

ХРОНИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ СТОМАТИТ КАК БОЛЕЗНЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

УДК 616.31-002+616.523-002.2-097

Поступила 20.01.2012 г.



С.А. Спиридонова, ассистент кафедры терапевтической стоматологии;
С.М. Толмачева, к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии;
Л.М. Лукиных, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Рассмотрены современные взгляды на патогенез хронического рецидивирующего герпетического стоматита. Показано, что данную патологию можно характеризовать как хронический многофакторный рецидивирующий процесс с признаками комбинированного вторичного иммунодефицита с нарушением Т- и В-звеньев иммунитета, угнетением функциональной активности NK-клеток и клеток моноцитарно-макрофагального ряда, а также с нарушением иммунорегуляторных изменений в иммунной системе. В любом из этих случаев вирус простого герпеса получает возможность для выживания, мутации и, в конечном счете, латенции.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий герпетический стоматит, вирус простого герпеса, герпесвирусная инфекция.

English

Chronic recurrent herpetic stomatitis as immune system disease

S.A. Spiridonova, Tutor, the Department of Therapeutic Dentistry;
S.M. Tolmacheva, PhD, Associate Professor, the Department of Therapeutic Dentistry;
L.M. Lukinykh, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

There have been considered modern views on pathogenesis of chronic recurrent herpetic stomatitis. There has been demonstrated that the pathology can be characterized as chronic multi-factor recurrent process with the signs of combined secondary immunodeficiency with the damage of T- and B-components of immunity, suppression of functional activity of NK-cells and monocytic and macrophage cells, as well as with the damage of immunoregulatory changes in immune system. In any of these cases herpes simplex virus has the chance to survive, mutate, and, finally, be latent.

Key words: chronic recurrent herpetic stomatitis, herpes simplex virus, herpes virus infection.

В последние десятилетия на фоне роста иммунодефицитов, аллергических и аутоиммунных заболеваний наблюдается увеличение числа социально значимых (ВИЧ-инфекция, туберкулез, вирусные гепатиты) и оппортунистических инфекций бактериальной, вирусной, грибковой и паразитарной природы. Большую медицинскую проблему представляют вялотекущие хронические воспалительные процессы, ассоциированные с персистенцией инфекционных агентов вирусной природы [1–4].

Герпетическая инфекция остается наиболее распространенной и плохо контролируемой. Заболевания, обусловленные вирусом простого герпеса (ВПГ), как причина летального исхода занимают среди инфекционных заболеваний второе место (15,8%) после гриппа (35,8%) [5].

Значимость этих заболеваний как раз и заключается в том, что, начинаясь обыкновенной «простудой», с течением времени при изменении реактивности организма они могут перейти в диссеминированную форму, даже привести к инвалидности. Уже давно известно, что ВПГ участвует в канцерогенезе, вторичном бесплодии, поражении нервной системы и внутренних органов [6].

Герпетический стоматит — острое инфекционное заболевание, возбудителем которого является ВПГ, широко распространенный в природе, передающийся контактным или воздушно-капельным путем. Источник инфекции — больной человек или вирусоноситель [3, 7–9].

Одним из механизмов, противостоящих действию защитных факторов иммунитета на вирусы, является пер-

Для контактов: Спиридонова Саня Ахмедовна, тел. моб. +7 908-239-32-74; e-mail: saniyaspiridonova@mail.ru

систенция последних в тканях, не подлежащих иммунному надзору. Клетки, составляющие строму данных тканей, не экспрессируют на своей поверхности антигены I класса HLA (главного комплекса гистосовместимости человека) и в норме анатомически защищены от размножения вирусов [3]. Главным резервуаром латентной герпетической инфекции служат нейроны регионарных ганглиев чувствительных нервов [10].

Существуют определенные различия в инфицировании эпителиоцитов и лимфоцитов ВПГ. В эпителиоцитах вирус проходит полную репликацию с образованием большого количества вирионов, лизисом эпителиоцитов с последующим заражением соседних клеток. При инфицировании В-лимфоцитов лишь в небольшом количестве клеток вирус реплицируется, а в остальных — находится в латентном состоянии [11, 12]. На ранних этапах возможно инфицирование Т- и НК-клеток с развитием хронической инфекции с персистенцией вируса в лимфоцитах на протяжении всей жизни [13]. Способность к персистенции, несмотря на высокую иммуногенность, указывает на то, что вирус вырабатывает механизм ускользания от иммунного ответа [14].

Клиника герпетического стоматита напрямую связана с состоянием иммунной системы организма, которая непосредственно влияет на развитие инфекционного процесса при герпесе путем увеличения или снижения активности тех или иных своих компонентов. И наоборот, у пациентов, больных простым герпесом типа 1 и 2, всегда находят те или иные проявления иммунодефицита. Это позволяет рассматривать герпетическую инфекцию как болезнь иммунной системы [15].

Вторичная (рецидивирующая) герпесвирусная инфекция встречается в любом возрасте после перенесенного первичного герпеса [16]. Проявления хронического рецидивирующего герпетического стоматита могут быть различными — от бессимптомного выделения вируса или легких симптомов до очень болезненных сливных изъязвлений [17].

Так как рецидивы возникают при наличии противовирусных антител в сыворотке крови, они протекают с незначительно выраженным общеинфекционным синдромом [16].

Макрофаги играют центральную роль в иммунной защите и вовлечены как в неспецифические, так и в специфические иммунные реакции против ВПГ-инфекции. Они отвечают на вирусные инфекции быстрой секрецией провоспалительных цитокинов, которые имеют важное значение для первичной защиты [18–20]. С другой стороны, при незавершенном фагоцитозе ВПГ имеет возможность для внутриклеточного персистирования, что способствует появлению в очаге инфекции зрелых внеклеточных форм вируса и обуславливает высокую контагиозность заболевания.

Полиморфноядерные лейкоциты также вовлечены в иммунный ответ при ВПГ и играют ограничивающую роль в распространении ВПГ на сенсорные ганглии [21]. Поражение полиморфноядерных лейкоцитов герпесвирусами нарушает их функцию и приводит в совокупности с другими факторами к срыву адаптации

онных реакций [22]. Депрессия активности ферментов этих лейкоцитов усугубляет иммунодефицит, а также способствует сохранению активности патологического процесса [22, 23].

Снижение резервных метаболических возможностей полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови в период клинической ремиссии может являться одной из причин, обуславливающих рецидив заболевания [24, 25].

Многочисленные исследования свидетельствуют о возникновении у больных герпетическим стоматитом вторичной иммунной недостаточности, которая чаще всего обусловлена снижением количества клеток иммунной системы или их функциональной недостаточностью либо дисбалансом компонентов системы иммунореактивности [1].

В настоящее время хронический рецидивирующий герпетический стоматит рассматривается в ряде случаев как инфекционная (приобретенная) болезнь иммунной системы, при которой длительная персистенция вируса сопровождается продуктивной инфекцией ВПГ практически всех видов клеток иммунной системы, что проявляется их функциональной недостаточностью и способствует формированию иммунодефицита.

Продукция и секреция провоспалительных цитокинов (интерферонов — ИФН- α/β , интерлейкинов — ИЛ-1, 6, 8, фактора некроза опухоли — ФНО- α) относятся к самым ранним событиям при ВПГ-инфекции [26] и оказывают влияние на последующий специфический иммунный ответ. Рецидивирующие повреждения на коже и слизистых оболочках, вызываемые ВПГ, инфильтрованы макрофагами и CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитами, которые секретируют цитокины [27].

Цитокины, особенно ФНО- α и, возможно, ИЛ-6, могут играть роль в устранении вируса, а также в поддержании гомеостаза нервной системы посредством репарации и защиты нейронов от повреждений. Устранение признаков заболевания на фоне использования антицитокиновых антител (ИЛ-1 и ФНО- α) указывает на важное значение этих цитокинов в патогенезе рецидивирующего течения заболевания [28].

ФНО- α играет ведущую роль в противовирусном иммунитете. Получено достаточно доказательств усиления интерфероном действия ФНО- α [29]. Одним из возможных механизмов кооперативного действия ФНО- α и ИФН- γ является способность последнего регулировать экспрессию рецепторов ФНО- α . ФНО- α участвует в активации Т-лимфоцитов, видоспецифично усиливает пролиферацию реактивированных лектинами и антигенами Т-лимфоцитов, увеличивая экспрессию рецептора ИЛ-2. Кроме того, ФНО- α является одним из наиболее эффективных факторов, действие которого распространяется и на активацию апоптоза, что особенно значимо при вирусных инфекциях [30].

В интерфероновом и цитокиновом статусе при рецидивирующей герпетической инфекции регистрируют снижение продукции стимулированного ИФН- γ , что свидетельствует об истощении механизмов противовирусной защиты, и тенденцию к гиперпродукции ИЛ-4, свидетельствующую о наличии воспалительного про-

цесса [31]. Гиперпродукция стимулированного ИФН- γ при атипичной герпетической инфекции может быть следствием незначительной, но постоянной антигенной стимуляции [32].

Частота рецидивов заболевания связана со степенью снижения синтеза лимфоцитами ИФН- γ и цитотоксичности НК-клеток [33]. Продолжительность же острой фазы воспаления имеет прямую зависимость от выработки ИФН- α . Выявлена прямая корреляция между глубиной нарушений системы ИФН и цитотоксичности НК-клеток и тяжестью течения заболевания, в первую очередь частотой рецидива. Показано, что у пациентов с редкими рецидивами (1–2 раза в год) и у части больных с умеренной частотой обострений (до 3–4 раз в год) нарушения иммунитета носят транзиторный характер. Глубокие изменения иммунной системы, соответствующие вторичному иммунодефицитному состоянию, наблюдаются при частых манифестациях ВПГ (6 и более раз в год) [34].

У больных ВПГ-инфекцией наряду с адекватным ответом на активацию ВПГ по клеточному типу встречается парадоксальный тип, когда в ответ на обострение инфекции активируется гуморальное звено [33, 34].

Механизм действия антител на инфицированные клетки связан с подавлением выхода вируса в окружающую среду, что, в свою очередь, ограничивает распространение вируса, но не освобождает от него организм человека [34, 35]. Несмотря на значительное содержание специфических антител в крови и в слюне, реактивация ВПГ вновь приводит к рецидиву заболевания. Гуморальные иммунные механизмы связывают внеклеточные вирусные частицы, соединяясь с вирусом, блокируют его рецепторы, изменяют физико-химические свойства поверхностных структур вириона. В результате вирус утрачивает способность адсорбироваться на чувствительной клетке и проникать в нее. Кроме того, происходит агрегация вирионов и их опсонизация, которые способствуют и ускоряют фагоцитоз, стимулируют выработку лимфоцитами интерферона [35]. Многие исследователи связывают защитное действие антител с активацией комплементопосредованного лизиса и антителозависимой клеточной цитотоксичности в отношении инфицированных клеток. Высокое содержание вирусспецифических антител не может привести к инактивации вирусной инфекции [36]. Возможно, уровень и быстрота специфического гуморального ответа являются факторами, определяющими распространенность вируса [37].

Обострения всегда протекают на фоне активации гуморального иммунитета. Уровень его показателей напрямую зависит от частоты рецидивов заболевания. Некоторые исследователи считают, что гуморальный иммунитет играет важную роль в купировании рецидива инфекции, но не предотвращает его [38]. Наряду с этим существует оригинальная точка зрения, объясняющая роль иммуноглобулинов в патогенезе [39]. Она основана на том, что результатом каждой манифестации заболевания является резкое нарастание титров антител. Несмотря на то, что иммуноглобулины в сыноворотке имеют высокие показатели и вне активации

вирусного процесса, при рецидивах антитела не только не предохраняют от обострения, но и играют парадоксальную роль, участвуя в формировании патологических иммунных комплексов или развитии аллергических реакций.

Иногда антитела не обеспечивают защитный эффект, а, напротив, стимулируют инфекцию, обращая свое действие против клетки. Молекула иммуноглобулина G в составе НК-клеток может неспецифически связываться с клетками через рецепторы для Fc-фрагмента и обеспечивать тесный контакт между клеточной поверхностью и вирусной оболочкой, облегчая тем самым проникновение вируса в клетку [40].

Следовательно, у больных хроническим рецидивирующим герпетическим стоматитом имеет место комбинированный вторичный иммунодефицит с нарушением T- и B-звеньев иммунитета, угнетением функциональной активности НК-клеток и клеток моноцитарно-макрофагального ряда, а также нарушением иммунорегуляторных изменений в иммунной системе. Поэтому при хроническом герпетическом стоматите иммунный ответ оказывается либо количественно и качественно незавершенным, либо недостаточно специфичным. В любом случае ВПГ получает возможность для выживания, мутации и, в конечном счете, латенции [41].

Литература

1. Молочков В.А. Генитальный герпес: клиника, диагностика, лечение и профилактика. М; 2005; 120 с.
2. Наби-Заде К.Т. Комплексная противовирусная и иммунозаместительная терапия сочетанной герпетической инфекции. Автореф. ... канд. мед. наук. М; 2003.
3. Учайкин В.Ф., Шамшаева В.Ф. Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее. М: ГЭОТАР-МЕД; 2001.
4. Kirchner J.T. Sexually transmitted diseases in women. *Chlamydia trachomatis and herpes simplex infections*. Postgrad Med 2000 Jan; 107 (1): 55–58, 61–65.
5. Редькин Ю.В., Одокиенко А.Ю. Герпетическая инфекция типа II у женщин: клинические и иммунологические особенности. *Гинекология* 2004; 6(6): 1–6.
6. Каримова И.М. Герпесвирусная инфекция. Диагностика, клиника, лечение. М: Медицинское информационное агентство; 2004; 120 с.
7. Боровский Е.В., Машкиллейсон А.Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. М; 1984: 116–118.
8. Malkin J.E., Stanberry L. Recommendations from the IHMF Management strategies Workshop. Cambridge; 2004.
9. Vald A., Zeh J., Selke S., Warren T., Ryncarz A.J., Ashley R., Krieger J.N., Corey L. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med* 2000 Mar; 342: 844–850.
10. Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Вирусная персистенция: иммунологические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза. *Бюллетень сибирской медицины* 2003; 4: 113–120.
11. Mikloska Z., Rickholdt M., Ghadiminejad I., Dunckley H., Denis M., Cunningham A.L. Monophosphoryl lipid A and QS21 increase CDS T lymphocyte cytotoxicity to herpes simplex virus-2 infected cell proteins 4 and 27 through IFN-gamma and IL-12 production. *J Immunol* 2000; 164(10): 5167–5176.
12. Kawa K. EBV-associated diseases in humans. *Int J Hematology* 2000; 71: 108–117.
13. Miller R.L., Tomai M.A., Harrison C.J., Bernstein D.I. Immunomodulation as a treatment strategy for genital herpes: review of the evidence. *International immunopharmacology* 2002; 2(4): 443–451.

14. Терещенко А.В., Соловьев А.М., Задонченко Е.В. Герпетический стоматит: этиология, клиника, лечение. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2007; 2: 10–13.
15. Щегловитова О.Н., Паршина О.В., Гусева Т.С., Максаяна Е.В., Ершов Ф.И. Вопросы вирусологии 2001; 6: 36–38.
16. Некрасов А.В., Пучкова А.С., Иванова А.С. Химические аспекты создания полиоксидония. *Иммунология* 2000; 5: 19–23.
17. Толкачева Н.И. Особенности взаимосвязи факторов местного иммунитета (лизоцим, иммуноглобулины) в системе пищеварения у детей. Дис. ... канд. биол. наук. М; 1987.
18. Nikkels A.F., Pierard G.E. Approche factuelle du traitement de l'herpes genital. Factual approach to the treatment of genital herpes. *Rev Med Liege* 2000 May; 55(5): 430–437.
19. Pithon M.M., Andrede A.C. Primary herpetic gingivostomatitis in an adult patient using an orthodontic Appliance. *Int J Odontostomat* 2010; 4(2): 157–160.
20. Van Benthem B.H., Spaargaren J., Van Den-Hoek J.A., Merks J., Coutinho R.A., Prins M. Prevalence and risk factors of HSV-1 and HSV-2 antibodies in European HIV infected women. *Sex Transm Infect* 2001 Apr; 77(2): 20–24.
21. Slomka M.J. Client diagnostic techniques in genital herpes: their role in controlling the epidemic. *Clin Lab* 2000; 46(11–12): 591–607.
22. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. СПб: СпецЛит; 2006; 303 с.
23. Cusini M., Ghislanzoni M. The importance of diagnosing genital herpes. *J Antimicrob-chemother* 2001 Feb; 47: 9–16.
24. Кузовкова Т.В. Клинико-иммунологическая характеристика больных генитальным герпесом (клинической и субклинической формами), вопросы терапии, профилактики рецидивов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2000.
25. Халдина М.В. Герпес-ассоциированная многоформная эритема. Клиника. Иммунология. Диагностика. Терапия. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2004.
26. Paludan S.R., Malmgaard L., Ellermann-Eriksen S., Boscty L., Mogensen S.C. Interferon (IFN)-gamma and Herpes simplex virus/tumor necrosis factor-alpha synergistically induce nitric oxide synthase 2 in macrophages through cooperative action of nuclear factor-kappa B and IFN regulator factor-1. *Eur Cytokine Netw* 2000; 12(2): 297–308.
27. Мезенцева М.В., Наровлянский А.Н., Оспельникова Т.П., Ершов Ф.И. Продукция цитокинов клетками крови при герпесе, гепатите С и других формах патологии. *Вопросы вирусологии* 2002; 1: 44–47.
28. Paludan S.R., Ellermann-Eriksen S., Malmgaard L., Mogensen S.C. Herpes simplex virus type 2 infection of macrophages impairs IL-4-mediated inhibition of NO production through TNF-alpha-induced activation of NF-kappaB. *Arch Virol* 2000; 145(3): 575–591.
29. Снимщикова И.А., Юдина С.М., Медведев А.И. Эффективность ультразвуковой кавитации в сочетании с локальной иммунорекоррекцией при гнойно-воспалительных заболеваниях. *Медицинская иммунология* 2003; 3(3–4).
30. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Жукова О.Б. Молекулярные основы дисрегуляции программированной гибели лимфоцитов при хронической вирусной инфекции. *Бюллетень сибирской медицины* 2006; 2: 23–30.
31. Morrison L.A., Zhu L., Thebeau L.G. Vaccine-induced serum immunoglobulin contributes to protection from herpes simplex virus type 2 genital infection in the presence of immune T cells. *J Virol* 2001; 75(3): 1195–1204.
32. Тареева Т.Г., Малиновская В.В., Шугинин И.О. и др. Система иммунорекоррекции при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях у беременных. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2004; 4(5): 82.
33. Gallais J., Boisnault P., Morel F., Clerc P., Letrillard L., Hebbrecht G. Herpes labialis et genital en medicine generale. *Herpes labialis and genitalis in general medicine. Ann Dermatol Venereol* 2000 Jun–Jul; 127; 6–7: 596–602.
34. Халдин А.А. Иммунологическое обоснование дифференцированных подходов к терапии простого герпеса. Дис. ... докт. мед. наук. М; 2001.
35. Шаков И.М. Состояние иммунитета при рецидивирующем генитальном герпесе. *Вестник последипломного медицинского образования. Спец. вып. «Психотерапия на рубеже тысячелетий: опыт прошлого — взгляд в будущее»* 2000; 2: 20–21.
36. Riffault S., Carrat C., Milon G., Charley B., Colle J.H. Transient IFN-gamma synthesis in the lymph node draining a dermal site loaded with UV-irradiated herpes simplex virus type 1: an NFC- and CD3-dependent process regulated by IL-12 but not by IFN-alpha/beta. *J Gen Virol* 2000; 81; 10: 2365–2373.
37. Slomka M.J. Client diagnostic techniques in genital herpes: their role in controlling the epidemic. *Clin Lab* 2000; 46; 11–12: 591–607.
38. Rahman M., Alam A., Nessa K., Hossain A., Nahar S., Datta D., Alam-Khan S., Amin-Mian R., Albert M.J. Etiology sexually transmitted infections among street-based female sex workers in Dhaka, Bangladesh. *J Clin Microbiol* 2000 Mar; 38(3): 1244–1246.
39. Mayer L. Mucosal immunity and gastrointestinal antigen processing. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr* 2000; 30: 4–12.
40. McKenna D.B., Neill W.A., Norval M. Herpes simplex virus-specific immune responses in subject with frequent and infrequent orofacial recrudescences. *Br J Dermatol* 2001 Mar; 144(3): 459–464.
41. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес (дерматологические аспекты). М: МЕДпресс-информ; 2002; 160 с.

References

1. Molochkov V.A. *Genital'nyy herpes: klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika* [Herpes genitalis: clinical picture, diagnosis, treatment and prevention]. Moscow; 2005; 120 p.
2. Nabi-Zade K.T. *Kompleksnaya protivovirusnaya i immunozamestitel'naya terapiya sochetannoy gerpeticheskoy infektsii*. Avtoref. ... kand. med. nauk [Complex anti-viral and immunosupportive therapy of combined herpetic infection. Abstract of Dissertation for the degree of Candidate of Medical Science]. Moscow; 2003.
3. Uchaykin V.F., Shamshaeva V.F. *Vaktsinoprofilaktika. Nastoyashchee i budushchee* [Vaccine prophylaxis. Present and future]. Moscow: GEOTAR-MED; 2001.
4. Kirchner J.T. Sexually transmitted diseases in women. Chlamydia trachomatis and herpes simplex infections. *Postgrad Med* 2000 Jan; 107(1): 55–58, 61–65.
5. Red'kin Yu.V., Odokienko A.Yu. *Ginekologiya — Gynecology* 2004; 6(6): 1–6.
6. Karimova I.M. *Herpesvirusnaya infektsiya. Diagnostika, klinika, lechenie* [Herpesvirus infection. Diagnostics, clinical picture, treatment]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2004; 120 p.
7. Borovskiy E.V., Mashkilevson A.L. *Zabolevaniya slizistoy obolochki polosti rta i gub* [Disease of oral and labial mucosa]. Moscow; 1984: 116–118.
8. Malkin J.E., Stanberry L. *Recommendations from the IHMF Management strategies Workshop*. Cambridge; 2004.
9. Vald A., Zeh J., Selke S., Warren T., Ryncarz A.J., Ashley R., Krieger J.N., Corey L. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med* 2000 Mar; 342: 844–850.
10. Zhukova O.B., Ryazantseva N.V., Novitskiy V.V. *Byulleten' sibirskoy meditsiny — Bulletin of Siberian medicine* 2003; 4: 113–120.
11. Mikloska Z., Rickholdt M., Ghadimejad I., Dunckley H., Denis M., Cunningham A.L. Monophosphoryl lipid A and QS21 increase CDS T lymphocyte cytotoxicity to herpes simplex virus-2 infected cell proteins 4 and 27 through IFN-gamma and IL-12 production. *J Immunol* 2000; 164(10): 5167–5176.
12. Kawa K. EBV-associated diseases in humans. *Int J Hematologia* 2000; 71: 108–117.
13. Miller R.L., Tomai M.A., Harrison C.J., Bernstein D.I. Immunomodulation as a treatment strategy for genital herpes: review of the evidence. *International immunopharmacology* 2002; 2(4): 443–451.
14. Tereshchenko A.V., Solov'ev A.M., Zadionchenko E.V. *Ross Z Koznyh Vener Bolezny — Russian Journal of Skin and Venereal Diseases* 2007; 2: 10–13.
15. Shcheglovitova O.N., Parshina O.V., Guseva T.S., Maksyanina E.V., Ershov F.I. *Voprosy virusologii — Virology Issues* 2001; 6: 36–38.

16. Nekrasov A.V., Puchkova A.S., Ivanova A.S. Khimicheskie aspekty sozdaniya polioksidoniya. *Immunologiya — Immunology* 2000; 5: 19–23.
17. Tolkacheva N.I. *Osobennosti vzaimosvyazi faktorov mestnogo immuniteta (lizotsim, immunoglobuliny) v sisteme pishchevareniya u detey*. Dis. ... kand. biol. nauk [The characteristics of relationship of local immunity factors (lysozyme, immunoglobulins) in digestive system in children. Abstract of Dissertation for the degree of Candidate of Biological Science]. Moscow; 1987.
18. Nikkels A.F., Pierard G.E. Approche factuelle du traitement de l'herpes genital. Factual approach to the treatment of genital herpes. *Rev Med Liege* 2000 May; 55(5): 430–437.
19. Pithon M.M., Andrede A.C. Primary herpetic gingivostomatitis in an adult patient using an orthodontic Appliance. *Int J Odontostomat* 2010; 4(2): 157–160.
20. Van Benthem B.H., Spaargaren J., Van Den-Hoek J.A., Merks J., Coutinho R.A., Prins M. Prevalence and risk factors of HSV-1 and HSV-2 antibodies in European HIV infected women. *Sex Transm Infect* 2001 Apr; 77(2): 20–24.
21. Slomka M.J. Client diagnostic techniques in genital herpes: their role in controlling the epidemic. *Clin Lab* 2000; 46(11–12): 591–607.
22. Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. *Gerpessvirusnye infektsii cheloveka: rukovodstvo dlya vrachey* [Herpesvirus human infections: doctor's manual] Saint-Petersburg: SpetsLit; 2006; 303 p.
23. Cusini M., Ghislanzoni M. The importance of diagnosing genital herpes. *J Antimicrob-chemother* 2001 Feb; 47: 9–16.
24. Kuzovkova T.V. *Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika bol'nykh genital'nym herpesom (klinicheskoy i subklinicheskoy formami), voprosy terapii, profilaktiki retsidivov*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Clinicoimmunological characteristics of patients with genital herpes (clinical and subclinical forms), therapy problems, recurrences prophylaxis. Abstract of Dissertation for the degree of Candidate of Medical Science]. Yekaterinburg; 2000.
25. Khaldina M.V. *Gerpess-assotsirovannaya mnogofornnaya eritema. Klinika. Immunologiya. Diagnostika. Terapiya*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Herpes-associated multiform erythema. Clinical picture. Immunology. Diagnostics. Therapy. Abstract of Dissertation for the degree of Candidate of Medical Science]. Moscow; 2004.
26. Paludan S.R., Malmgaard L., Ellermann-Eriksen S., Boscty L., Mogensen S.C. Interferon (IFN)-gamma and Herpes simplex virus/tumor necrosis factor-alpha synergistically induce nitric oxide synthase 2 in macrophages through cooperative action of nuclear factor-kappa B and IFN regulator factor-1. *Eur Cytokine Netw* 2000; 12(2): 297–308.
27. Mezentseva M.V., Narovlyanskiy A.N., Ospel'nikova T.P., Ershov F.I. *Voprosy virusologii — Virology Issues* 2002; 1: 44–47.
28. Paludan S.R., Ellermann-Eriksen S., Malmgaard L., Mogensen S.C. Herpes simplex virus type 2 infection of macrophages impairs IL-4-mediated inhibition of NO production through TNF-alpha-induced activation of NF-kappaB. *Arch Virol* 2000; 145(3): 575–591.
29. Snimshchikova I.A., Yudina S.M., Medvedev A.I. *Meditsinskaya immunologiya — Medical Immunology* 2003; 3(3–4).
30. Novitskiy V.V., Ryazantseva N.V., Zhukova O.B. *Byulleten' sibirskoy meditsiny — Bulletin of Siberian medicine* 2006; 2: 23–30.
31. Morrison L.A., Zhu L., Thebeau L.G. Vaccine-induced serum immunoglobulin contributes to protection from herpes simplex virus type 2 genital infection in the presence of immune T cells. *J Virol* 2001; 75(3): 1195–1204.
32. Tareeva T.G., Malinovskaya V.V., Shuginin I.O. et al. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa — Russian Reporter of Obstetrician-Gynecologist* 2004; 4(5): 82.
33. Gallais J., Boissault P., Morel F., Clerc P., Letrillard L., Hebbrecht G. Herpes labialis et genital en medicine generale. Herpes labialis and genitalis in general medicine. *Ann Dermatol Venerol* 2000 Jun–Jul; 127; 6–7: 596–602.
34. Khaldin A.A. *Immunologicheskoe obosnovanie differentsirovannykh podkhodov k terapii prostogo gerpessa*. Dis. ... dokt. med. nauk [Immunological ground of differentiated approaches to herpes simplex therapy. Abstract of Dissertation for the degree of Candidate of Medical Science]. Moscow; 2001.
35. Shakov I.M. *Vestnik posleddiplomnogo meditsinskogo obrazovaniya — Medical postgraduate education reporter*. Spets. vyp. Psikhoterapiya na rubezhe tysyacheletiy: opyt proshlogo — vzglyad v budushchee — Special issue. Psychotherapy at the turn of millennium: past experience and looking into the future 2000; 2: 20–21.
36. Riffault S., Carrat C., Milon G., Charley B., Colle J.H. Transient IFN-gamma synthesis in the lymph node draining a dermal site loaded with UV-irradiated herpes simplex virus type 1: an NF- κ B- and CD3-dependent process regulated by IL-12 but not by IFN-alpha/beta. *J Gen Virol* 2000; 81; 10: 2365–2373.
37. Slomka M.J. Client diagnostic techniques in genital herpes: their role in controlling the epidemic. *Clin Lab* 2000; 46; 11–12: 591–607.
38. Rahman M., Alam A., Nessa K., Hossain A., Nahar S., Datta D., Alam-Khan S., Amin-Mian R., Albert M.J. Etiology sexually transmitted infections among street-based female sex workers in Dhaka, Bangladesh. *J Clin Microbiol* 2000 Mar; 38(3): 1244–1246.
39. Mayer L. Mucosal immunity and gastrointestinal antigen processing. *J Pediatr Gastro-entrol Nutr* 2000; 30: 4–12.
40. McKenna D.B., Neill W.A., Norval M. Herpes simplex virus-specific immune responses in subject with frequent and infrequent orofacial recurrences. *Br J Dermatol* 2001 Mar; 144(3): 459–464.
41. Samgin M.A., Khaldin A.A. *Prostoy herpes (dermatologicheskie aspekty)* [Herpes simplex (dermatological aspects)]. Moscow: MEDpress-inform; 2002; 160 p.