

Интерферон-гамма: горизонты терапии

А. А. ХРЯНИН^{1,3}, О. В. РЕШЕТНИКОВ²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Новосибирск

² НИИ терапии и профилактической медицины, Новосибирск

³ Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов, Новосибирск

Interferon-Gamma: Treatment Horizons

A. A. KHRANIN^{1,3}, O. V. RESHETNIKOV²

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

² Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk

³ Association of Obstetric Gynecologists and Dermatovenereologists, Novosibirsk

В обзоре приводятся современные данные литературы о системе интерферонов, их клетках-продуцентах и клетках-мишенях. Особое внимание уделено иммуномодулирующему действию интерферона- γ . Показана высокая эффективность препарата Ингарон в лечении различных групп заболеваний, прежде всего инфекционных и онкологических.

Ключевые слова: иммуномодуляторы, интерферон- γ , Ингарон, опухоли, вирусные инфекции, иммунитет.

The review provides modern literature data on the system of interferons, their cells producers and target cells. Particular attention is paid to the immunomodulating effect of interferon- γ . High efficacy of Ingaron in the treatment of various groups of diseases, especially viral, infectious and oncologic is shown.

Key words: immunomodulators, interferon- γ , Ingaron, tumors, viral infections, immunity.

В 1957 г. английские вирусологи А. Айзекс и Ж. Линдеман обнаружили, что клетки, заражённые вирусом, вырабатывают особое вещество, угнетающее размножение как гомологичных, так и гетерологичных вирусов, которое они назвали интерфероном.

Интерфероны (ИФН) — общее название, под которым объединяют ряд белков со сходными свойствами, выделяемых клетками организма в ответ на вторжение вируса. Определяемый в качестве ИФН фактор должен быть белковой природы, обладать антивирусной активностью по отношению к разным вирусам (по крайней мере в гомологичных клетках), опосредованной клеточными метаболическими процессами, включающими синтез РНК и белка [1].

Система интерферонов является универсальным фактором как неспецифической резистентности, так и иммунорегуляции; функциональная недостаточность и нарушение синтеза ИФН обуславливает патогенетическую основу большого числа процессов, в том числе воспаление, иммунопатологические реакции и репарацию. Активная выработка ИФН — залог устойчивости

организма к возникновению инфекционных заболеваний или быстрой локализации очага инфекции в случае его возникновения [2].

ИФН относятся к видоспецифическим цитокинам, представляя собой группу биологически активных белков и (или) гликопротеидов, синтезируемых клетками в процессе иммунной реакции в ответ на воздействие стимулирующих агентов. ИФН — важнейшие факторы естественного иммунитета, первая линия противoinфекционной защиты. Особое место ИФН занимают потому, что индукция их синтеза, прежде всего натуральными киллерами, клетками моноцитарного ряда, а также дендритными клетками, предшествует формированию специфических иммунных реакций, как это чётко было показано при ряде вирусных инфекций. Подобно другим цитокинам, специфические защитные эффекты интерфероны реализуют также через каскады проведения сигналов [3].

Интерфероны человека подразделяют на группы в зависимости от типа клеток, в которых они образуются: α , β и γ (таблица).

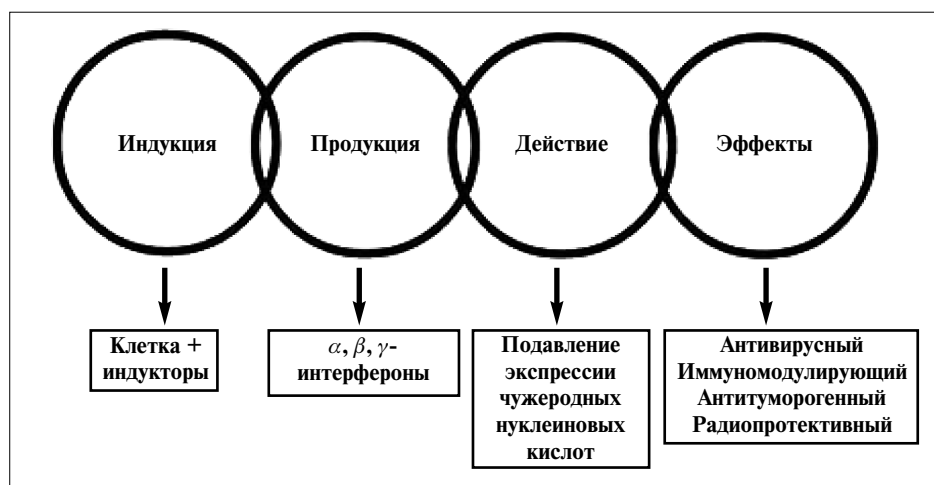
Функционирование системы ИФН складывается из строго следующих друг за другом этапов, представляющих своеобразную цепную реакцию организма в ответ на внедрение чужеродной информации (рисунок).

© А. А. Хрянин, О. В. Решетников, 2016

Адрес для корреспонденции: 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52. Новосибирский ГМУ

Характеристика интерферонов

Наименование	Форма и число аминокислот	Клетки-продуценты	Биологическое действие
ИФН- α	Мономер 166	Лейкоциты	Антивирусное действие, усиление экспрессии молекул I класса МНС
ИФН- β	Мономер 166	Фибробласты	Антивирусное действие, усиление экспрессии молекул I класса МНС
ИФН- γ	Мономер 143	Т-клетки, натуральные киллеры	Активация макрофагов, усиление экспрессии молекул МНС



Функционирование системы интерферонов [4].

Схематично можно выделить четыре основных звена данной цепочки:

- индукция или «включение» системы, приводящей к дерепрессии генов ИФН, транскрипции их информационных РНК с их последующей трансляцией.

- продукция — синтез клетками ИФН- α , - β и - γ и секреция их в окружающую среду.

- действие — защита окружающих клеток от чужеродной информации (вирусы, бактерии и т.д.) вновь образованными ИФН.

- эффекты — описано более 300 эффектов ИФН. К наиболее важным для медицины относятся антивирусные, антимикробные, антипролиферативные (в том числе антитуморогенные) и радиопротективные [4].

В последние годы за рубежом и в нашей стране используется несколько иная классификация. Выделяют три типа эндогенного интерферона (ИФН). ИФН 1-го типа, включающий ИФН- α/β , продуцируемый ядросодержащими клетками, оказывает прямое противовирусное действие на репликацию вирусов в инфицированных клетках, предупреждает инфицирование окружающих и, активируя каскад антивирусных сигнальных путей, включает естественный иммунитет, способствуя развитию адаптивного (приобретённого) иммунного ответа. ИФН 2-го типа — ИФН- γ продуцируется различными субпопуляциями лимфоцитов, регулирует гомеостаз, обеспечивает

функциональную эффективность специфического адаптивного (приобретённого) иммунитета. Недавно открытый 3-й тип — ИФН- λ функционально тесно связан с ИФН 1-го типа [5].

В защите организма от инфекций участвуют интерфероны ИФН 1-го типа (ИФН- α), которые, как показали многочисленные исследования, обладают противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Их противовирусная актив-

ность связана с экспрессией генов 2'-5'-олигонуклеотидсинтетазы, сАМР-зависимой протеинкиназы, Мх-белка и др. Белковые продукты этих генов определяют клеточную резистентность макроорганизма, ингибируя репликацию вируса и препятствуя его диссеминации. ИФН- α оказывают также выраженное иммунорегуляторное действие, модулируя продукцию антител. Кроме того, ИФН- α повышают клеточную цитотоксичность Т-лимфоцитов и естественных киллеров, ингибируя их пролиферативную активность. ИФН- α способствуют преимущественной дифференцировке Т-хелперов в Th1-лимфоциты. Дендритные клетки (ДК) при вирусных и бактериальных инфекциях, так же как и плазмоцитоидные моноциты, продуцируют ИФН- α . Следовательно, противовирусная и антибактериальная защита зависит не только от активности макрофагального звена иммунитета, но и от активности ДК. Защита макрофагов и дендритных клеток от вирусов предотвращает развитие фатального синдрома системного воспалительного ответа, характеризующегося высвобождением провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИФН- γ , ФНО- α . Цитокины регулируют не только продукцию ИФН- α/β , но и индуцируют «противовирусное состояние», которое характеризуется как подавлением вирусной репликации, так и усилением способности клеток лизировать инфицированные вирусом клетки [6, 7].

Если ИФН 1-го типа принимают непосредственное участие в защите от вирусов, то ИФН 2-го типа (ИФН- γ) в иммунной системе занимает более высокое иерархическое положение, влияя на процессы специфического и неспецифического клеточного иммунитета. ИФН- γ справедливо называют «иммунным интерфероном». Под влиянием ИФН- γ Т-лимфоциты с хелперной направленностью приобретают способность синтезировать, кроме ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-12 и ряд других цитокинов, потенцирующих клеточный иммунитет (Th1-иммунный ответ). Активированный рецептор ИФН- γ взаимодействует с транскрипционным регуляторным фактором STAT-1 и двумя типами протеинкиназ, которые и фосфорилируют STAT-1, приводя его к димеризации, в такой форме он способен транспортироваться в клеточное ядро и связываться с регуляторными последовательностями генов, вовлечённых в клеточный ответ на данный стимул. Результатом активации этих генов является формирование клеточной защиты от вирусной инфекции, включением синтеза ИЛ-12, важнейшего партнёра ИФН- γ в противостоянии вирусным инфекциям [6, 7].

Основные направления применения интерферона- γ :

1. Лечение хронического вирусного гепатита С, хронического вирусного гепатита В, ВИЧ/СПИД инфекции и туберкулёза лёгких в комплексной терапии.
2. Профилактика инфекционных осложнений у больных с хронической гранулематозной болезнью.
3. Лечение онкологических заболеваний в комплексной терапии в качестве иммуномодулятора, в том числе в комбинации с химиотерапией.
4. Лечение генитальной герпесвирусной инфекции и опоясывающего лишая (*herpes zoster*) в монотерапии.
5. Лечение урогенитального хламидиоза в комплексной терапии.
6. Лечение гриппа в комплексе с интерфероном- α .

Не останавливаясь подробно на всех аспектах терапии ИФН- γ , отметим лишь последние важные факты. Хотя результаты монотерапии ИФН- γ вирусных гепатитов В и С оказались недостаточно эффективными, этот препарат может иметь дополнительные преимущества. Недавнее исследование, проведённое Y.J.Wu и соавт. показало, что у HBsAg позитивных пациентов со II—IV стадией фиброза печени после 9 месяцев лечения ИФН- γ степень фиброза значительно уменьшилась в течение 4—6 лет наблюдения [8].

ИФН- γ был использован с положительным результатом в лечении связанных с ВИЧ оппортунистических инфекций в сочетании или без высо-

коактивной антиретровирусной терапии для восстановления иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных пациентов [9]. Показаны предварительные обнадеживающие результаты лечения ИФН- γ аспергиллёза и криптококкового менингита [7].

Применение нового отечественного препарата ИФН- γ (Ингарон) открыло новые возможности профилактики и терапии гриппа и других ОРВИ. В результате испытаний, проведённых в НИИ гриппа, было показано, что ИФН- γ проявляет выраженную противовирусную активность в отношении различных штаммов вируса гриппа (в том числе и вирусов гриппа птиц и свиней). Учитывая тот факт, что вирусы гриппа могут подавлять продукцию ИФН 1-го типа, применение ИФН 2-го типа для профилактики и лечения гриппа человека является целесообразным. Была показана перспективность комбинированного использования двух основных классов ИФН (α и γ) для лечения гриппа. Клинические исследования показали, что комплексное применение этих препаратов ИФН при гриппе приводит к ослаблению тяжести течения инфекционного процесса, укорочению времени заболевания и предотвращает развитие тяжёлых осложнений [2].

Отличительной особенностью рекомбинантных интерферонов является то, что они получены вне организма человека (продуцируются бактерией *Escherichia coli*, в ДНК которой встроен ген человеческого интерферона). Это значительно удешевляет производство и сводит к нулю вероятность передачи какой-либо инфекции от донора.

В настоящее время препараты на основе ИФН- γ производятся всего в трёх странах: в США, Германии и России.

Отечественный инновационный препарат на основе рекомбинантного человеческого ИФН- γ зарегистрирован под торговым названием Ингарон. Главным преимуществом рекомбинантных интерферонов, в отличие от лейкоцитарных, в которых используется донорская кровь, является высокая безопасность в отношении возможности передачи вирусов человека при их использовании. На данный момент Ингарон является единственным препаратом на основе ИФН- γ в РФ и выпускается в двух лекарственных формах: интраназальной и инъекционной. Для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ применяется интраназальная форма в виде лиофилизата (порошка), после разведения которого водой для инъекций получают капли в нос. Таким образом, противовирусный барьер создаётся непосредственно в месте внедрения инфекции — носоглотке и действие препарата начинается сразу после всасывания в слизистую носа, что позволяет максимально ускорить эффект от его применения. Отсутствие побочных явлений способствует применению препарата у людей пожилого возрас-

та, а также людям с хроническими заболеваниями. Ингарон не вызывает лекарственного привыкания и может использоваться в качестве семейного препарата, за исключением беременных и детей в возрасте до 7 лет, поскольку на этих группах населения клинические испытания не проводились.

Ингарон — рекомбинантный ИФН- γ человека состоит из 144 аминокислотных остатков, лишён первых трёх из них — Cys-Tyr-Cys, заменённых на Met. Молекулярная масса 16,9 кДа. Получен микробиологическим синтезом в рекомбинантном штамме *Escherichia coli* и очищен колоночной хроматографией. Удельная противовирусная активность на клетках (фибробласты человека), инфицированных вирусом герпетического стоматита, составляет 2×10^7 ЕД на 1 мг белка. ИФН- γ (иммунный интерферон) является важнейшим провоспалительным цитокином, продуцентами которого в организме человека являются естественные киллерные клетки, CD4 Th1 клетки и CD8 цитотоксические супрессорные клетки. Рецепторы к интерферону- γ имеют макрофаги, нейтрофилы, естественные киллерные клетки, цитотоксические Т-лимфоциты. ИФН- γ активирует эффекторные функции этих клеток, в частности их микробоцидность, цитотоксичность, продукцию цитокинов, супероксидных и нитрооксидных радикалов, тем самым вызывая гибель внутриклеточных паразитов. ИФН- γ ингибирует В-клеточный ответ, ИЛ-4, подавляет продукцию IgE и экспрессию CD23-антигена. Он является индуктором апоптоза дифференцированных В-клеток, дающих начало аутореактивным клонам. Отменяет супрессивный эффект ИЛ-4 на ИЛ-2-зависимую пролиферацию и генерацию лимфокин-активированных киллеров. Активирует продукцию белков острой фазы воспаления, усиливает экспрессию генов C₂- и C₄-компонентов системы комплемента. В отличие от других интерферонов повышает экспрессию антигенов ГКГС как 1-го, так и 2-го типов на разных клетках, причём индуцирует экспрессию этих молекул даже на тех клетках, которые не экспрессируют их конститутивно. Тем самым повышается эффективность презентации антигенов и способность их распознавания Т-лимфоцитами. ИФН- γ блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК, синтез вирусных белков и сборку зрелых вирусных частиц. ИФН- γ оказывает цитотоксическое воздействие на вирус-инфицированные клетки. ИФН- γ блокирует синтез β -TGF, ответственного за развитие фиброза лёгких и печени.

25-летний опыт использования иммуномодуляторов в онкологии выявил ряд положительных сторон этого вида лечения. Показано, что некоторые препараты способствуют быстрому восстановлению иммунологических и гематологических показателей после хирургической, химио- и

радиотерапии, что позволяет раньше начинать следующие курсы лечения, а это, в свою очередь, повышает эффективность проводимой терапии.

ИФН- γ повышает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости МНС I и II классов на поверхности опухолевых клеток как *in vitro*, так и *in vivo*, наличие которых на опухолевых клетках необходимо для развития специфического противоопухолевого иммунного ответа. ИФН- γ оказывает также прямое антипролиферативное действие на опухолевые клетки и индуцирует их апоптоз *in vitro* и *in vivo*. Противоопухолевое действие ИФН- γ связано также с его способностью активировать НК-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты и макрофаги. По-видимому, противоопухолевое действие ИФН- γ обусловлено комбинацией его иммуномодулирующей активности, прямого антипролиферативного действия на опухолевые клетки и подавления ангиогенеза [10].

В лаборатории клинической иммунологии опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН проведено изучение влияния терапии Ингароном в сочетании с химиотерапией на основные показатели иммунологической реактивности организма: субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови и цитотоксическую активность естественных киллеров (НК-клеток) больных меланомой, раком молочной железы и раком шейки матки на разных этапах лечения. Наиболее интересным оказалось влияние Ингарона на естественные киллеры. Независимо от количества этих клеток Ингарон увеличивал их цитотоксические потенции относительно опухолевых клеток [10].

С этим солидарны и другие авторы. На сегодняшний день наилучшие результаты при лечении онкологических заболеваний дает комбинирование традиционных методов лечения с цитокинотерапией, которая снижает негативное влияние химиотерапии на иммунитет, уменьшает токсичность некоторых противоопухолевых препаратов. При химиотерапии большое значение имеет способность цитокинов снижать токсичность препаратов и укреплять иммунитет. Кроме того, при комбинированном лечении цитокины помогают преодолевать резистентность опухолевых клеток к химиотерапии, существенно повышая эффективность лечения. Таким образом, цитокинотерапия позволяет более успешно лечить разные онкологические заболевания даже на поздних стадиях [11, 12].

Получены успешные результаты включения Ингарона в терапию инфекций, передающихся половым путём (ИППП). Недавнее исследование включило 45 пациентов в возрасте от 20 до 48 лет, из них — 15 пациентов с диагнозом «Аногенитальная герпетическая инфекция» (1А и 1В под-

группы) и 30 пациентов с диагнозом «Аногенитальные (венерические) бородавки» (2А и 2В подгруппы). Диагнозы были подтверждены методом полимеразной цепной реакции. Пациентам 1А подгруппы проводилась терапия препаратом Ингарон, пациентам 1В подгруппы — препаратом Ацикловир; пациентам 2А подгруппы проводилась терапия препаратом Ингарон в комбинации с криодеструкцией; пациентам 2В подгруппы — криодеструкция аногенитальных бородавок. Наблюдение за пациентами с целью оценки эффективности и безопасности терапии продолжалось в течение 100–200 дней, получены следующие результаты. Отсутствие рецидивов аногенитальной герпетической инфекции у больных, проходивших терапию препаратом Ингарон, зарегистрировано в 85,7% наблюдений, препаратом Ацикловир — в 87,5% наблюдений. У больных с аногенитальными бородавками эффективность комбинированной терапии (Ингарон + криодеструкция) достоверно превышала таковую при использовании только криодеструкции: в 93,3% и 53,3% наблюдений соответственно. Серьёзных нежелательных явлений терапии, а также клинически значимых изменений в общеклиническом и биохимическом анализах крови на фоне проводимой терапии не зарегистрировано. Автор [13] заключает, что Ингарон обладает высоким профилем клинической эффективности и безопасности и может быть рекомендован в терапии вирусных инфекций, передаваемых половым путём, особенно у больных с рецидивирующим течением заболеваний. Подобный положительный эффект

Ингарона ранее был отмечен в терапии опоясывающего лишая, вызванного другим видом вируса герпеса [14].

В проспективном открытом контролируемом исследовании эффективности и безопасности Ингарона у 30 больных хроническим простатитом противорецидивный эффект препарата сохранялся в течение 6 месяцев после окончания курса лечения у 66,7% больных против 20% у пациентов контрольной группы. Делается вывод, что Ингарон при курсовом лечении в рекомендуемой дозировке является безопасным препаратом с хорошей переносимостью и может быть рекомендован для комплексной терапии больных хроническим простатитом [15].

Описано успешное излечение персистирующего уретропростатита при выявленной ассоциации возбудителей ИППП, представленной *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*. Положительная динамика важнейших иммунологических параметров (уровень секреторных IgA-АТ в семенной плазме, титр противохламидийных IgG-АТ) отмечалась после комплексного лечения с включением Ингарона [16].

В заключение следует отметить, что интерфероны, в частности интерферон- γ (Ингарон) обладают выраженным действием и должны применяться в виде комплексной или монотерапии при широком спектре заболеваний, прежде всего инфекционных и онкологических. Препарат зарекомендовал себя как весьма эффективный иммуномодулятор с хорошей переносимостью пациентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stewart W.E. In: The interferon system. Springer-Verlag. Wein New-York; 1979; 421.
2. Еришов Ф.И. Применение интерферонов 1-го и 2-го типов при вирусных инфекциях. Вopr вирусол 2013; S1: 145–154. / Ershov F.I. Primenenie interferonov 1-go i 2-go tipov pri virusnyh infekcijah. Vopr virusol 2013; S1: 145–154. [In Russian]
3. Иммунокорригирующая терапия инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы. / Айламазян Э.К., Павлов И.П. ред. СПб.: Тактик-Студио; 2007: 56. / Immunokorrigirujushhaja terapija infekcionno-vozpалitel'nyh zabolevanij zhenskoi polovoi sfery. / Ajlamazjan Je.K., Pavlov I.P. eds. SPb.: Taktik-Studio; 2007: 56. [In Russian]
4. Еришов Ф.И. Открытие биологического феномена и его последующее научное познание. Вopr вирусол 2012; 4: 4–8. / Ershov F.I. Otkrytie biologicheskogo fenomena i ego posledujushhee nauchnoe poznanie. Vopr virusol 2012; 4: 4–8. [In Russian]
5. Романцов М.Г. Механизм действия и особенности фармакокинетики циклоферона. Инфекц болезни 2015; Спецвыпуск 1: 14–15. / Romancov M.G. Mehanizm dejstvija i osobennosti farmakokinetiki cikloferona. Infekc bolezni 2015; Specvypusk 1: 14–15. [In Russian]
6. Романцов М.Г., Кремень Н.В., Наровлянский А.Н. и соавт. Терапия хронического гепатита С с учётом иммунопатогенетических механизмов. Фунд исследования 2008; 9: 30–37. / Romancov M.G., Kremen' N.V., Narovljanskij A.N. i soavt. Terapija hronicheskogo gepatita S s uchetom immunopatogeneticheskikh mehanizmov. Fund issledovaniya 2008; 9: 30–37. [In Russian]
7. Smith N.L.D., Denning D.W. Clinical implications of interferon- γ genetic and epigenetic variants. Immunology 2014; 143: 499–511.
8. Wu Y.J., Cai W.M., Li Q. et al. Long-term antifibrotic action of interferon-gamma treatment in patients with chronic hepatitis B virus infection. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2011; 10: 151–157.
9. Lin F.C., Young H.A. Interferons: success in anti-viral immunotherapy. Cytokine Growth Factor Rev. 2014; 25: 4: 369–376.
10. Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Черткова А.Н. Интерферон-гамма в онкологии. Фарматека 2013; 17 (270): 40–45. / Kadagidze Z.G., Slavina E.G., Chertkova A.N. Interferon-gamma v onkologii. Farmateka 2013; 17 (270): 40–45. [In Russian]
11. Брюзгин В.В., Платинский Л.В. Роль цитокинов в химиотерапии злокачественных опухолей: практика применения цитокиновых препаратов Рефнот® и Ингарон® при распространенных опухолевых процессах с множественными метастазами. Соврем онкол 2014; 1: 70–75. / Brjuzgin V.V., Platinskij L.V. Rol' citokinov v himioterapii zlokachestvennyh opuholej: praktika primenenija citokinovyh preparatov Refnot® i Ingaron® pri rasprostranennyh opuholevyh processah s mnozhestvennymi metastazami. Sovrem onkol 2014; 1: 70–75. [In Russian]
12. Неродо Г.А., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Арджа А.Ю. Применение Ингарона в комплексе с химиотерапией у больных раком яичников III–IV стадий. Фунд исследования 2015; 1–8: 1649–1654. / Nerodo G.A., Novikova I.A., Zlatnik E.Ju., Ardza A.Ju. Primenenie Ingarona v komplekse s himioterapijeju u bol'nyh rakom jaichnikov III–IV stadij. Fund issledovaniya 2015; 1–8: 1649–1654. [In Russian]
13. Рахматулина М.Р. Современные возможности терапии вирусных инфекций, передаваемых половым путём. Акуш и гин 2015; 7: 100–105. / Rahmatulina M.R. Sovremennye vozmozhnosti terapii virusnyh infekcij, peredavaemyh polovym putem. Akush i gin 2015; 7: 100–105. [In Russian]
14. Малеев В.В., Шмелев В.А., Гиндис А.А., Рахматулина М.Р. Современные подходы к терапии опоясывающего лишая. Инфекц болезни 2007; 3: 28–31. / Maleev V.V., Shmelev V.A., Gindis A.A., Rahmatulina M.R. Sovremennye podhody k terapii opoyasyvajushhego lishaja. Infekc bolezni 2007; 3: 28–31. [In Russian]
15. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р. Новое в лечении хронического простатита: интерферон-гамма. Фарматека 2012; 4: 65–67. / Pushkar' D.Ju., Kasjan G.R. Novoe v lechenii hronicheskogo prostatita: interferon-gamma. Farmateka 2012; 4: 65–67. [In Russian]

16. Молочков В.А., Скирда Т.А., Алешкин В.А. К вопросу о лечении персистирующего урогенитального хламидиоза. Росс журн кожн и венерич болезней 2013; 4: 55—60. / *Molochkov V.A., Skirda T.A.,*

Aleshkin V.A. K voprosu o lechenii persistirujushhego urogenital'nogo hlamidioza. Ross zhurn kozhn i venerich boleznej 2013; 4: 55—60. [In Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Хрянин Алексей Алексеевич — д. м. н., профессор ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России», Новосибирск. SPIN-код автора в РИНЦ: 4311-2475

Решетников Олег Вадимович — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины», Новосибирск. SPIN-код автора в РИНЦ: 6837-8271