоциты лизировали *in vitro* клетки, экспрессирующие белки ВПЧ и опухолевые клетки [20, 32]. При ПВИ иммунный ответ включает НLA-ограниченное прямое разрушение инфицированных вирусами или опухолевых клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами, специфическими к антигенам ВПЧ, следовательно, реакции клеточного иммунитета, направленные против инфицированных ВПЧ и опухолевых клеток, являются иммунологически специфическими. В то же время, при ПВИ и связанных с ней заболеваниях половых органов, клеточный иммунитет угнетен. Этот вывод подтверждается исследованием пролиферативной активности Т-клеток и анализом профиля цитокинов [7].

Возникновение иммунного ответа на вирусы, как и на другие антигены, связано с продукцией и действием разнообразных клеточных и гуморальных факторов, среди которых выделяют, в первую очередь, цитокины Т-хелперов [1, 2]. На основе функциональных свойств и спектра продуцируемых цитокинов Т-хелперы классифицируют не менее чем на три клона — Thy0, Thy1 и Thy2 [32]. Клеточный иммунитет при вирусных инфекциях, как и рост опухолей, регулируется цитокинами Thy1-клеток — ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$ . В то же время дифференцировка Th0 в Thy2-клетки, которые секретируют ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10, приводит к нарушению иммунного ответа при вирусных инфекциях или опухолевых заболеваниях [43]. Продуцируемые Thy1-клетками ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$  являются ключевыми цитокинами, регулирующими активность клеточного иммунитета при ПВИ и ассоциированных с ней опухолевых процессах [43].

Дисфункция системы иммунитета, наблюдаемая при ПВИ, идентифицирована на уровне системного иммунного ответа. Тем не менее, ВПЧ-инфекция, передающаяся через эпителий половых органов, индуцирует также нарушение иммунного ответа на уровне поверхности слизистой оболочки половых органов [11]. Местный иммунитет при ПВИ изучен недостаточно, хотя он является механизмом, вовлеченным в передачу ВПЧ половым путем. Основную роль в местном иммунном ответе при ПВИ играют интерэпителиальные лимфоциты, кератиноциты, а также клетки Лангерганса [11].

Суммируя данные литературы, можно утверждать, что при ПВИ и связанных с ней заболеваниях мочеполовой системы нарушаются системный и местный клеточный иммунный ответ. В первую очередь угне-

тается активность Т-лимфоцитов, НК-клеток, наблюдается сдвиг профиля цитокинов. В основе этих нарушений лежит влияние вирусных продуктов на специфические и неспецифические иммунные реакции. В то же время механизмы угнетения клеточного иммунного ответа при ПВИ не установлены.

Диагностика типичных проявлений ПВИ не вызывает затруднений, однако трудным является определение их на ранних стадиях. Основным методом диагностики атипичных разновидностей является гистологическое исследование (с обнаружением койлоцитарных клеток в биоптате), а также метод цепной реакции с полимеразой (ЦРП) с определением типа вируса [23, 24, 27].

Общепринятым лечением ПВИ при наличии клинических проявлений является хирургический метод, в том числе с использованием электрокоагуляции, хирургических лазеров, криодеструкции. В терапевтических целях при ВПЧ-инфекции используют также препараты, вызывающие химически индуцированный некроз экзофитных проявлений ПВИ (соколдерм, ферезол, колломак и др.). Для предупреждения рецидива заболевания в настоящее время применяют рекомбинантные формы интерферонов, индукторы эндогенного интерферона, мази с противовирусными препаратами [4, 8, 10]. Вместе с тем, стойкого положительного клинического эффекта добиться удается не у всех больных.

Нами в комплексном лечении больных с клиническими проявлениями ПВИ использован отечественный препарат протекфлазид. Протекфлазид — это жидкий спиртовой экстракт, полученный из диких злаковых растений *Deschampsia caespitosa* L. и *Calamagrostis epigeios* L. Основными биологически активными веществами протекфлазида являются флавоноиды, подобные кверцетину (рутину), основу молекулы которых составляет флавоновый кислородсодержащий гетероцикл. Флавоноиды относятся к природным фенольным соединениям. Отличие спектра флавоноидов, содержащихся в протекфлазиде, от кверцетина заключается в наличии разных радикалов в ароматической части молекулы. От рутина вещества протекфлазида отличаются степенью гликозилирования, местом присоединения углеводных остатков и их природой, конфигурацией гликозидных связей. Специфические свойства препарата определяются тем, что в фармакологическом плане в условиях организма действует не один флавоноид, но наблюдается эффект системы биохимических превращений в при-

сутствии высокоактивных промежуточных продуктов-радикалов.

При применении внутрь препарат всасывается частично в желудке, в основном в тонком кишечнике. Небольшое количество флавоноидов подвергается распаду при первичном прохождении через печень (пресистемный метаболизм), основная часть распределяется в органах и тканях, проникает в инфицированные вирусом клетки. При введении внутрь флавоноиды препарата метаболизируются полностью, ни в моче, ни в кале следовых количеств флавоноидов не обнаруживаются. У взрослых окончательный период полувыведения составляет 5—9 ч, что обуславливает назначение препарата трижды в сутки. Протекфлазид обладает антивирусным действием вследствие блокирования вирусспецифических ферментов (тимединкиназа, ДНК-полимеразы). Препарат является индуктором синтеза эндогенного  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН, обладает апоптозомодулирующей и антиоксидантной активностью [8].

Под наблюдением находились 24 больных (16 мужчин и 8 женщин) с различными проявлениями ПВИ. Группу контроля составили 15 пациентов с аналогичным заболеванием, которым не назначали протекфлазид. У мужчин остроконечная кондилома располагалась на крайней плоти у 5 (31,3%), эндоуретрально — у 2 (12,5%), на крайней плоти и головке полового члена — у 4 (25%), распространенные формы с поражением полового члена и мочеполового канала отмечены у 5 (31,3%). У женщин кондилома локализовалась у 5 (62,5%) — в области наружных половых органов, у 3 (37,5%) — в области наружных половых органов и влагалища.

Всем пациентам проведено комплексное обследование, включавшее бактериоскопическое исследование отделяемого из мочеполовых путей, иммуноферментный анализ сыворотки крови на наличие заболевания, передающегося половым путем, ультразвуковое исследование органов малого таза, уретроскопию и кольпоскопию. При этом у 14 (58,3%) пациентов выявлены другие урогенитальные инфекции: хламидиоз, трихомониаз, а также их сочетание. Этим пациентам проводили общепринятое этиотропное лечение. У всех обследованных выявлены различные заболевания мочеполовой системы: хронический уретропростатит — у 14, хронический сальпингооофорит — у 8, из них у 2 — цервицит.

Протекфлазид назначали по схеме, рекомендуемой производителем: по 3 капли 3 раза в день — в течение 3 сут, по 5 капель 3 раза в день — в течение 3 сут, по 7 капель 3 раза в день — в течение 3 сут, далее по 8 ка-

Таблица. Показатели лейкограммы у больных до и после лечения

Показатель	Величина показателя в группах ( $M \pm m$ )			
	До лечения		Через 3 недели	
	основной	контрольной	основной	контрольной
Лейкоциты, $10^9$ в 1 л	5,2 $\pm$ 0,5	5,3 $\pm$ 0,4	7,4 $\pm$ 0,8*	5,7 $\pm$ 0,3*
Эозинофилы, %	1,5 $\pm$ 0,4	1,3 $\pm$ 0,6	1,3 $\pm$ 0,4*	1,1 $\pm$ 0,3*
Палочкоядерные, %	1,7 $\pm$ 0,5	1,5 $\pm$ 0,5	1,5 $\pm$ 0,3*	1,6 $\pm$ 0,4
Сегментоядерные, %	48,6 $\pm$ 1,3	47,5 $\pm$ 1,7	52,9 $\pm$ 0,6*	49,4 $\pm$ 1,1*
Лимфоциты, %	40,6 $\pm$ 2,6	42,3 $\pm$ 3,7	32,4 $\pm$ 2,2*	39,3 $\pm$ 1,2*
Моноциты, %	2,4 $\pm$ 1,2	2,1 $\pm$ 0,7	4,5 $\pm$ 1,4*	2,6 $\pm$ 0,8*

Примечание. \* — различия показателей достоверны по сравнению с таковым до лечения ( $P < 0,05 - 0,001$ ).

пель 3 раза в день — в течение 2 мес. На фоне применения препарата производили электрокоагуляцию остроконечных кондилом. На кондиломы, расположенные в мочеполовом канале у мужчин и во влагалище у женщин, проводили аппликации ферезола. Больным группы контроля проводили только электрокоагуляцию. Результаты лечения оценивали по клиническому эффекту и данным лейкограммы (см. таблицу).

Переносимость препарата была хорошей. Однако у 2 больных с 7-х сут лечения (в дозе по 7 капель 3 раза в день) отмечены жалобы, свидетельствовавшие об обострении хронического гастродуоденита. Это обусловлено активным желчегонным действием биофлавоноидов, содержащихся в протекфлазиде и, как следствие, явлениями рефлюкс-гастрита. Этим паци-

ентам в дальнейшем препарат назначали по 5 капель 3 раза в день в течение последующих 2 мес. Признаки обострения хронического гастродуоденита исчезли в течение 7—10 сут.

Наблюдение с активным приглашением пациентов в течение 6 мес показало, что рецидив кондиломатозных проявлений в ближайшие 3 мес после терапии возник у 4 (26,7%) больных контрольной группы и у 3 (8,3%) — основной. Положительное влияние препарата на естественную резистентность организма подтверждено проведенным анализом лейкограммы.

Таким образом, представляется целесообразным использование отечественного препарата протекфлазид в комплексной терапии больных ПВИ, а так же в целях предупреждения рецидивов заболевания.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вирусология /Под ред. Б.Филдса, Д.Найпа.— М.: Мир, 1989.— Т.2 — 494 с.
2. Вирусология. Итоги науки и техники.— 1989.— Т.17 — 164 с.
3. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии.— М.: Медицина, 1996.— 240 с.
4. Жуков Н.А. Лечение остроконечных кондилом //Вестн. дерматологии и венерологии.— 1983 — № 9.— С. 65—66.
5. Киселев Ф.Л. //Итоги науки и техники. Сер. Вирусология.— М., 1988.— Т. 15.— С. 4—36.
6. Кривошеев Б.Н., Крилицына Ю.М. Терапевтическая эффективность солкодерма у больных с папилломавирусными поражениями кожи и слизистых оболочек //Рос. журн. кож. и вен. болезней.— 2001 — № 3.— С.10—13.
7. Лакатош В.П., Ляненко Л.О., Лазаренко Л.М. Сучасні уявлення про клініку, діагностику та лікування папіломавірусних уражень статевих органів жінок //Лік. справа.— 1999 — № 3.— С. 29—37.
8. Протекфлазид. Информационные материалы по свойствам и методикам применения.— К — 2002.— 69 с.
9. Роговская С.И. //Клин. лекции.— М., 1997.— С. 46—51.
10. Ульянов В.И., Муратова М.О. Выбор метода хирургического лечения периаанальных кондилом //Хирургия.— 1990 — № 4.— С. 76—78.
11. Arany I., Stephen K., Tying S. //Sexually Transmitted Diseases.— 1996.— V. 23, N 6 — P. 475—480.
12. Arany I., Tying S. K. //J. Interferon Cytokine Res.— 1996.— V. 16, N 6.— P. 453—460.
13. Bernard C., Mouglin C. //J. Europ. Acad. Dermatol. Venerol.— 1994.— V. 3, N 3.— P. 237—250.
14. Bowen L., Sand P. K., Ostergard D. R. et al. //Amer. J. Obstet. Gynecol.— 1986.— V. 154, N 1.— P. 145—146.
15. Chardonnet Y., Bejuithivolet F., Vias J. //Pathologie.— 1992.— V. 40, N 3.— P. 247—256.
16. Clerici M., Stoccrs N.I., Zajac R. A. et al. //J. Clin. Invest.— 1989.— V. 84.— P. 1892—1899.
17. Creastman C., Haas P. A., Fox T.A. et al. //Dis. Colon Rect.— 1989.— V. 32.— P. 481—487.
18. Doornum G. J. J. van., Hooy Kaos C., Juffermans L. //J. Med. Virol.— 1992.— V. 37, N 1.— P. 13—21.
19. Feltcamp M. C. W., Smith H. L., Vierboom M. P. M. et al. //Europ. J. Immunol.— 1993.— V. 23, N 9.— P. 2242—2249.
20. Galloway D. A., McDougall J. K. //Adv. Virus Res.— 1989.— V. 37.— P. 125—171.
21. Garzetti G. G., Ciavattini A., Muzzioli M. et al. //Ginecol. Obstet. Investigation.— 1995.— V. 40, N 2.— P. 133—138.
22. Gissmann L., Boshart M., Dorst M. et al. //J. Invest. Dermatol.— 1984.— V. 83.— P. 26—28.
23. Handley G., Dinsmore W. //J. Europ. Acad. Dermatol. Venerol.— 1996.— V. 5, N 3.— P. 251—265.
24. Handley J. M., Maw R. D., Lawther H. et al. //Sex. Transm. Dis.— 1992.— V. 19.— P. 225—229.
25. Howley P. M., Schlegel R. //Amer. J. Med.— 1988.— V. 85, N 2A.— P. 155—158.
26. IARC Working Group //IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk. Chem. Man.— 1995.— V. 64.— P. 324—391.
27. Kaplan I.W. //N. Orleans Med. Surg. J.— 1992.— V. 94.— P. 338—340.
28. Kast W. M., Feltramp M. C. W., Rensing M. E. et al. //Seminars in Virology.— 1996.— V. 7, N 2.— P. 117—123.
29. Keating P. J., Cromme F. V., Dugganreen V. et al. //Brit. J. Cancer.— 1995.— V. 72, N 2.— P. 405—411.
30. Matte L., Arto L., Tapio K. et al. //J. Med. Virol.— 1992.— V. 37, N 3.— P. 180—186.
31. Ossevort M. A., Feltramp M. C. V., Van Veen K. J. H. et al. //J. Immunother.— 1995.— V. 18, N 2.— P.86—94.
32. Romagnani S. //Europ. Cytokine Netw.— 1994.— Vol.5, N 1.— P. 7—3.
33. Scinicariello F., Raby A., Saltrein D. //Cancer.— 1992.— V. 70, N 8.— P. 2143—2148.
34. Silva A. U., De Sivapalan S., Harindra V., Basu R. //Genitourin. Med.— 1992 — V. 66, N 5.— P. 346—347.
35. Sonkartz D. B., Greenberd M. D., Daoud R. //Obsted. Gynecol. Clin. N. Am.— 1987.— V. 14, N 2.— P. 589—599.
36. Syrjanen K. J. //Pathol. Ann.— 1986.— V. 21.— P. 25—89.
37. Tolino A., Ronsini S., Gallo F. //Rev. fr. Ginecol. Obstet.— 1990.— V. 85, N 12.— P.698—701.
38. Turihata M., Jnone K., Ohtsuri Y. et al. //Cancer Res.— 1993.— V. 53, N 20.— P. 4823—4827.
39. Wiener J. S., Effert P. I., Humphrey P. A. et al. //Int. J. Cancer.— 1992.— V. 50, N 5.— P. 694—701.
40. Wold W. S. M., Macrey J. K., Bracrmann K. H. et al. //Proc. Nat. Acad. Sci. USA.— 1978.— V. 75.— P. 454—458.
41. WHO Press Release, WHO/47, July 3, 1996.
42. Wu. R., Coleman N., Stanley M. //Clin. Med. J.— 1996.— V. 109, N 11.— P. 854—858.
43. Wu. T.- C., Robert J. K. //J. Nat. Cancer Inst.— 1997.— V. 89, N. 3.— P. 185—187.
44. Zur Hausen H., de Villiers E. M. //Annu. Rev. Microbiol.— 1994.— V. 48.— P. 427—447.

**ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТЕФЛАЗИДУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ****Радіонов В.Г., Шведюк С.В., Семіряд Ю.В., Радіонов Д.В., Шеданія І.Є., Коротин Ю.Л.**

Папіломавірусна інфекція посідає одне з провідних місць в ураженні органів статевої системи людини. Хвороба супроводжується порушенням системної та місцевої клітинної імунної відповіді. Пригнічуються активність Т-лімфоцитів, НК-клітин, спостерігають розлади профілю цитокінів. З метою оптимізації лікування хворих з папіломавірусною інфекцією доцільне застосування вітчизняного препарату протефлазид.

**PROTEFLAZID APPLICATION IN COMPLEX THERAPY OF THE PAPILLOMAVIRUS INFECTION****Radionov V.G., Shvedyuk S.V., Semiryad Yu.V., Radionov D.V., Shedaniya I.Ye., Korotin Yu.L.**

Papillomavirus infection is one of the prevalent pathologic disorders among the diseases of the urogenital system in humans . The disease is accompanied by the disturbances in the both systemic and local cell immune response, featured by T-lymphocyte activity oppression, lowering in natural cell-killers activity and disorders in cytokinic profile. To optimize the course of treatment in patients with papillomavirus infection, home-made drug Proteflazid application is recommended.