

¹А. М. Гришакова, ¹В. М. Почтар, ²Т. В. Чабан

СТАН І ДИНАМІКА КЛІТИННОЇ І ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМ ГЕРПЕТИЧНИМ СТОМАТИТОМ

¹Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
Національної академії медичних наук України»,
²Одеський національний медичний університет

Summary. Grishakova A. N., Pochtar V. N., Chaban T. V. **STATE AND DYNAMICS OF CELLULAR AND HUMORAL LINKS OF IMMUNITY IN ACUTE HERPETIC STOMATITIS CHILDREN.** Objective: to find out pattern of lymphocyte subpopulations peculiarities in acute herpetic stomatitis (AHS) children. There was decrease of general T-lymphocytes (CD3+), lowering of T-helpers (CD4+), increase of T-suppressors (CD8+) revealed. This resulted in shunting of immunoregulatory index, i.e. CD4+/CD8+, mainly because of CD4+ quality decrease. Besides, the decrease of NK-cells (CD16+ and CD56+ lymphocytes) was established. Increase of CD20+ content resulted in decrease T/B –lymphocytes ratio. So, in children over 3 y.o. AHS develops at the background of immune insufficiency which is especially promoted at severe course of disease.

Key words: herpetic stomatitis, immune system, children

Реферат. Гришакова А. Н., Почтарь В. Н., Чабан Т. В. **СОСТОЯНИЕ И ДИНАМИКА КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ГЕРПЕТИЧНИМ СТОМАТИТОМ.** У детей с острым герпетическим стоматитом (ОГС) выявлены определенные нарушения субпопуляционного состава лимфоцитов, которые характеризовались уменьшением общего количества Т-лимфоцитов (CD3+), снижением содержания Т-хелперов (CD4+), повышением количества Т-супрессоров (CD8+). Вследствие этого происходил и сдвиг иммунорегуляторного индекса (CD4 / CD8), преимущественно за счет снижения количества CD4+. Также установлено уменьшение количества НК-клеток (CD16+ и CD56+-лимфоциты). Повышение содержания CD20+ приводило к снижению показателя соотношения Т/В-лимфоцитов. То есть, у детей до 3-х лет ОГС развивается на фоне иммунологической недостаточности, что особенно выражено при тяжелом течении болезни.

Ключевые слова: герпетический стоматит, иммунная система, дети.

Реферат. Гришакова А. М., Почтар В. М., Чабан Т. В. **СТАН І ДИНАМІКА КЛІТИННОЇ І ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМ ГЕРПЕТИЧНИМ СТОМАТИТОМ.** У дітей з гострим герметичним стоматитом (ГГС) виявлені певні порушення субпопуляційного складу лімфоцитів, які характеризувалися зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), зниженням вмісту Т-хелперів (CD4+), підвищенням кількості Т-супресорів (CD8+). Внаслідок цього відбувався й зсув імунорегуляторного індексу (CD4 / CD8), переважно за рахунок зниження кількості CD4+. Також встановлено зменшення кількості НК-клітин (CD16+ та CD56+-лімфоцити). Підвищення вмісту CD20+ призводило до зниження показника співвідношення Т / В-лімфоцитів. Тобто, у дітей до 3-х років ГГС розвивається на фоні імунологічної недостатності, що особливо виражено при тяжкому перебігу хвороби.

Ключові слова: герпетичний стоматит, імунна система, діти.

Герпетична інфекція сьогодні є не лише медичною, але й соціальною проблемою. Понад 80 % всіх захворювань слизової оболонки порожнини рота складають гострі і рецидивуючі форми герпетичної інфекції. До того ж, у кожної 7-10 дитини гострий процес часто переходить у хронічну форму, яка супроводжується періодичними рецидивами [1, 2, 5].

Віруси простого герпесу 1/2 типу (HSV) являються внутрішньоклітинними паразитами, які протягом багатьох років здатні персистувати в клітинах гангліїв центральної або периферичної нервової системи. Така персистенція вірусів пов'язується з їх здатністю «уникати» імунної реакції організму людини. Однак, тривале безсимптомне персистування змінюється маніфестацією інфекції в умовах ослаблення імунітету. В умовах низького імунологічного контролю не тільки стає неможливим процес елімінації вірусу з організму хворого, але й створюються сприятливі умови для його розповсюдження [6, 8, 9].

Ефективність і тип імунного реагування на різні інфекційні агенти визначається активністю клітинної і гуморальної ланок імунітету, які регулюються через продукцію імунокомпетентними клітинами, зокрема, Т-хелперами (Th) 1 і 2 типів регуляторних цитокінів. При цьому адекватна імунна відповідь забезпечує елімінацію патогену, зокрема, вірусу простого герпесу, а недостатня інтенсивність імунного запалення сприяє персистенції вірусної інфекції. Ключова роль в імунній відповіді належить Th клітинам, що несуть маркери CD4, які стимулюють продукцію антитіл В-лімфоцитами і активують CD8-клітини, специфічні для вірусінфікованих клітин [3, 4].

Проліферація CD4-лімфоцитів супроводжується продукцією цитокінів, які беруть участь у формуванні антигенспецифічної клітинної (Th1) і гуморальної (Th2) імунної відповіді. CD8-цитотоксичні Т-лімфоцити грають важливу роль у патогенезі вірусних інфекцій. Функцією цих клітин являється розпізнавання антигенів на клітинній поверхні у комплексі з молекулами головного комплексу гістосумісності I класу. CD8-лімфоцити здатні справляти ушкоджуючий вплив на різні клітини організму людини [4, 7, 8].

Питанням патогенезу гострої HSV-інфекції присвячена значна кількість різноманітних робіт сучасних вітчизняних і зарубіжних дослідників, що свідчить про певні труднощі, які торкаються механізмів розвитку і прогресування захворювання. До того ж недостатньо уваги в сучасній літературі приділяється особливостям реагування клітинної і гуморальної ланок імунітету при герпетичних ураженнях слизової оболонки порожнини рота у дітей.

Мета роботи. Вивчити показники клітинної і гуморальної ланок імунітету у дітей з гострим герпетичним стоматитом (ГГС).

Матеріал і методи дослідження. Під час виконання роботи обстежено 88 дітей з ГГС віком до 3-х років (41 хлопчик і 47 дівчаток, що мешкають у м. Одеса та області), які проходили лікування в КУ «Інститут стоматології НАМН України». Діагноз ГГС встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічних проявів хвороби, підтверджували знайденням у слині вірусу простого герпесу (HSV) 1/2 типу.

Тяжкість перебігу ГГС визначали за виразністю ознак токсикозу і характеру уражень слизової оболонки порожнини рота. Обстежені діти з ГГС розділені на 3 групи. I групу склали 13 дітей, у яких відзначали легкий перебіг ГГС. У таких дітей ознаки інтоксикації були виражені слабо. На фоні гіперемії слизової оболонки порожнини рота спостерігали одиничні або згруповані болісні елементи висипу у вигляді везикул, кількість яких не перевищувала 5. Повторного висипу не було.

До II групи ввійшли 35 дітей з середньотяжким перебігом ГГС, у яких відзначали чітко виражений токсикоз і ураження слизової оболонки порожнини рота протягом всього періоду хвороби. У всіх дітей пальпували збільшені, болісні підщелепні лімфовузли. Температура тіла підвищувалася до $(37,81 \pm 0,23)^\circ\text{C}$, діти скаржилися на головний біль, нудоту, загальну слабкість. При об'єктивному огляді звертала на себе увагу блідість шкірних покривів, гіперемія і набряклість слизової оболонки порожнини рота, елементи висипу (кількістю до 20) розташовувалися не лише в порожнині рота, але й на шкірі навколоротової області, вії, кон'юнктиві очей, у 21 (60,0 %) дитини спостерігали кровоточивість ясен, посилену саливацію. Після первинного висипу температура тіла у дітей знижувалася, але поява нових елементів знов супроводжувалася її підвищенням.

Тяжкий перебіг ГГС встановлений у 40 дітей, які склали III групу спостереження. У періоді розпаду температура тіла досягала $(39,36 \pm 0,62)^\circ\text{C}$. Слизова оболонка рота була

гіперемована, набрякла, спостерігали множинні герпетичні везикули на слизовій оболонці рота, губ, язика, у 27 (67,5 %) дітей - на щоках, у 22 (55,0 %) дітей – на яснах. Також елементи висипу спостерігали на шкірі носо-губного трикутника, вušних раковин, пальців рук, вий, на кон'юнктиві очей. При зливанні везикул виникали крупні елементи, після відкриття яких формувалися крупні ерозії. Відзначали різкий гнильний запах із рота, надлишкову саливацію із домішкою крові.

Імунологічні дослідження проводили при первинному обстеженні до початку проведення терапії.

Для оцінки отриманих результатів також обстежені 30 дітей віком до 3-х років, у яких протягом трьох місяців інфекційні захворювання не спостерігали.

Кількісне визначення субпопуляцій лімфоцитів здійснювали за допомогою метода проточної лазерної цитометрії з використанням моноклональних антитіл з подвійною меткою. Дослідження здійснювали на проточному лазерному цитофлюорометрі FACS Calibrium™ System (виробник Becton Dickinson), користуючись інструкцією та тест-системами виробника.

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали на PC ASUS A7V8X-X/LAN за допомогою Microsoft Office 2010, Stat Plus 2009. Бази даних формувалися в таблицях Microsoft Excel. Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). За допомогою критерію Ст'юдента-Фішера (t) оцінювали вірогідність різниці середніх величин у групах порівняння (p)

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті проведених досліджень встановлено, що у дітей з ГГС мають місце певні імунологічні зсуви, вираженість яких залежить від тяжкості перебігу хвороби. Отримані результати наведені в таблиці.

Як видно з представлених даних, у дітей з середньотяжким і тяжким перебігом ГГС спостерігали лейкопенію різного ступеня вираженості. Так, при обстеженні дітей, у яких діагностований середньотяжкий перебіг ГГС загальна кількість лейкоцитів була в 1,3 рази, а при тяжкому перебігу – в 1,5 рази менше результатів, встановлених у здорових дітей (p<0,05).

Таблиця

Кількість лейкоцитів і субпопуляційний склад лімфоцитів у дітей з гострим герпетичним стоматитом (M±m)

	Діти з ГГС			Здорові діти (n=30)
	Легкий перебіг (n=13)	Середньо-тяжкий перебіг (n=81)	Тяжкий перебіг (n=65)	
Лейкоцити, г/л	7,06 ± 0,12	5,37 ± 0,21*	4,72 ± 0,15*	7,23 ± 0,18
Лімфоцити, %	25,77 ± 2,07	36,58 ± 3,73*	44,63 ± 4,98*	24,58 ± 2,39
абс.	1,82 ± 0,11	1,96 ± 0,13*	2,10 ± 0,13*	1,78 ± 0,09
CD3+, %	59,9 ± 3,7	54,6 ± 2,7*	39,1 ± 2,6*	63,2 ± 2,3
абс.	1,09 ± 0,08	1,07 ± 0,08	0,82 ± 0,05*	1,12 ± 0,06
CD4+, %	40,1 ± 2,9	34,7 ± 2,4*	27,1 ± 1,3*	42,1 ± 3,8
абс.	0,73 ± 0,06	0,68 ± 0,06	0,57 ± 0,02*	0,75 ± 0,04
CD8+, %	27,3 ± 1,7*	28,2 ± 1,2*	30,1 ± 1,6*	23,1 ± 1,4
абс.	0,50 ± 0,02*	0,55 ± 0,03*	0,63 ± 0,03*	0,41 ± 0,02
CD4 / CD8	1,47 ± 0,01*	1,23 ± 0,01*	0,92 ± 0,02*	1,82 ± 0,03
CD16+, %	14,3 ± 1,2*	10,2 ± 0,8*	8,6 ± 0,4*	17,7 ± 1,3
абс.	0,26 ± 0,01*	0,20 ± 0,02*	0,18 ± 0,01*	0,32 ± 0,01
CD56+, %	10,2 ± 0,9	8,6 ± 0,5	7,3 ± 0,6*	10,4 ± 1,2
абс.	0,18 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,15 ± 0,01*	0,18 ± 0,01
CD20+, %	19,4 ± 1,1	20,2 ± 1,3*	22,9 ± 1,2*	17,3 ± 1,2
абс.	0,35 ± 0,02	0,39 ± 0,03*	0,48 ± 0,02*	0,31 ± 0,04
T-/B-лімфоцити	3,08 ± 0,03*	2,73 ± 0,08*	1,70 ± 0,04*	3,67 ± 0,05

Примітка: * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових осіб (p<0,05).

Такі порушення перебігали разом із зміною кількості лімфоцитів. Однак, поглиблення лейкопенії супроводжувалося збільшенням кількості лімфоцитів. Так, найбільша кількість лімфоцитів, як абсолютна, так й відносна, відзначена при тяжкому перебігу ГГС. Отримані значення в 1,2 і 1,8 разів перевищували відповідні фізіологічні показники ($p < 0,05$). У дітей з легкою формою ГГС кількість лімфоцитів знаходилась у межах норми.

CD3⁺-лімфоцити першими з усіх імунокомпетентних клітин реагують на виникнення запального процесу, ще до появи клінічних симптомів. Основна функція цих клітин полягає у розпізнаванні та знищенні клітин, інфікованих вірусом.

Слід відзначити, що у дітей з ГГС мало місце змінення кількості CD3⁺-лімфоцитів. При легкому перебігу ГГС і абсолютний, і відсотковий показник істотно не змінювалися, при середньотяжкій формі ГГС відсоток CD3⁺ був нижче показника здорових дітей в 1,2 рази ($p < 0,05$). Але, найвиразніших змін CD3⁺-клітини зазнавали в групі дітей з тяжким перебігом ГГС ($39,1 \pm 2,6$ % і $0,82 \pm 0,05$ г/л). Такі результати були, відповідно, в 1,6 і 1,4 рази менше фізіологічних показників ($p < 0,05$).

Силу імунної відповіді організму на чужорідний антиген регулюють CD4⁺-лімфоцити. Також ці клітини контролюють сталість внутрішнього середовища організму (антигенний гомеостаз) та обумовлюють підвищену виробітку антитіл. При аналізі отриманих даних (див. табл.) у дітей з ГГС відзначали тенденцію до зниження рівня CD4⁺-лімфоцитів. Слід відзначити, що достовірна різниця при обчислюванні відсоткового та абсолютного значення цього показника зафіксована лише у дітей з тяжким перебігом ГГС порівняно із ($p < 0,05$). В групі дітей з легким перебігом ГГС вміст Т-хелперів не відрізнявся від результатів здорових дітей. При середньотяжкому перебігу ГГС рівень CD4⁺-клітин був у відсотковому значенні в 1,2 разу ($p < 0,05$), а в абсолютному – лише в 1,1 разу ($p > 0,05$) менше відповідних показників здорових дітей.

Т-супресори гальмують виробітку антитіл різних класів внаслідок розвитку гіперчутливості уповільненого типу. Адекватна імунна відповідь на втручання в організм чужорідного антигену супроводжується максимальною активацією Ts-лімфоцитів через 3-4 тижні.

На відміну від CD3⁺ і CD4⁺-лімфоцитів, рівень CD8⁺-клітин зазнавав протилежної тенденції. До того ж, достовірні відмінності від фізіологічних результатів відзначені в усіх групах дітей з ГГС. Якщо при легкому перебігу хвороби вміст CD8⁺-лімфоцитів зростав у 1,2 рази як у відсотковому, так й в абсолютному значенні, то тяжка форма ГГС супроводжувалася підвищенням кількості Т-супресорів в 1,3 рази у відсотковому і в 1,5 рази в абсолютному значенні, порівняно із здоровими дітьми ($p < 0,05$). До того ж, при співставленні показників цих груп спостереження встановлена різниця рівня CD8⁺ в абсолютному перерахунку ($p < 0,05$).

Імунорегуляторний індекс представляє собою співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів ($CD4 / CD8$). Цей показник вказує на інтенсивність імунної відповіді. Переважання впливу CD4⁺-клітин при недостатній активності CD8⁺-клітин сприяє розвитку більш сильної імунної відповіді. Напроти, надлишкова активність CD8⁺-лімфоцитів призводить до швидкого пригнічення та абортивного перебігу імунної відповіді, розвитку імунологічної толерантності.

У дітей з ГГС встановлено дисбаланс основних регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, що супроводжувалося відповідно й зсувом імунорегуляторного індексу $CD4 / CD8$. Як видно з даних, представлених у таблиці, в усіх групах дітей з ГГС мало місце зменшення імунорегуляторного індексу. У дітей з найвищим рівнем CD4⁺ і зменшенням вмістом CD8⁺ (легкий перебіг хвороби), рівень імунорегуляторного індексу набував найбільшого значення ($1,47 \pm 0,01$). Однак, таке значення було нижче фізіологічного показника ($p < 0,05$). Більш вираженими були зміни в групах дітей з середньотяжким і тяжким перебігом ГГС, де відзначали більш низькі значення CD4⁺-лімфоцитів і найвищі показники CD8⁺-лімфоцитів. Результатом таких змін стало зниження імунорегуляторного індексу в 1,5 рази при середньотяжкій і майже в 2 рази при тяжкій формі ГГС порівняно із здоровими обстеженими ($p < 0,05$).

Найхарактернішими маркерами натуральних кілерів (НК-клітин) вважаються CD16⁺ - і CD56⁺-клітини. НК-клітини здатні лізувати клітини, які інфіковані внутрішньоклітинними збудниками та інгібувати розмноження мікроорганізмів. У зв'язку з

чим їх розглядають, як суттєвий компонент неспецифічного захисту і як учасників клітинно-опосередкованої імунної відповіді.

У результаті проведеного дослідження встановлено зменшення рівня і CD16+, і CD56+ у дітей з ГГС. Слід відмітити, що зміни кількості CD16+-лімфоцитів були більш вираженими, ніж CD56+-лімфоцитів. Так, вже при легкому перебігу ГГС вміст CD16+-клітин був вірогідно менше фізіологічних показників і в абсолютному, і у відсотковому перерахунку ($p < 0,05$). Рівень CD56+-клітин у цій групі дітей відповідав показникам здорових дітей. При середньотяжкому перебігу ГГС кількість CD16+-лімфоцитів була менше за нормальні значення в 1,7 разів у відсотковому і 1,6 разів в абсолютному обчислюванні ($p < 0,05$), кількість CD56+-лімфоцитів – в 1,2 і 1,1 рази відповідно. У дітей з тяжким перебігом ГГС встановлена більш суттєва різниця вмісту CD16+ та CD56+ порівняно із здоровими обстеженими. Так, у дітей з ГГС рівень CD16+-лімфоцитів був нижче, ніж у здорових в 2,0 рази у відносному розрахунку та в 1,8 разів – при абсолютному перерахунку. Кількість CD56+-лімфоцитів в цій групі дітей зменшувалася відповідно в 1,4 і 1,2 рази.

CD20+-лімфоцити (В-лімфоцити) являються представниками гуморального імунітету, які відповідають за синтез антитіл. В-лімфоцити розпізнають антигени завдяки специфічним рецепторам імуноглобулінового походження, які у міру дозрівання експресуються на їх мембранах. Такі клітини здатні активно продукувати і секретувати специфічні для даного антигену антитіла-імуноглобуліни. В-лімфоцити несуть частину поверхневих маркерів, спільних з іншими клітинами: рецептори для імуноглобулінів, компонентів комплементу, антигени гістосумісності (МНС I і II класів). Дослідження В-лімфоцитів набуває клінічного значення, закінчення запального процесу в організмі хворого повинно супроводжуватися нормалізацією відносної кількості цих клітин.

Проведені дослідження показали, що у дітей з ГГС відбувається підвищення загальної кількості В-лімфоцитів, ступінь підвищення яких залежав від тяжкості перебігу хвороби. Так, при легкому перебігу ГГС вміст CD20+-лімфоцитів відповідав показникам здорових дітей як при відсотковому, так й при абсолютному розрахунку (див. табл.). Значення, встановлені у дітей з середньотяжким перебігом ГГС перевищували фізіологічні результати в 1,2 рази у відсотковому і абсолютному значенні, а при тяжкому перебігу ГГС – в 1,3 і 1,5 разів відповідно ($p < 0,05$). Тобто, у хворих на ГГС відбувається порушення процесів і активації, і проліферації В-лімфоцитів, яке посилюється у міру прогресування патологічного процесу в печінці.

Слід зазначити, що збільшення загальної кількості CD20+-лімфоцитів відбувалося поряд із зниженням загальної кількості Т-лімфоцитів (див. табл.), що відобразилося на показнику співвідношення Т / В-лімфоцитів. У ході статистичної обробки отримані дані, що свідчать про прогресуюче зниження цього показника у міру зростання тяжкості ГГС. Так, у дітей з легким перебігом ГГС отриманий результат був нижче, ніж у здорових лише в 2,0 рази, у дітей з середньотяжким перебігом ГГС – в 1,3 рази. В групі дітей, у яких діагностований тяжкий перебіг ГГС відзначено найменше значення співвідношення кількості CD3 / CD20-лімфоцитів, яке дорівнювало $1,71 \pm 0,04$ і було в 2,1 рази нижче, ніж у здорових дітей ($p < 0,05$).

Таким чином, у дітей з ГГС виявлені певні порушення субпопуляційного складу лімфоцитів, які характеризувалися зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), зниженням вмісту Т-хелперів (CD4+), підвищенням кількості Т-супресорів (CD8+). Внаслідок цього відбувався й зсув імунорегуляторного індексу (CD4 / CD8), переважно за рахунок зниження кількості CD4+. Також встановлено зменшення кількості NK-клітин (CD16+ та CD56+-лімфоцити). Підвищення вмісту CD20+ призводило до зниження показника співвідношення Т / В-лімфоцитів. Тобто, у дітей до 3-х років ГГС розвивається на фоні імунологічної недостатності, що особливо виражено при тяжкому перебігу хвороби.

Означене вище свідчить про необхідність проведення імюнокорегуючої терапії при даному захворюванні, яка, враховуючи вік хворих, має бути відносно «щадливою» і спрямованою на клітинну ланку імунної відповіді.

Література:

1. Герпес вирусная инфекция / [А.К. Полукчи и др.]; под ред. В.П. Малого. – М. : Эксмо, 2009. – 304 с.

2. Мавров И.И. Герпес-вирусная инфекция: глобальная проблема здравоохранения / И.И. Мавров // Дерматология та венерология. – 2007. - № 1 (35). - С. 3-8.
3. Москалев А.В. Инфекционная иммунология: Учебное пособие / А.В. Москалев, В.Б. Сбойчаков ; под ред. чл.-кор. РАМН проф. Лобзина Ю.В. – СПб.: ООО Фолиант, 2006. – 175 с.
4. Титов Л.П. Противовирусный иммунитет: молекулярно-клеточные механизмы, закономерности развития и иммунопатология / Л.П. Титов, И.А. Карпов // Медицинский журнал. – 2007. - № 1. – С. 4-14.
5. Частота і структура герпетичних уражень слизової оболонки порожнини рота й шкіри у дітей / [К.С. Іщейкін, С.О. Білоконь, Л.Г. Павленко, Н.П. Білоконь] // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2011. - № 4 (43). – С. 81-86.
6. Шпак С.В. Применение препарата «Стоматофит А» в комплексном лечении острого герпетического стоматита у детей 3-4-х лет / С.В. Шпак, В.В. Ковальчук, И.В. Ходорчук // Современная стоматология. – 2012. - № 5. – С. 52-54.
7. Якобисяк М. Імунологія / М Якобисяк; [пер. з польської за ред. проф. В.В. Чоп'як]. – Вінниця: Нова книга, 2004. - 672 с.
8. Ebralidze L. K., Vedunova S. L., Maltseva N. N., et al. Detection of low-avidity IgG-antibodies as a promising approach to the diagnosis of primary herpetic infection // Problems of Virology. – 2004. - № 2. – P. 13-19.
9. Warren T. The Updated herpes: handbook / T. Warren. – Portland: The Portland press, 2010. – 41 p.

References:

1. Herpesviral infection / [A.K. Polykchi, et al.]; ed. VP. Maliy. – Moscow : Exmo, 2009. – 304 p. (Rus.).
2. Mavrov II Herpesviral infection: global problem of health care // Dermatology Verology. – 2007. - № 1 (35). - P. 3-8 (Rus.).
3. Moskalev A.V., et al. Infectious immunology: Manual / ed. Lobzin YuV. – StPetersburg: Foliaant Ltd, 2006. – 175 p. (Rus.)
4. Titov LP. Aanti-viral immunity: molecular-and-cellular mechanisms, laws of development and immunopathology //Med J. – 2007. - № 1. – P. 4-14 (Rus.).
5. Ischeykin KS. Et al. Frequency and structure of mouth mucosa and skin damages in children // Ukr J Dermatol, Venerol, Cosmetol. – 2011. - № 4 (43). – P. 81-86 (Ukr.).
6. Shpak SV., et al. Use of «Stomatophit A» in complex treatment of acute herpetic stomatitis in children of 3-4 y.o. // Modern Stomatology. – 2012. - № 5. – P. 52-54 (Rus.).
7. Yakobisiak M. Immunology; [transl. from Polish, ed. VV Chopiak]. – Vinnitsa: New Book, 2004. - 672 p. (Ukr.)
8. Ebralidze L. K., Vedunova S. L., Maltseva N. N., et al. Detection of low-avidity IgG-antibodies as a promising approach to the diagnosis of primary herpetic infection // Problems of Virology. – 2004. - № 2. – P. 13-19.
9. Warren T. The Updated herpes: handbook / T. Warren. – Portland: The Portland press, 2010. – 41 p.

Работа поступила в редакцию 20.08.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования