

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. KHRYANIN, O. V. RESHETNIKOV

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

Federal State Budgetary of Scientific Institution «Institution of Internal and Preventive Medicine», Novosibirsk

Association of Obstetric Gynecologists and Dermatovenerologists, 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 about the interferon system, their cells-producers and the target cells. Particular attention is paid to the immunomodulating effects of interferon- γ . The high efficiency of Ingaron preparation in the treatment of various groups of diseases, especially viral infections and tumors.

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

В 1957 г. английские вирусологи А. Айзекс и Ж. Линдемман обнаружили, что клетки, зараженные 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 четко 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).

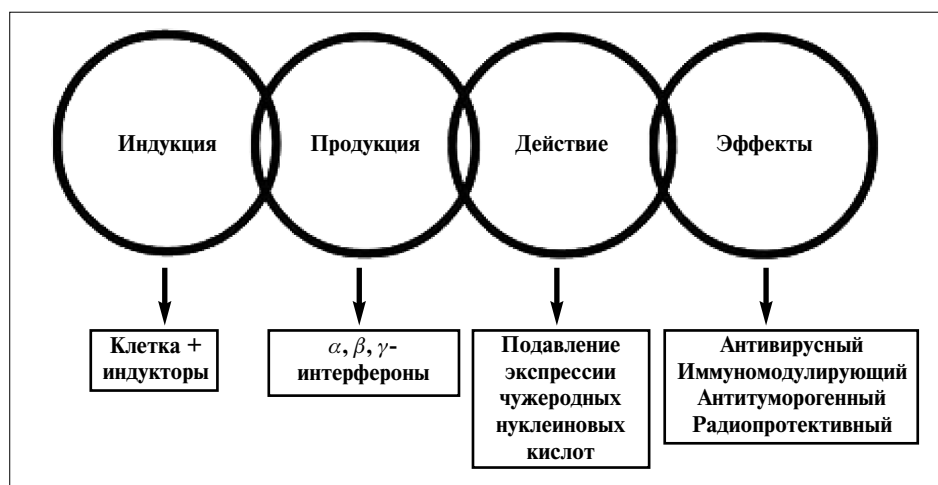
Функционирование системы ИФН складывается из строго следующих друг за другом этапов, представляющих своеобразную цепную реакцию организма в ответ на внедрение чужеродной инфекции (рисунок).

© 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 -типов 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 антиопухотворительные) 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 (приобретенного) иммунного ответа. ИФН 2-го типа — ИФН- γ продуцируется различными субпопуляциями лимфоцитов, регулирует гомеостаз, обеспечивает

функциональную эффективность специфического адаптивного (приобретенного) иммунитета. Недавно открытый 3-й тип — ИФН-лямбда (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, вовлеченных в клеточный ответ на данный стимул. Результатом активации этих генов является формирование клеточной защиты от вирусной инфекции, включением синтеза ИЛ-12, важнейшего партнера 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 туберкулеза легких 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- γ .

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, проведенное Y.J.Wu и соавт. показало, что у HBsAg позитивных пациентов со II—IV стадией фиброза печени после 9 месяцев лечения ИФН- γ значительно 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 аспергиллеза и криптококкового менингита [7].

Применение нового отечественного препарата ИФН- γ (Ингарон) открыло новые возможности профилактики и терапии гриппа и других ОРВИ. В результате испытаний, проведенных 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 тяжелых осложнений [2].

Отличительной особенностью рекомбинантных интерферонов является то, что они получены вне организма человека (продуцируются бактерией *Escherichia coli*, в ДНК которой встроены гены 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 возраста

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, лишен первых трех из них — Cys-Tyr-Cys, замененных 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 везикулярного 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, причем 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 легких 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-

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, проводивших 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. Серьезных 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 путем, 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, 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 учетом 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 issledovanija 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. Современ 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 issledovanija 2015; 1–8: 1649–1654. [In Russian]
13. Рахматулина М.Р. Современные возможности терапии вирусных инфекций, передаваемых половым путем. 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. Плушкарь Д.Ю., Касян Г.Р. Новое в лечении хронического простатита: интерферон-гамма. Фарматека 2012; 4: 65–67. / Plushkar' 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. К вопросу о лечении персистирующего урогенитального хламидиоза. Росс журн кожн и венерич болезней 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