

К эффективности комплексного лечения хронического осложненного урогенитального хламидиоза на основе системной ферментотерапии

В. А. Молочков, Г. К. Спирина, А. Е. Гущин, А. В. Афонин, Е. В. Балюра, Г. Ю. Кнорринг, Т. А. Евсеева, Н. В. Гусарова

Отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии (руководитель — проф. В. А. Молочков) ГУ МНИКИ им. М. Ф. Владимирского, кожно-венерологический диспансер, Балашиха, кожно-венерологический диспансер, Дмитров, Московская область, ФГУН ЦНИИ Роспотребнадзора, Москва

Проведено лечение вобэнзимом (по 5 таблеток 3 раза в день в течение 3 нед) в сочетании с вильпрафеном, беталейкином, физиотерапией и адекватной местной терапией 40 больных, страдающих хроническим урогенитальным хламидиозом. Клиническое выздоровление наступило у 36 (90%), из них улучшение — у 4 (10%); эрадикация возбудителей произошла у 38 (95%). Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности терапии.

Ключевые слова: хронический урогенитальный хламидиоз, вобэнзим, вильпрафен, беталейкин

Forty patients with chronic urogenital chlamydiae were treated with vobenzyme (5 tablets thrice daily for 3 weeks) in combination with wilprafen, betaleukin, physiotherapy, and adequate local treatment. Clinical resolution was attained in 36 (90%) patients, improvement was observed in 4 (10%) cases; eradication of the causative agents occurred in 38 (95%) cases. The findings suggest the high efficiency of the therapy.

Key words: chronic urogenital chlamydiae, vobenzyme, wilprafen, betaleukin

Настоящее время характеризуется чрезвычайно высокой распространенностью уретрогенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Особое место среди них принадлежит урогенитальному хламидиозу (УГХ), доля которого среди ИППП оценивается почти в 70%; ежегодно в мире регистрируются около 90 млн больных, инфицированных *Chlamidia trachomatis*, в Европе — 10 млн, в России уровень заболеваемости оценивается в 113—259 случаев на 100 000 населения [3, 8, 9].

Как известно, УГХ отличается хроническим, торпидным, осложненным течением с наличием многоочаговости поражений и частой (более 80%) ассоциацией с другими ИППП [1, 5—7, 12, 15]. При этом совместное действие микроорганизмов усиливает патогенность каждого возбудителя, устойчивость к ним антибиотиков, способствует более тяжелому течению воспалительного процесса с формированием резистентных к противохламидийным антибиотикам персистирующих *C. trachomatis* (с суперэкспрессией на поверхности клетки возбудителя белка теплового шока (hsp-60) хламидий) [2, 4, 17, 18].

Считается, что ведущую роль в патогенезе УГХ играют иммунопатологические механизмы [20]. В частности, формирование персистирующих *C. trachomatis* связывают с переключением иммунного ответа с Т-хелперов 1-го типа на Т-хелперы 2-го типа, выработкой интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-10, гиперпродукцией секреторных IgG и IgA, снижением выработки интерферона- γ (ИФН- γ) [19], стимуляцией запуска аутоиммунных реакций, стресс-реакций, остановкой клеточного цикла возбудителя на стадии ретикулярных телец [2]. В этих условиях активированные макрофаги продуцируют

фактор некроза опухоли α ФНО α , который через ИЛ-1 активирует пролиферацию основных клеток соединительной ткани, способствуя фибринообразованию, а также повышает адгезивную способность лимфоцитов к эндотелию сосудов и реактивирует макрофаги, а ИЛ-6 поддерживает экспрессию на Т-лимфоцитах антиапоптотического белка bcl-2 [21].

С учетом особенностей патогенеза хронического УГХ его терапия должна быть комплексной, включающей, помимо этиотропных препаратов, иммуно-, ферменто-, физиотерапию и адекватное местное лечение [5, 15]. В то же время нарастание устойчивости хламидий к противохламидийным антибиотикам и высокая частота побочных эффектов от антибиотикотерапии диктуют необходимость разработки новых, более эффективных подходов к его лечению.

В связи с этим наше внимание привлекли сообщения о целесообразности включения в комплекс лечебных мероприятий при целом ряде заболеваний (включая хронический УГХ) системной энзимотерапии (СЭТ) — метода, отличающегося противовоспалительным, фибринолитическим, иммуномодулирующим и некоторым другим действием [14, 16]. Как оказалось, использование полиферментных препаратов вобэнзим и флогэнзим при хроническом УГХ создает условия для физиологического развития воспаления (бактериальное, вирусное), препятствует его переходу в патологическую форму; усиливает действие антибактериальных препаратов без увеличения их дозы (бустер-эффект), создает условия для повышения концентрации антибиотиков в инфекционном очаге, уменьшает (устраняет) нежелательные явления, сопутствующие антибактериальной терапии (сервис-

Таблица 1

Состав вобэнзима	
Вещество	Содержание, мг
Бромелаин	60
Папаин	45
Трипсин	24
Химотрипсин	1
Панкреатин	100
Амилаза	10
Липаза	10
Рутин	50

эффект), обеспечивает более быстрое восстановление уровня сывороточных ИФН [13].

Основным среди полиферментных препаратов является вобэнзим ("Mucos Pfarma", GmbH, Германия; регистрационный № 011530/01 от 15.04.05). Его состав представлен в **табл. 1**.

Поводом к изучению взаимодействий вобэнзима с антибактериальными препаратами послужили противовоспалительное, противоотечное, фибринолитическое и некоторые другие свойства входящих в его состав папаина и бромелаина. При этом, как оказалось, главными механизмами интегрального клинического потенцирования действия этиотропных препаратов являются бустер-эффекты:

1) повышение качества доставки этиотропных препаратов:

- улучшение всасывания;
- улучшение микроциркуляции крови, в том числе в очаге воспаления;
- конкурентное взаимодействие с транспортными белками крови — α_2 -макроглобулином и др.;
- улучшение доставки антибактериальных средств в микробные колонии;
- повышение проницаемости мембран;

2) улучшение условий работы антибактериальных препаратов:

- усиление некролиза, расщепления детрита в очаге воспаления, т. е. усиление эффекта санации в очаге воспаления;
- снижение кислотности среды в очаге воспаления, особенно в полостях;
- эффект очищения клеточной мембраны как клетки-хозяина (носитель), так и возбудителя.

3) увеличение экспозиции антибактериальных препаратов в плазме крови и тканях.

Сервис-эффекты:

1) снижение выраженности побочных эффектов этиотропных препаратов:

- уменьшение токсичности;
- гепатопротекция;

2) уменьшение частоты и/или выраженности метеориз-

ма, тошноты, болей в животе, диареи и других эссенциальных побочных эффектов антибиотикотерапии [10].

В частности, способность отдельных энзимов повышать концентрацию антибиотиков в крови и облегчать их проникновение в ткани при хроническом простатите, по данным *S. Barsam* и соавт. [17], связана с их способностью улучшать микроциркуляцию в тканях, реологию крови и транспорт антибиотиков.

Более подробно разносторонние лечебные эффекты полиферментных препаратов представлены на **схеме**.

Как видно из схемы, важным компонентом СЭТ в комплексной терапии инфекционных болезней является воздействие полиферментных препаратов на иммунитет. Основные эффекты системной иммунотерапии на иммунитет изложены ниже.

1. Стимуляция моноцитов-макрофагов, естественных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов и регуляция их уровня:

а) энзимы стимулируют клетки иммунной системы, продуцирующие цитокины, способствуют элиминации супрессорных факторов иммуноцитов;

б) энзимы повышают фагоцитарную активность клеток (повышают способность Fc-рецепторов нейтрофилов и макрофагов к взаимодействию с антигенами и клетками);

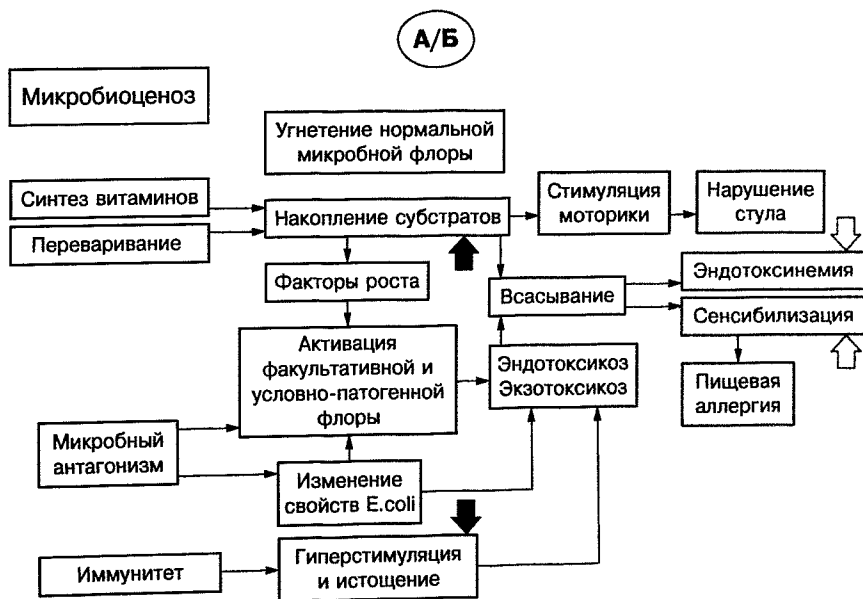
в) энзимы снижают уровень белков острой фазы.

2. Регуляция уровня цитокинов:

а) энзимы снижают высокий уровень полимеризованных цитокинов и комплексов цитокин—рецептор;

б) под действием энзимов ускоряется переход нативного α_2 -макроглобулина в "быструю" форму;

в) энзимы устраняют причины подавления продукции α_2 -макроглобулина макрофагами, что обеспечивает возможность регуляции цитокинового метаболизма.



3. Снижение продукции патогенных иммунных комплексов:

а) энзимы повышают клиренс патогенных иммунных комплексов из мембранных депозитов; фрагментация иммунных комплексов и других "блокирующих" факторов происходит за счет:

- усиления фагоцитоза;
- увеличения способности Fc-рецепторов к установлению межклеточных контактов;
- стимуляции клеток системы мононуклеарных фагоцитов и нейтрофилов;
- возможно, прямого дезагрегирующего действия в зонах связей антиген—антитело;

б) энзимы снижают активность системы компонента, стимулирующей синтез патогенных иммунных комплексов;

в) энзимы подавляют образование иммунных депозитов в тканях, способствуют мобилизации тканевых депозитов циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

4. Регуляция уровня адгезивных молекул:

а) энзимы активируют иммунные клетки, повышают цитотоксическую активность моноцитов-макрофагов и естественных киллеров, экспрессию ICAM — молекул межклеточной адгезии, а также увеличивают продукцию цитокинов;

б) энзимы снижают чрезмерную экспрессию адгезивных молекул (регуляция продукции цитокинов и образования иммунных комплексов, индуцирующих адгезивные рецепторы, может осуществляться за счет вторичной редукции экспрессии этих рецепторов).

Наконец, еще одно из ранее описанных свойств системных полиэнзимных препаратов — регуляторное влияние на перекисное окисление липидов и протеинов — лежит в основе многочисленных метаболических эффектов, которые с успехом используют в лечении различных заболеваний, в том числе инфекционных [10].

Ряд авторов подтвердили, что включение СЭТ в комплексное лечение уретрогенных ИППП весьма целесообразно.

Так, по данным А. Hartman и В. Micazans (1996), использование вобэнзима повышало эффективность лечения гонореи (особенно ее тяжелых форм) за счет нормализации количества Т-лимфоцитов, их субпопуляций, иммунорегуляторного индекса и уровня ЦИК [10].

По сообщению Т. Г. Сухих (1997), при назначении антибиотиков вместе с вобэнзимом у большинства пациентов с хроническим УГХ и микoureapлазмозом, у которых выявили снижение способности лейкоцитов продуцировать ИФН- α и ИФН- γ , а в крови повышение уровня сывороточного ИФН, отмечено не только повышение клинической эффективности и улучшение переносимости лечения, но и восстановление способности лимфоцитов к синтезу ИФН- α в ответ на его индукторы уже через 24 ч после введения препарата, тогда как после внутримышечных инъекций химотрипсина — только через 72 ч. Кроме того, через 2 сут после начала приема вобэнзима у 73% женщин восстановилась способность лимфоцитов к продукции ИФН- γ ; внутримышечные инъекции

химотрипсина дали такой же эффект через 3 сут, причем только у 59% [10].

Высокая эффективность вобэнзима в лечении УГХ, трихомониаза, генитального герпеса, других уретрогенных ИППП была продемонстрирована и другими исследователями, отметившими многосторонний эффект этого препарата, выражавшийся в повышении качества жизни, включая быстрее угасание ведущих клинических симптомов, повышение частоты эрадикации бактериальных возбудителей, сокращение сроков выведения вируса простого герпеса (ВПГ), снижение риска развития урогенитальных осложнений (хронический простатит, везикулит, артрит и др.), а также побочных эффектов антибиотикотерапии (дисбактериоз и др.), причем в случае возникновения урогенитальных осложнений и побочных эффектов применение вобэнзима существенно ускорило их ликвидацию [9, 11, 15].

Мы изучали эффективность вобэнзима (внутри по 5 таблеток 3 раза в день за 40 мин до еды, запивая 200—250 мл воды в течение 3 нед) в комплексном лечении 40 больных хроническим УГХ, также получавших антибиотик-макролид вильпрафен (внутри по 500 мг 2 раза в день в течение 21 дня), иммунотропный препарат беталейкин (полный аналог ИЛ-1 β — медиатора, синтезируемого клетками организма; вводили подкожно по 5 нг/сут 5 дней), физиотерапию (эндоуретральный вибромассаж на аппарате "Интрамаг") и соответствующее местное лечение (инстилляции уретры, туширование семенного бугорка 10% нитратом серебра, массаж предстательной железы, влажные ванночки с 3% протарголом).

Проведено лечение 40 больным, в том числе 22 мужчинам (у каждого из которых хронический хламидийный уретрит был осложнен хроническим простатитом: у 8 — катаральным, у 10 — фолликулярным, у 4 — паренхиматозным) и 18 женщинам (у каждой из которых хронический хламидийный эндоцервицит (уретрит) был осложнен хроническим сальпингоофоритом, а у 10 — и эрозией шейки матки).

Давность заболевания варьировала от 4 мес до 12 лет (в среднем 2,8 года). 22 пациента по поводу урогенитальных инфекций безуспешно лечились ранее.

Для выявления *C. trachomatis* мы использовали различные методы. Видоспецифический антиген *C. trachomatis* в соскобах со слизистой оболочки уретры определяли методом прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) с помощью набора "Хламоскрин" (ЗАО "Ниармедик Плюс" при НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалея РАМН, Москва); ДНК *C. trachomatis* устанавливали методом полимеразно-цепной реакции с использованием тест-систем "Амплиценс Chlamydia trachomatis" (ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора); видоспецифические антитела IgG к *C. trachomatis* в периферической крови изучали методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем "ХламиБест IgG-стрип" (ЗАО "ВекторБест", Кольцово, Новосибирская область). Для идентификации антигенов *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* в соскобах из мочеиспускатель-

Таблица 2

Распределение больных УГХ в зависимости от характера возбудителей

Инфекция	Количество больных
Хламидии (моноинфекция)	18 (45)
Хламидии + уреоплазмы	6 (15)
Хламидии + уреоплазмы + ВПГ	1 (2,5)
Хламидии + микоплазмы	4 (10)
Хламидии + уреоплазмы + микоплазмы	5 (12,5)
Хламидии + уреоплазмы + гарднереллы + кандидоз	1 (2,5)
Хламидии + уреоплазмы + гарднереллы	4 (10)
Хламидии + гарднереллы + кандидоз	1 (2,5)
Хламидии + гарднереллы + ВПГ	1 (2,5)
Хламидии + гарднереллы + трихомонады	1 (2,5)
Хламидии + гарднереллы	4 (10)

Примечание. В скобках указан процент.

Таблица 3

Результаты уретроскопии 22 мужчин с хроническим УГХ

Диагноз	Число больных
Хронический тотальный уретрит	22
Мягкий инфильтрат передней уретры	12
Переходный инфильтрат передней уретры	8
Твердый инфильтрат	2
Литтреит	17
Морганит	8
Катаральный колликулит	17
Интерстициальный колликулит	3
Атрофический колликулит	2

ного канала применяли метод ПИФ с помощью наборов "УреагениФлюоСкрин" и "МикогомоФлюоСкрин" (ЗАО "НиармедикПлюс" при НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, Москва). Для обнаружения *S. trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* проводили микроскопическое исследование с окраской по Граму.

В результате тщательного лабораторного обследования *S. trachomatis* были обнаружены у каждого больного, *vaginalis* — у 24 (60%), *U. Urealiticum* и *M. hominis* — у 10 (15%), *Gardnerella* — у 6 (15%) (табл. 2), причем смешанная хламидийная инфекция выявлена у 22 (55%).

У 6 (20%) пациентов заболевание протекало бессимптомно, 5 (16%) предъявляли жалобы на слизистые или слизисто-гнойные выделения, 21 (52%) — на боли внизу живота и в промежности, 8 (26%) женщин — на выделения из влагалища, 4 (13%) — на нарушение менструального цикла, 4 мужчин — на снижение эрекции, 6 — на раннее семяизвержение.

Результаты сухой уретроскопии представлены в табл. 3.

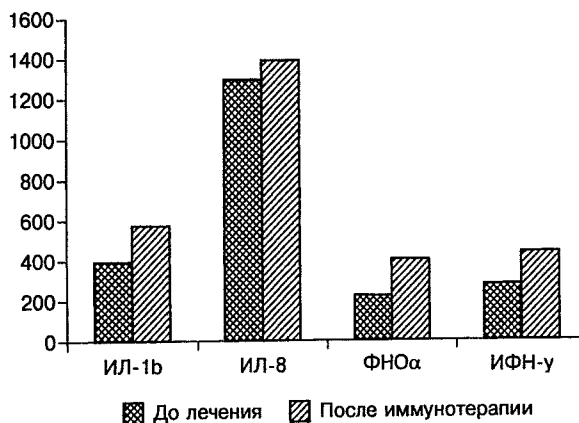
У 20 (91%) мужчин выявлен хронический простатит (у 8 — катаральный, у 10 — фолликулярный, у 4 — паренхиматозный), у 7 — хронический везикулит (у 4 — двусторонний). В секрете предстательной железы у всех пациентов обнаружено повышение уровня лейкоцитов (от 20 до 100 в поле зрения; ув. 400).

Мы, как ранее Ю. С. Бутов и соавт. [3], отметили, что при микстинфекции воспалительная реакция в мочеполовых органах более выражена, чем при хламидийной моноинфекции. Об этом, в частности, свидетельствовала значительно большая частота при смешанной хламидийной инфекции у мужчин твердого инфильтрата уретры, интерстициального и атрофического колликулита, фолликулярного и паренхиматозного простатита.

Эффективность проводимой терапии оценивали по совокупности клинических и лабораторных данных через 1, 2, 6 мес, 1 и 2 года после окончания лечения.

В результате терапии клиническое выздоровление наступило у 36 (90%) больных, улучшение — у 4 (10%). Элиминация возбудителей произошла у 38 (95%). При этом переносимость лечения у каждого пациента признана удовлетворительной. Местная реакция в месте введения беталаекина в виде гиперемии и отека самостоятельно разрешалась через 3—5 дней и не требовала отмены препарата. У 15 (37,5%) больных через 1—4 ч после инъекции возникала непродолжительная общая реакция в виде озноба, головной боли, гриппоподобного состояния, не требовавшая назначения парацетамола.

Анализ иммунограммы до и после лечения выявил значительную активацию защитных реакций организма (см. рисунок, табл. 4). Она заключалась в выраженной активации неспецифического звена иммунитета, судя по усилению функциональной активности нейтрофилов (увеличение показателей фагоцитоза: фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного индекса (ФИ) и теста с нитросиним тет-



Микробиоценоз, антибактериальные препараты и СЭТ. Дополнительные возможности сочетанного использования СЭТ при проведении антибактериальной терапии — схема взаимодействия эффектов (Кнорринг Г. Ю., 2002)

Динамика цитокиновых показателей (до и после лечения).

Таблица 4

Динамика иммунных показателей у больных УГХ (до и после лечения)

Показатель	Норма	До лечения	После лечения
Лейкоциты, мкл	4000—9000	5742 ± 502,1	5868 ± 609,1
Лимфоциты:			
%	25—40	33,8 ± 2,2	36,27 ± 3,1
мкм	1800—2500	1869 ± 187,85	2183 ± 374,17
CD3 ⁺ :			
%	60—75	59,15 ± 3,38	66,18 ± 4,12
мкл	1100—1700	1011 ± 277	1339 ± 260,86
CD4 ⁺ :			
%	39—50	32,15 ± 4,5	37,1 ± 4,5
мкл	600—700	421,6 ± 114,1	488,1 ± 123,7
CD8 ⁺ :			
%	19—35	17,67 ± 3,45	19,2 ± 4,1
мкл	270—350	246 ± 47,3	278 ± 84,3
CD16 ⁺ :			
%	10—17	19,6 ± 2,5	23,5 ± 6,1
мкл	200—400	379,7 ± 46,2	554,7 ± 177,73
ИЛ2R=CD25, %	1—5	1,54 ± 0,42	4 ± 0,88
HLA-DR ⁺ , %	8—15	15,82 ± 1,6	19,9 ± 5,8
Нс/я, %	42—72	47,6 ± 2	44,8 ± 3,6
Нп/я, %	1—5	14,9 ± 2,7	16,7 ± 3,45
Нейтрофилы, мкл	3000—4000	3597 ± 347,9	3494 ± 383
ФИ	70—80	55,53 ± 3,2	69,2 ± 6,6
ФЧ	4—7	3,1 ± 0,16	5,2 ± 0,55
АПФ	6000—9000	5658,4 ± 738,2	9725 ± 308,3
НСТ-тест _{сп}	До 10	19,64 ± 7,96	64,5 ± 3
НСТ-тест _{индуц}	20—30	38,46 ± 6,9	66,38 ± 22,3
CD54 ⁺ , %	22 ± 8	16,8 ± 4,6	24,4 ± 5,8
CD11b ⁺ , %	До 35	15,22 ± 3,7	22,9 ± 4,5
Моноциты, %	0—5	3,4 ± 0,73	4,7 ± 0,68

Примечания. Нс/я — нейтрофилы сегментоядерные; Нп/я — нейтрофилы палочкоядерные; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; НСТ-тест_{сп} — НСТ-тест спонтанный; НСТ-тест_{индуц} — НСТ-тест индуцибельный.

разолием (НСТ-тест), экспрессии молекул адгезии на поверхности клеток), а также в активации факторов клеточного иммунитета с тенденцией к нарастанию общего количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) и NK (CD16⁺)-клеток, повышению экспрессии рецепторов ИЛ-2 (CD25⁺), а также уровня ИФН-γ и других цитокинов, что в свою очередь оказало благоприятное влияние на исход инфекционного процесса и позволило нормализовать иммунопатологические нарушения (повышение в крови содержания ИФН и снижение уровня ИЛ).

Результаты отдаленных (от 1 года до 2 лет) клинико-лабораторных наблюдений ($n = 32$) свидетельствовали об отсутствии рецидивов заболевания у 29 (91%) пациентов; у 6 (18%) в эти сроки отмечалась реинфекция.

Полученные данные подтверждают эффективность, патогенетическую обоснованность и хорошую переносимость больными предложенного комплексного метода лечения хронического осложненного УГХ на основе системной ферментотерапии полиферментным препаратом вобэнзимом.

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова О. А. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста. — М., 2005.
- Битти В. Л., Моррисон З. П., Бирн Д. И. // Забол., перед. пол. путем. — 1996. — № 6. — С. 3—24.
- Бутов Ю. С., Васенова В. Ю., Новак Ф. К., Аверкиев В. Г. // Рос. журн. кож. и вен. бол. — 2005. — № 4. — С. 1—4.
- Вард М. Е. // Забол., перед. пол. путем. — 1996. — № 6. — С. 3—6.
- Дмитриев Г. А. Лабораторная диагностика бактериальных уrogenитальных инфекций. — М.; Н. Новгород, 2003.
- Инфекции, передаваемые половым путем. Клиника, диагностика. Лечение / Под ред. В. А. Молочкова, О. Л. Иванова, В. В. Чебогарева. — М., 2006.
- Ковалев Ю. Н. Роль иммунных нарушений в патогенезе. Клиника и патогенетическая терапия болезни Рейтера: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1987.
- Кубанова А. А., Васильев М. М., Говорун В. М. и др. // Вестн. дерматол. — 2004. — № 3. — С. 6—19.
- Молочков В. А., Романенко Г. Ф., Петрова М. С. и др. // Новые лекарственные препараты в практике дерматовенеролога. — М., 2001. — С. 83—84.
- Повышение эффективности и снижение побочных эффектов антибактериальной терапии методом системной энзимотерапии: Метод рекомендаций. — М., 2005.
- Ремезов А. П., Киорринг Г. Ю. // Антибиотики и химиотер. — 2003. — № 3. — С. 30—33.
- Савицкая К. И., Зур Н. В., Молочков В. А. // Рос. журн. кож. и вен. бол. — 2003. — № 1. — С. 65—68.
- Системная энзимотерапия: Практ. руководство для врачей / Под ред. В. А. Насоновой. — СПб., 1998.
- Хрянин А. А. // Санкт-Петербургские дерматологические чтения — 15—16 сент. 2005 г.: Материалы конф. — СПб., 2005. — С. 103.
- Чеботарев В. В. // Рос. журн. кож. и вен. бол. — 2002. — № 1. — С. 53—59.
- Шильман А. И., Блюмберг Б. И., Бульба О. В. // Материалы Международного симпозиума "Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии". — Новосибирск, 2000. — С. 308—310.
- Barsom S., Sasse-Rollenhagen K., Bertman A. // Erfahrungsheilkunde. — 1982. — Bd 31. — S. 2.
- Brunham R. C., McClarty G. // Sexually Transmitted Diseases. Vaccine, Prevention and Control / Eds L. R. Stanberry, D. I. Bernstein. — San Diego, 2000. — P. 339—347.
- Mazzoli S., Salis S., Cosco E., Pogliali E. // The 2nd European Congress ESPIDOG & the 4th World Congress of Infectious Diseases, Obstetric Gynecological & Infectious Disease Urol. Dermatol. — Oct. 29 — Nov. 5, 1995. — Marbella, 1995. — P. 1344.
- Su H., Caldwell H. D. // Infect. and Immunol. — 1995. — Vol. 63. — P. 3302—3308.
- Tague T. K., Marrack P., Kappler J. et al. // J. Immunol. — 1997. — Vol. 158. — P. 5797—5796.

Поступила 08.11.07