

ASIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL
AND BIOLOGICAL RESEARCH

AJPBR



Indexed by:



Universal
Impact Factor



IMPACT FACTOR
SEARCH

Editorial board

Dr. Madhu Bala Scientist 'F' and Joint Director, Institute of Nuclear Medicine and Allied Sciences (INMAS), India

Dr. Sandip Narayan Chakraborty
Research Asst, Translational Molecular Pathology, Ut Md Anderson Cancer Center, Life Sciences Plaza, Houston, TX 77030

Dr. Tushar Treembak Shelke
Head of Department of Pharmacology and Research Scholar, In Jspms Charak College of Pharmacy & Research, Pune, India

Dr. Subas Chandra Dinda
Professor-cum-Director: School of Pharmaceutical Education & Research (SPER), Berhampur University, Berhampur, Orissa, India.

Dr. Jagdale Swati Changdeo
Professor and Head, Department of Pharmaceutics, MAEER's Maharashtra Institute of Pharmacy, S.No.124, MIT Campus, Kothrud, Pune-411038

Dr. Biplab Kumar Dey
Principal, Department of Pharmacy, Assam downtown University, Sankar Madhab Path, Panikhaiti 781026, Guwahati, Assam, India

Dr. Yogesh Pandurang Talekar
Research Associate, National Toxicology Centre

Dr. Indranil Chanda
Assistant Professor, Girijananda Chowdhury Institute of Pharmaceutical Science, Hathkhowapara, Azara Guwahati-17, Assam, India.

Dr. Sudip Kumar Mandal Department of Pharmaceutical Chemistry, Dr. B. C. Roy College of Pharmacy & AHS, Bidhannagar, Durgapur-713206, India.

Sodikova Dilrabokhon Andijan state medical institute

Dr., associate professor Kuryazova Sharofat Tashkent Pediatric medical institute

Dr., Abdurakhmanova Nigora Nazimovna Tashkent Pediatric Medical Institute

Abdullaeva Umida Bukhara state medical institute

Dr. Neeraj Upmanyu

Prof., Peoples Institute of Pharmacy & Research Center, Bhopal, MP, India.

Dr. Mirrakhimova Maktuba Khabibullaevna Tashkent medical academy Uzbekistan

Dr. Nishanova Aziza Abdurashidovna, Tashkent State Dental Institute

Dr. Sadikova Minurakhon Adkhamovna Andijan State Medical Institute

Kurbanova Sanobar Yuldashevna Tashkent State Dental Institute

Zokirova Nargiza Bahodirovna Tashkent Pediatric medical institute

Khabilov Behzod Nigmon ugli Tashkent State Dental Institute

Dr. Domenico De Berardis Department of Mental Health, Azienda Sanitaria Locale Teramo, 64100 Teramo, Italy

Dr. Azizova Rano Baxodirovna associate professor of the Department of neurology of the Tashkent Medical Academy

Dr. Ishankhodjaeva Gulchekhra Tashkent Medical Academy

Institute of Nuclear Medicine and Allied Sciences (INMAS), India

Brig SK Mazumdar Marg, Timarpur, New Delhi, Delhi 110054 India

CHANGES IN THE IMMUNE SYSTEM AND MUCOSAL EPITHELIUM IN PREGNANT AND NURSING WOMEN INFECTED WITH HERPES SIMPLE VIRUS

Kamilov Kh.P., Bakhramova F.N.

Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan

Abstract: The level of functional activity of buccal epithelial cells is determined by the degree of their maturity, and the processes of differentiation, proliferation, as well as the functional parameters of mature cells are regulated by factors of local and central genesis. Therefore, the state of buccal epithelial cells objectively reflects the intensity of destabilization mechanisms, and it is advisable to take into account changes in epithelial differentiation recorded morphologically and electrokinetically as rapid tests for assessing the general state of health.

Key words: herpetic stomatitis, pregnancy, immune system, oral mucosa, mucosal epithelium.

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И МУКОЗАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ У БЕРЕМЕННЫХ И КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН, ЗАРАЖЕННЫХ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Камилов Х.П., Бахрамова Ф.Н.

Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан

Резюме: Уровень функциональной активности клеток буккального эпителия определяется степенью их зрелости, а процессы дифференцировки, пролиферации, а также функциональные параметры зрелых клеток регулируются факторами местного и центрального генеза. Следовательно, состояние клеток буккального эпителия объективно отражает интенсивность механизмов дестабилизации, и целесообразно учитывать изменения эпителиальной дифференцировки, регистрируемые морфологически и электрокинетически как экспресс-тесты для оценки общего состояния здоровья.

Ключевые слова: герпетический стоматит, беременность, иммунная система, слизистая оболочка полости рта, мукозальный эпителий.

Введение. Беременность является важным периодом для состояния стоматологического здоровья женщины и характеризуется изменением уровня и структуры заболеваний слизистой оболочки полости рта. При беременности повышается патогенность микрофлоры полости рта за счет усиления пролиферации условно-патогенных микроорганизмов. Ряд учёных придерживается мнения о связи стоматологического статуса с гормональными сдвигами в организме беременных женщин [3,13,16,26]. К концу I триместра между организмами матери и плода устанавливается сложный обмен гормонов.

Формирующаяся плацента начинает продуцировать большое количество гормонов белковой и стероидной природы, что от 10 до 100 раз превышает суточную продукцию гормонов эндокринными железами. Такой резкий скачок уровня гормонов находит своё отражение в слизистой оболочке полости рта, что связано с наличием специфичных эстрогенных рецепторов в культуре клеток костной ткани, периодонта, мелких сосудов, также влиянием половых гормонов на состояние СОПР через иммунную систему, которая претерпевает изменения на протяжении всего периода беременности [18,25,30,32,46,47,48].

Ряд учёных [39,40,41] выявили, что повышение уровня эстрогенов и прогестерона слизистой оболочки десен влияет на проницаемость сосудов и экссудацию и ведет к увеличению образования простагландина E2 слизистой оболочки, тем самым вызывает недостаточность солей фолиевой кислоты, снижает способность к кератинизации и клеточной регенерации, снижает барьерную функцию эпителия. В присутствии прогестерона лимфоциты беременной женщины высвобождают протеин, названный прогестерон-индуцированным блокирующим фактором, который усиливает иммуномодулирующее и антиабортное действие прогестерона.

Иммунологическое распознавание беременности и последующая активация материнской иммунной системы ведут к активации прогестероновых рецепторов плацентарных лимфоцитов и клеток CD8+. При достаточном уровне прогестерона эти клетки синтезируют прогестерон-индуцированный блокирующий фактор. Данный фактор изменяет профиль секреции цитокинов активированными лимфоцитами, сдвигая баланс в сторону преобладания Т-супрессоров. [Смирнова Т.Л., Портнова Е.В., Сергеева В.Е. 2009]. [16].

Во время беременности организм матери и плода тесно связаны между собой плацентой, что и обуславливает перестройку иммунокомпетентных органов, функции которых выполняются преимущественно двумя типами клеток [9,10,14,16]. По мнению Жиров А.И., Жирова В.Г., 2021[6] беременность и относится к вторичным иммунодефицитным состояниям и характеризуется количественными и функциональными изменениями в Т- и В-системе иммунитета и неспецифических факторов защиты [19,24,29,34]. При исследовании клеточного иммунитета у женщин в I триместре физиологически протекающей беременности установлено снижение относительного и абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов, снижение уровня Т-хелперов и выраженная неспецифическая Т-клеточная супрессия. Кроме того, отмечается достоверное увеличение уровня иммуноглобулина G (IgG) и некоторое снижение иммуноглобулина А (IgA.), по сравнению со здоровыми небеременными женщинами [27,43].

Снижению количества Т-лимфоцитов в ранние сроки беременности до минимума предшествует пик содержания хорионического гонадотропина, оказывающего иммуносупрессивное действие [Зубовская Е.Т. и др., 2018] [9]. Аналогичными свойствами обладает плацентарный лактоген. Наряду с этими гормонами известную роль в процессах иммуносупрессии играют также глюкокортикоиды, прогестерон и эстрогены, которые в возрастающем количестве вырабатываются плацентой на протяжении беременности. Кроме

гормонов, подавлению реакций иммунитета материнского организма способствуют α -фетопротеин – белок, продуцируемый эмбриональными клетками печени, а также некоторые белки плаценты зоны беременности (α 2-гликопротеин и трофобластический β 1-гликопротеид). Эти белки плаценты в совокупности с хорионическим гонадотропином и плацентарным лактогеном создают как бы зону биологической защиты фетоплацентарного комплекса от действия клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы матери. [Смирнова Т.Л., Портнова Е.В., Сергеева В.Е., 2009]. [16].

При гестозах, развивающихся вследствие истощения нейроэндокринной системы, иммунных сдвигов в организме матери и плода, несостоятельности маточно-плацентарного барьера, генетического конфликта, осложняющих течение беременности, наблюдается и закономерное снижение количества активных Т- и В-лимфоцитов при нарастании тяжести позднего токсикоза.

Цитокины действуют на самых ранних стадиях развития в ключевых процессах метаболизма, участвуют во врожденном и адаптивном иммунном ответе, остром воспалительном процессе, поддерживают хроническое воспаление. От функции цитокинов зависит формирование клеточного иммунитета, прежде всего, различных субпопуляций Т-клеток. В свою очередь, по механизму обратной связи активированные Т-клетки памяти (CD4+, CD8+) способствуют повышенному синтезу цитокинов, в том числе моноцитами и макрофагами [Зубовская Е.Т., Вильчук К.У. и др. 2018]. [9].

Уровень функциональной активности буккальных эпителиоцитов определяется степенью их зрелости, причём процессы дифференцирования, пролиферации, а также функциональные параметры зрелых клеток регулируются факторами местного и центрального генеза. Поэтому состояние клеток буккального эпителия объективно отражает интенсивность дестабилизационных механизмов, а регистрируемые морфологически и электрокинетически изменения дифференцировки эпителия целесообразно

учитывать в качестве экспресс-тестов оценки общего состояния здоровья [Алимова Д.М., Бекжанова О.Е.,2020; Ведешина Э. Г., Доменюк Д. А., 2015] [2,4].

Доказана координирующая роль мукозального эпителия в механизмах неспецифического и специфического иммунитета, инициации, стабилизации и пролонгировании воспалительных процессов, занимающих одно из ведущих мест в патологии интестинального, респираторного и урогенитального трактов. Обладая существенным эффекторным потенциалом в иммунных реакциях и реакциях воспаления, мукозальные эпителиоциты реализуют данные возможности в ответ на стимулирующие воздействия факторов эндогенной и экзогенной природы.

Буккальные эпителиоциты экспрессируют антигенпредставляющие, коадгезивные, костимулирующие молекулы, а также продуцируют цито- и хемокины, простагландины, лейкотриены, катионные пептиды со свойствами дифензинов. Синтез данных соединений, определяющийся функциональным состоянием буккальных эпителиоцитов, способствует повышению антимикробного потенциала в системе местного иммунитета. [Ведешина Э. Г., Доменюк Д. А., 2015] [4]. Высокая интенсивность кариеса сопровождается снижением уровня sIgA и выраженным иммунодефицитом IgG и IgM в слюне, в связи с этим существенное значение имеет гигиеническое состояние полости рта в момент обследования пациентов. [Калаев В.Н, и др.,2014] [12].

При изучении механизма развития патологии тканей полости рта в период беременности большое значение имеет диагностика экстрагенитальных заболеваний. Тяжёлые и длительно протекающие хронические заболевания матери оказывают неблагоприятное влияние на антенатальное и постнатальное развитие. При применении современного оборудования у 75% беременных обнаружены те или иные нарушения здоровья. В первую очередь это болезни почек, частота которых при беременности увеличивается с 12% до 51%,

сердечно-сосудистые – с 19% до 63%, а также железодефицитные анемии – с 17% до 65%. В группе женщин молодого возраста до 25 лет сопутствующие соматические заболевания обостряются у 60-80% беременных [Жаркова О.А. Дубовец А.В., Полякова Д.Д.,2014] [6,7,20].

Вирус простого герпеса (ВПГ) занимает одно из ведущих мест среди вирусной инфекции, что определяется повсеместным его распространением, 90-процентным инфицированием человеческой популяции, пожизненной персистенцией ВПГ в организме инфицированных, значительным полиморфизмом клинических проявлений герпетической инфекции, торпидностью к существующим методам лечения [1,21,38,42,44,49]. По данным ВОЗ, заболевания, передаваемые вирусом герпеса, занимают 2-е место (15,8%) после гриппа (35,8%) как причина смертности от вирусных заболеваний.

ВПГ в чувствительных нейронах ганглий тройничного нерва, становится пожизненным резервуаром. Важную роль в удержании генома ВПГ в латентном состоянии отводятся силам как врожденного, так и адаптивного иммунитета, придавая особое значение клеткам памяти Т CD 8+, которые входят в состав инфицированных ВПГ нервных узлов [28,33]. Для латентной формы ВПГ-инфекции характерны эпизоды реактивации – включения.

Индукторами реактивации ВПГ могут быть – вещества, воздействующие на чувствительные нервные окончания - никотин, капсаицин, повышение температуры, провоспалительные цитокины и простагландины. Репликация ДНК вируса и сборка новых вирусных частиц высвобождается из нервных окончаний в области входных ворот и внедряется в клетки орговевающего и неороговевающего эпителия слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ и запускают здесь свой литический цикл размножения [22,23, 35, 36].

Рецидив ВПГ протекает относительно легко, при значительном иммунодефиците происходит увеличение объема разрушенных тканей и становится возможной диссеминация ВПГ- инфекции. Частота рецидивов

может варьировать - от полного его отсутствия до перманентной. При снижении иммунитета, вызывающих реактивацию ВПГ у подростков, наблюдается пубертатный гормональный дисбаланс; у девушек и женщин отмечается снижение эстрогена в течение менструального цикла. Среди причин реактивации ВПГ в ЧЛЮ, связанных с изменениями состояния инфицированного нейрона, можно отметить острые или хронические заболевания тройничного нерва, а также применение аппликационных анестезирующих средств в зоне его иннервации. В последние годы актуальными факторами риска активирования ВПГ в ЧЛЮ стали косметологические вмешательства на коже лица [1,3,7, 8,11,45].

Герпетические поражения слизистой оболочки рта имеют частые и болезненные обострения в виде хронического рецидивирующего герпетического стоматита [Aslanova M., Ali R., Zito P. M.,2020; Ballyram R., Wood N. H., Khammissa R. G et al.,2016; de Suremain N., Armengaud J. B., Arnaud C. et al. 2014; Nozawa C., Hattori L. Y. Galhardi L. C. F. et. al.,2014; Poole C. L., Kimberlin D. W.,2018] [20,21,33,37].

Собирая анамнез жизни и заболевания пациента, страдающего от рецидивов ВПГ, важно выявить риски приема острой пищи, употребление никотинсодержащих веществ и высоким ультрафиолетовым облучением красной каймы губ, которые могут оказать воздействие на нервные окончания и запустить механизмы, допускающие реактивацию ВПГ. Триггерами в рецидиве ВПГ являются такие травматические факторы, как кариозные зубы, некачественные реставрации, ортодонтические аппараты и т.д. Необходимо отметить, что около 20–70 % лиц с ВПГ рецидивы инфекции в полости рта и часто отмечается хронический рецидивирующий герпетический стоматит (ХРГС) [12,17,37].

В отечественной стоматологии в зависимости от частоты рецидивов выделяют три формы течения ХРГС: легкая форма (с одним-двумя рецидивами

в течение трех лет); средне-тяжелая (с двумя- тремя рецидивами в течение года); тяжелая форма (с частыми рецидивами или перманентным течением ХРГС) [12,17]. Период клинического рецидива ХРГС при поражении СОПР проходит все пять стадий инфекционного заболевания. Тяжесть рецидива определяется качеством иммунного ответа, у большинства пациентов, из общей популяции, рецидив протекает нетяжело.

В продромальном периоде рецидива ХРГС у части пациентов могут появиться признаки ухудшения общего состояния: раздражительность, повышение температуры до $37,0-37,5^{\circ}\text{C}$; снижение аппетита, слабость. Некоторые пациенты могут отметить появление локальных продромальных симптомов - покалывание, пощипывание, боль, жжение, зуд, с продолжительностью несколько часов на месте образования элементов поражения. При локализации ХРГС на красной кайме губ (*herpes labialis*) в продромальном периоде большинство больных ощущают зуд, жжение с более частой локализацией на красной кайме губ. Возможно появление легкого недомогания, может быть субфебрильная температура тела.

После вскрытия пузырьков на красной кайме образуются эрозии, покрытые мягкой коркой подсыхающего серозного, серозно-геморрагического или фибринозного экссудата светло-желтого, черного или серого цвета соответственно; возможно присоединение бактериального воспаления, что обусловит появление гнойного экссудата и медово-желтых корок [17]. В это время пациента беспокоит боль и кровоточивость, ограничивающие питье, прием пищи и речь; для подростков и взрослых клинические признаки *herpes labialis* создают эстетические и социальные проблемы [4,25].

В стадии разгара нарушения общего состояния организма могут усугубляться. Так, появляются жалобы на боль при приеме пищи, разговоре, даже приеме жидкости. На фоне отечной и гиперемированной слизистой оболочки полости рта с неороговевающим эпителием могут появиться

несколько везикул, небольшие эрозии округлой формы после вскрытия пузырьков, элементы поражения могут располагаться и на ороговевающей части слизистой оболочки - десне и твердом небе, регионарные лимфоузлы не пальпируются. В период разгара на красной кайме губ развивается локальный отек, затем на его фоне быстро формируются папулы, сменяющиеся пузырьками.

Переход заболевания в стадию эпителизации наступает обычно в течение двух - трех дней и продолжаются 2-5 суток [7]. При переходе в стадию эпителизации отек и зуд уменьшаются, корка, покрывающая зону некроза, подсыхает и уплотняется. Спустя несколько дней на месте поражения остается пигментированное пятно на атрофированном основании. Герпетический глоссит – относительно редкое проявление ХРГС практически здоровых пациентов, обычно встречающееся при снижении иммунной защиты, сопровождается дискомфортом в полости рта, нарастает интенсивная боль в языке, в период разгара в течение нескольких суток на спинке отечного языка формируются обширные, глубокие участки некроза, линейные складки по боковой поверхности. Продолжительность стадии эпителизации определяется состоянием иммунитета, возможно после проведения этиотропного лечения.

Герпетическая инфекция обычно протекает доброкачественно, но может приобретать и крайне тяжелые формы, особенно на фоне иммунодефицитного состояния, приобретенного или физиологического, как это происходит во время беременности. Именно последнее обстоятельство и определяет особый интерес к этой проблеме. В последние годы с одной стороны, отмечается рост числа женщин с вирусной инфекцией, имеющих ту или иную степень иммунодефицита. С другой стороны, ведущую роль в патогенезе различных осложнений во время беременности исследователи отводят иммунологическим нарушениям.

Необходимо отметить, что эстроген и прогестерон изменяют и содействуют росту микрофлору полости рта, а также являются причиной изменчивости их популяции (Попруженко Т. В., Терехова Т. Н., Боровая М. Л., Белая Т. Г., 2021) [15]. Это подтверждают данные Gupta R., Acharya A.K [28], выявивших положительную корреляцию между уровнем прогестерона, беременностью, тяжестью гингивита и процентом пигментообразующих бактерий.

Вирусемия ВПГ у женщин во время беременности может явиться причиной гибели плода, мертворождения, преждевременных родов. В связи с этим, буккальный эпителий являющийся частью мукозальной системы позволяет использовать его для изучения физиологии и реактивности слизистых оболочек, в том числе в качестве индикатора местных и общих нарушений гомеостаза. Угнетение продукции IL-1 β лейкоцитами цельной крови пациентов с ХРГС, возможно, является одной из причин снижения синтеза IL-8. Несколько неожиданным оказалось угнетение выработки IL-10 у пациентов с часто рецидивирующей герпетической инфекцией. Существуют данные, что ВПГ непосредственно активирует синтез IL-10.

Как и другие эпителиоциты, буккальные клетки эпителия способны продуцировать ряд цитокинов и хемокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарно-макро-фагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), ИЛ-18 и гамма-интерферон), простагландины (ПГ) — E2 и лейкотриены (ЛТ) — B4, экспрессировать антигенпредставляющие (HLA-1, HLA-2), коадгезивные (CD54) и костистимулирующие (CD40) молекулы [Ballyram R., Wood N. H., Khammissa R. G et al., 2016; Egan K. P., S. Wu, et al., 2013] [21,23].

В последнее время уделяется особое внимание немедикаментозным методам лечения заболеваний СОПР, обладающими неинвазивностью, низкой токсичностью и не оказывающие избирательного действия на патологический очаг. Таким методом лечения является озонотерапия. Озон реагирует с

компонентами крови (эритроцитами, тромбоцитами, лейкоцитами и эндотелиальными клетками) и вызывает метаболизм кислорода, клеточную энергию, иммуномодулирующие изменения, активизирует систему антиоксидантной защиты и микроциркуляцию в тканях.

Озон обладает высоким окислительно-восстановительным свойством. Принцип использования озона в медицине заключается в применении ОЗ, в виде насыщенной смеси газа с водой или маслами. Озон обладает противовирусными, антимикробными, антиоксидантными, иммуностимуляторными, антигипоксическими и биосинтетическими свойствами. Озон, применяемый в комплексе с другими методами лечения эрозивно - язвенных поражений СОПР способствует уменьшению их в размере, в результате отмечается положительная динамика лечения. [Дзагоева Д. К., 2014; Камиров, Х. П., 2015] [5,11].

Последние годы ознаменовались значительным повышением интереса к «нетрадиционным функциям» мукозального эпителия (эпителия слизистых оболочек). Состояние клеток буккального эпителия объективно отражает интенсивность дестабилизационных механизмов, а регистрируемые морфологически и электрокинетические изменения дифференцировки эпителия целесообразно учитывать в качестве экспресс-тестов оценки общего состояния здоровья [Papruzhenka T. V., Borys S. P., 2012, 2020] [35,36].

Учитывая важнейшую роль иммунной системы макроорганизма в сдерживании репликации ВПГ, актуален вопрос о необходимости иммунологического обследования пациентов с рецидивирующим течением вирусной инфекции и возможности разработки на этой основе подходов к вторичной иммунопрофилактике. (Золотухина Е.Л., 2015;) [8].

Несмотря на определенные успехи в изучении этиологии и патогенеза хронической рецидивирующей герпетической инфекции в полости рта, исследования состояния местного и общего иммунологического статуса,

мукозального эпителия и разработка профилактических мер у беременных и, особенно у кормящих женщин с герпетическим стоматитом в силу недостаточной изученности данной проблемы, является вполне актуальным.

Литература

1. Азимбаев Н.М. Этиология и причины возникновения хронического герпетического стоматита полости рта // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2021. – № 2. – С. 30-34;
2. Алимова Д.М., Бекжанова О.Е., Естественная колонизация буккального эпителия у пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом // Медицинские новости №7, 2020, с.82-84
3. Байрамов Ю.И. Комплексное лечение острого герпетического стоматита у детей // Український Журнал Клінічної Та Лабораторної Медицини, 2013. - С. 164-168.
4. Ведешина Э. Г., Доменюк Д. А.. Использование показателей реактивности буккального эпителия в качестве маркеров морфофункциональных нарушений у пациентов с зубочелюстной патологией // Кубанский научный медицинский вестник № 4 (159) 2016, с.24-32
5. Дзагоева Д. К. Озонотерапия в комплексном лечении кандидоза СОПР в аспекте улучшения качества жизни. «Северо-осетинская государственная медицинская академия» МинЗдрава РОССИИ //автореф...канд.дисс. 2014, С.26.
6. Жиров А.И., Жирова В.Г. Стоматологическое здоровье женщин в период лактации и пути его коррекции // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2021. - № 1. – С.72-73.
7. Жаркова О.А. Дубовец А.В., Полякова Д.Д. Аспекты профилактики основных стоматологических заболеваний в период беременности // Вестник ВГМУ. – 2014. - Том 13, № 4. – С.126-132.
8. Золотухина Е.Л. Изучение иммунологических процессов и показателей местного иммунитета слизистой оболочки полости рта при рецидивирующем герпетическом стоматите // Молодой Вчений, 2015. - №2-6 (17). - С. 612-614.
9. Зубовская Е.Т. и др. Диагностика нарушений иммунного механизма у женщин с осложненным течением беременности // Ж. Медицинские новости. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии Беларуси, 2018
10. Камилов Х.П., Камалова М.К., Тахирова К.А. \Применение МИЛ-терапии при лечении острого герпетического стоматита у детей. Stomatologiya/2017, 3 (68); С. 67-68.
11. Камилов, Х. П. К вопросу лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая на слизистой полости рта. // Медицинский журнал Узбекистана. - 2015. - №6. - С. 15-18.
12. Калаев В. Н., Артюхов В. Г., Нечаева М. С. Микроядерный тест буккального эпителия ротовой полости человека: проблемы, достижения, перспективы // цитология и генетика. – 2014. – Т. 48. № 6. – С. 62–80.
13. Новикова И.А., Романива О.А. Особенности продукции цитокинов при рецидивирующей герпетической инфекции. // Медицинская иммунология 2013, Т. 15, № 6, стр. 571-576.
14. Олисова О.Ю., Лукашов М.И., Письменная Е.В. Выбор рациональных схем лечения различных клинических вариантов течения герпетической инфекции. \ Российский журн. кожн. и венер.заболеваний. – 2016, 19 (1). С.41-44.
15. Попруженко Т. В., Терехова Т. Н., Боровая М. Л., Белая Т. Г. Современные аспекты герпетической инфекции с проявлениями в полости рта // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2021. – № 2. – С. 173-200.

16. Смирнова Т.Л., Портнова Е.В., Сергеева Е.В. Иммуитет и беременность//Вестник Чувашского университета.2009
17. Шакирова Ф.А. Клиническое течение, лечение герпетического стоматита и герпеса губ.автореферат дисс.PhD...Ташкент, 2021, 26 с.
18. Шатохин А.И.,Волчкова Е.В. Роль герпесвирусов в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта // Стоматология, 2016. - №2. - С.89-91.
19. Aggarwal R., Bansal D., Naru J. et al. (2014) HSV-1 as well as HSV-2 is frequent in oral mucosal lesions of children on chemotherapy. Support Care Cancer, vol. 22. no 7, pp. 1773-1779.
20. Aslanova M., Ali R., Zito P. M. (2020) Herpetic Gingivostomatitis. StatPearls [Internet]. Treasure Island [FL]. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252324/>
21. Ballyram R., Wood N. H., Khammissa R. G et al. (2016) Oral diseases associated with human herpes viruses: aetiology, clinical features, diagnosis and management. SADJ, vol. 71, no 6, pp. 253-259.
22. de Suremain N., Armengaud J. B., Arnaud C. et al. (2014) Pain caused by stomatitis in children. Réalités pédiatriques, vol. 183, no 1, pp. 16-18.
23. Egan K. P., S. Wu, Wigdahl B. et al. (2013) Immunological control of herpes simplex virus infections. J Neurovirol, vol. 19, no 4, pp. 328-345.
24. Faqih N. A., Alfaqih M. A., Salami K. et al. (2018) Empirical treatment with parenteral acyclovir in a child with herpes simplex virus hepatitis and acute lymphoblastic leukemia. IDCases, vol. 12, no 2, pp. 10-12.
25. Jouanguy E., Béziat V., Mogensen T. H. et al. (2020) Human inborn errors of immunity to herpes viruses. Curr Opin Immunol, vol. 62, no 2, pp. 106-122.
26. George A. K., Anil S. (2014) Acute herpetic gingivostomatitis associated with herpes simplex virus 2. J Int Oral Health, vol. 6, no 3, pp. 99-102.
27. Gilbert P. B., Excler J. L., Tomaras G. D. et al. (2017) Antibody to HSV gD peptide induced by vaccination does not protect against HSV- 2 infection in HSV- 2 seronegative women. PLoS ONE, vol. 12, e 0176428, pp.1-15.
28. Gupta R., Acharya A.K. Oral Health Status and Treatment Needs among Pregnant Women of Raichur District, India: A Population Based Cross-Sectional Study // Scientifica (Cairo). - 2016. - N12.
29. Karslieva A. G., Domenyuk D. A., Zelensky V. A. Mixed saliva trace element composition in children with dentoalveolar anomalies through apparatus-involved treatment // Archiv euromedica. - 2014. - Vol. 4. No. 1. - P. 29-35.
30. Kleymann G., Fischer R., Betz U. A. et al. (2002) New helicase-primase inhibitors as drug candidates for the treatment of herpes simplex disease. Nat Med, vol. 8, no 4, pp. 392-398.
31. Leung A. K. C., Barankin B. (2017) Herpes Labialis: An Update. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov, vol. 11, no 2, pp. 107-113.
32. Lerch M., Mainett C., B. Terziroli et al. (2018) Current Perspectives on Erythema Multiforme. Clin Rev Allergy Immunol, vol. 54, no 1, pp. 177-184.
33. Nozawa C., Hattori L. Y. Galhardi L. C. F. et. al. (2014) Herpes simplex virus: isolation, cytopathological characterization and antiviral sensitivity. An Bras Dermatol, vol. 89, no 3, pp. 448-452.
34. Huang C. W., Hsieh C. H, Lin M. R. et al. (2020) Clinical features of gingivostomatitis due to primary infection of herpes simplex virus in children. BMC Infect Dis, vol. 20, no 782, pp. 1-9.
35. Papruzhenka T. V., Sentjabreva A. Y., Kovalchuk N. V. (2012) On the nature of Bednar's aphtha. Stomatologia detskogo vozrasta i profilaktika, vol. 4, no 43, pp. 15-23.
36. Papruzhenka T. V., Borys S. P. (2020) Pathology of the oral mucosa in children in acute lymphoblastic leukemia in research of Department of Pediatric Dentistry. Jubilee scientific-practical

conference with international participation, dedicated to 60th anniversary of the Faculty of Dentistry

37. Poole C. L., Kimberlin D. W (2018) Annual Review of Virology Antiviral Approaches for the Treatment of Herpes Simplex Virus Infections in Newborn Infants. *Annu Rev Virol*, vol. 5, pp. 407–425.

38. Richard J. Whitley M. D., Prichard M. (2014). A Novel Potential Therapy for HSV. *N Engl J Med*, vol. 370, no 3, pp. 272-274

39. Richman D. D., Whitley R. J., Hayden F. G. (2017) *Clinical Virology*, 4th Edition. Washington DC, ASM Press, 1483 p.

40. Sandherr M., Hentrich M., M. Lilienfeld-Toal, et al. (2015) Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies—update of the Guidelines of the Infectious Diseases.

41. Shiraki K. Antiviral Drugs Against Alphaherpesvirus (2018) // *Human Herpesviruses, Advances in Experimental Medicine and Biology*, Kawaguchi Y. et al. (eds.), Springer Nature Singapore Pte Ltd, pp. 103-122.

42. Sawleshwarkar S., Dwyer D. E. (2015) Antivirals for herpes simplex viruses. *BMJ*, vol. 351, no 3350, pp. 1-5

43. Santillanes G, Rose E. (2018) Evaluation and Management of Dehydration in Children. *Emerg Med Clin North Am.*, vol. 36, no 2, pp. 259-273.

44. Tang F F., Zhao X.S., Xu L.P. et al. (2017). Risk factors for herpes simplex virus-1/2 viremia and clinical outcomes following unmanipulated haploidentical haematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol*, vol. 95, no 10, pp. 20-25

45. Yuan L., Wang F., Chen X. et al. (2020) Analysis of Human Herpes Viruses-Activated Infection Spectra in Patients with Various Immunodeficiencies. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, vol. 28, no 1, pp. 314-319. of BSMU, Minsk, April 2-3, 2020, Minsk, BSMU, pp. 434-438.

46. Xu X., Zhang Y., Li Q. (2019) Characteristics of herpes simplex virus infection and pathogenesis suggest a strategy for vaccine development. *Rev Med Virol*, vol. 29, no 2054, pp. 1-12.

47. Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*, vol. 94, no 9, pp. 1441-1450.

48. Whitley R., Baines J. (2018) Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future. *F1000Rev*, vol. 7, no 1726, pp. 1-9.

49. WHO. Herpes simplex virus. (2020) Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus#hsv1>