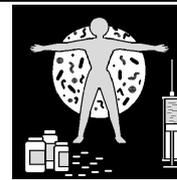


КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ



УДК 616.523-085:615.37

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2019.3\(115\).31-35](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2019.3(115).31-35)

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

В.А.Исаков*, Д.В.Исаков***, Е.И.Архипова, Г.С.Архипов

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF HERPESVIRUS INFECTIONS

V.A.Isakov*, D.V.Isakov***, E.I.Arkipova, G.S.Arkipov

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, aei05@mail.ru

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова, issakov1945@yandex.ru

**НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАН, Санкт-Петербург, issakovd@yahoo.com

При рецидивирующем генитальном герпесе угнетены клеточные реакции, продукция интерферонов и других цитокинов. Изучено влияние различных типов ВПГ на тяжесть течения и клинические проявления герпеса у 58 молодых женщин. Герпес, обусловленный ВПГ-2, по сравнению с ВПГ-1 достоверно чаще вызывал интоксикацию, больше была площадь высыпаний, длительность и количество рецидивов в течение одного года. Показана эффективность Инозина пранобекса (Гроприносин), обладающего противовирусной и иммуномодулирующей активностью как при монотерапии герпеса, так и в комплексном лечении ацикловиром: быстрее проходят клинические симптомы и иммунные нарушения. Доказана высокая лечебно-профилактическая эффективность вакцины «Витагерпавак»: отмечено снижение частоты рецидивов генитального герпеса и увеличение межрецидивного периода у 85% пролеченных пациенток, усиление Th1-зависимых иммунных реакций (иммунореабилитация).

Ключевые слова: рецидивирующий герпес, Инозина пранобекс (Гроприносин), вакцина «Витагерпавак»

Recurrent genital herpes is characterized by suppressed cell-mediated reactions as well as interferon and cytokine production. A role of HSV-1 and HSV-2 in affecting severity score and clinical manifestations was examined in 58 young adult female patients. Compared to HSV-1 infection, HSV-2 was found to significantly increase intoxication rate, resulting in larger lesion areas, with longer disease duration and higher recurrence rate during a one-year follow-up. Use of Inosine Pranobex (Groprinosin) exhibiting antiviral and immunomodulatory activity was shown to be effective in treating herpesvirus infections both as a monotherapy and in a combination with acyclovir by accelerating amelioration of clinical signs as well as immune disturbances. Vitaherpavac vaccine targeting herpes simplex viruses was proved to be highly efficient for therapy and prevention by lowering recurrence rate in genital herpes as well as prolonging relapse-free interval in 85% female patients, additionally promoting Th1-dependent immune response (immunorehabilitation).

Ключевые слова: recurrent herpes, Inosine Pranobex (Groprinosin), Vitaherpavac vaccine

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) широко распространены среди людей. По данным ВОЗ, из 6 млрд населения Земли 3 млрд 700 млн человек (67%) болеют простым герпесом с поражением различных органов и систем [1].

Статистические исследования, проведенные в рамках ВОЗ и опубликованные в 2016 г., показали, что в структуре инфекций, передаваемых половым путем, генитальный герпес (ГГ) продолжает занимать одно из ведущих мест. Так, в 2012 г. среди населения нашей планеты в возрасте от 15 до 49 лет зафиксировано 19,2 млн новых случаев ГГ, обусловленного только ВПГ-2, а общее количество таких больных — не менее 417 млн человек. Все большее значение в развитии заболевания приобретают ВПГ-1. По данным ВОЗ, ко второму десятилетию XXI в. минимум у 140 миллионов человек ГГ обусловлен ВПГ-1 [2]. В 10-20% случаев ГГ имеет рецидивирующее течение,

что является серьезной медико-социальной проблемой современного здравоохранения [3]. Отмечено, что в случае ВПГ-2-этиологии рецидивы ГГ в течение последующего года отмечаются у 90% больных, при ВПГ-1 — у 60% пациентов [4].

Сегодня для диагностики герпеса используются различные лабораторные методы: ПЦР в реальном времени, ИФА и определение avidности антител IgG, иммуноблот и др. Важна клиническая и эпидемиологическая диагностика, анамнез заболевания. В нашей работе мы изучали влияние типа ВПГ на тяжесть течения и клинические проявления манифестной формы инфекции. Методом случайной выборки было сформировано 2 группы женщин в возрасте от 25 до 32 лет без нарушений менструального цикла и сопутствующей инфекционной патологии органов урогенитального тракта, страдающих рецидивирующим герпесом. Первую группу составили 30 человек с за-

болеванием, обусловленным ВПГ-2, вторую — 28 человек с ГГ ВПГ-1-этиологии. Длительность заболевания — от 3 до 5 лет. Анализ клинических проявлений рецидива ГГ показал, что у больных первой группы чаще отмечались явления интоксикации — 19 (63,3%) и 10 человек (35,7%). Достоверно больше ($p < 0,05$) была площадь высыпаний ($0,72 \pm 0,08 \text{ см}^2$ и $0,41 \pm 0,03 \text{ см}^2$ соответственно) и длительность рецидива ($8,8 \pm 0,64$ дня и $4,1 \pm 0,34$ дня соответственно), количество рецидивов 6 и более в течение года было у 23 (77,7%) пациенток 1 группы, во второй группе — лишь у 7 (25%) больных.

Регистрировались более выраженные изменения показателей клеточного звена иммунной системы, снижение продукции эндогенных интерферонов 1 и 2 типа у больных первой группы. Считается, что при рецидивирующем течении ГГ тип возбудителя определяет не только риски в развитии обострения, но и тяжесть течения инфекционного процесса. Очевидно, это сопряжено с более выраженным негативным воздействием ВПГ-2 на иммунную систему организма хозяина, что необходимо учитывать при лечении и профилактике рецидивов герпеса.

Механизмы иммунопатологических реакций при герпесе разнообразны и включают как ответ на персистирующий антиген, так и неадекватную регуляцию вирус-специфического иммунного ответа. Герпесвирусы (ГВ) не только персистируют, но и репродуцируются в клетках иммунной системы, обуславливая гибель или снижение их функциональной активности, что способствует развитию вторичной иммунологической недостаточности (ВИН), поддерживая длительную персистенцию. Таким образом, возникает своеобразный порочный круг [5,6].

Активность вирусного цикла находится под контролем клеток врожденного и приобретенного иммунитета. В частности, активированные НК-клетки секретируют ИФН- γ , который активирует макрофаги и Т-клетки — важные эффекторные клетки иммунного ответа [6,7]. НК-клетки и ЦГЛ — основные участники противовирусных реакций, поэтому многие вирусы приобрели механизмы «уклонения от иммунной атаки». ДНК-вирусы (поксвирусы, герпесвирусы и аденовирусы) используют разнообразные механизмы увеличения времени репликации и распространения вирусных частиц. Показано, что ГВ дополнительно способны уклоняться от иммунной системы организма хозяина за счет индукции состояния латентности [6].

Многочисленные результаты иммунологического обследования показали, что у больных часто рецидивирующим простым герпесом снижена продукция эндогенного интерферона (ИФН), активность НК-клеток и антителозависимая клеточная цитотоксичность. Уменьшено абсолютное число и снижена активность Т-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ Т-клеток) и нейтрофилов [6,8]. Эти иммунологические нарушения сохраняются в периоде рецидива и ремиссии заболевания [6].

В зависимости от клинической ситуации, анамнеза болезни используются различные схемы

лечения: эпизодическое, длительная супрессивная терапия, местное или системное применение химиопрепаратов (ХП), комплексная терапия препаратами с различным механизмом действия и пр. [6,7,9].

Известна высокая эффективность противогерпетических ХП в терапии острых симптомов рецидивирующего герпеса (РГ), но эти препараты не снижают частоту и тяжесть рецидивов, возможно развитие резистентности вирусов к ХП [9,10]. С другой стороны, терапевтический эффект может достигаться при использовании иммуномодуляторов (ИМД). Многоуровневая неспецифическая активация клеток врожденного иммунитета предполагает усиление протекции от широкого спектра возбудителей, делая возможным применение ИМД на ранних стадиях инфекционных заболеваний, еще до идентификации причинного патогена [11].

Гроприносин (Inosinum pranobexum, «Гедеон Рихтер», Венгрия) — зарегистрирован в России как иммуностимулирующее средство с противовирусным действием и разрешен для применения на территории РФ, в том числе у детей с 3-х лет. Гроприносин сочетает в себе свойства универсального иммуномодулятора с прямой противовирусной активностью в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-вирусов (грипп А и В, парагрипп, риновирусы и аденовирусы, вирусы простого герпеса, ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза). Инозин пранобекс (метизопринол) — комплекс инозина с димепранолом и ацедобеном. Эффективность комплекса определяется присутствием инозина, второй компонент повышает его доступность для лимфоцитов [12,13].

Гроприносин (Инозин пранобекс) выпускается в таблетках по 500 мг №20 и №50 (таблетки можно ломать). Препарат назначают перорально после еды через равные промежутки времени (8 или 6 часов) 3-4 раза в сутки.

В зараженной вирусом клетке комплекс ИП, связываясь с рибосомами, вызывает изменения их конфигурации. Клеточная РНК получает преимущества перед вирусной РНК в конкуренции за места связывания на рибосомах. Вирусная РНК транслируется неправильно, или образуется нетранслируемая вирусная РНК. В итоге подавляется репликация вируса, а сниженная скорость транскрипции РНК лимфоцитов повышается. Иными словами, Гроприносин обладает *двойным* механизмом противовирусного действия: подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов и активирует противовирусный иммунитет.

Иммуномодулирующий эффект Гроприносина проявляется активацией системы комплемента, синтеза эндогенного ИФН- α и усилением гуморального иммунного ответа (повышает синтез антител). При наличии вторичного клеточного иммунодефицита проявляется тимозиноподобное действие препарата: усиление дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, регуляция соотношения субпопуляций хелперных и супрессорных клеток, повышение функциональной активности Т-лимфоцитов и синтеза интерлейкина-2, активация естественных киллеров и фагоцитоза [1,12,13].

Гроприносин показан для терапии вирусных инфекций у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой; заболеваний, вызванных герпес-вирусами — ВПГ-1,2 типов, ветряной оспы, опоясывающего герпеса, ВЭБ, ЦМВ; вирусами кори, паротита; при папилломавирусной инфекции, вторичной иммунологической недостаточности (ВИН).

Схемы лечения и дозировки. Наилучший клинический эффект был достигнут при следующей схеме назначения препарата для терапии герпетической инфекции у взрослых:

Острый период: по 2 таблетки 3 раза в день, 5-10 дней до исчезновения симптомов заболевания.

Период ремиссии: супрессивная терапия по 2 таблетки 1 раз в день от 2 до 6 месяцев для уменьшения числа рецидивов.

Многочисленными исследованиями убедительно доказана высокая терапевтическая эффективность и безопасность ИП (Гроприносина) для терапии и иммунореабилитации больных с рецидивирующим герпесом [6,13,14]. При назначении Гроприносина происходит быстрое купирование клинических проявлений герпеса (симптомов зуда, воспаления и отечности), достоверно уменьшается количество рецидивов и частота выделения ВПГ. Устраняются иммунные нарушения, вызванные вирусной инфекцией, и «скрытые» иммунодефицитные состояния [15]. Инозин пранобекс, в отличие от других иммуномодуляторов, имеет наиболее высокий уровень *доказательности исследований* [6,13].

Мы также имеем положительный опыт использования Гроприносина в сочетании с ацикловиром для купирования рецидивов ГГ [6]. Под наблюдением находилось 55 больных женщин 18-50 лет с частотой рецидивов ГГ 4-5 в год. Основная группа (35 человек) получали комплексное лечение: АЦ по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней в сочетании с Гроприносином по 500 мг 2 раза в сутки — 10-12 дней. Контрольная группа (20 человек): АЦ по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней. Продолжительность основных симптомов (в днях) на фоне сочетанной терапии (период вирусовыделения, продолжительность рецидива) были достоверно короче, а сроки ремиссии (5,2 и 1,7 месяцев соответственно) — более продолжительными.

Одновременно с клиническим улучшением достоверно повышались показатели $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ Т-лимфоцитов, НК клеток, синтез ИФН- α и ИФН- γ . В наших исследованиях показана высокая эффективность Гроприносина в терапии рецидивирующего ГГ, ВЭБ-инфекции, иммунореабилитации этих больных [6,8,16].

Важным этапом лечения и профилактики РГИ является использование специфических герпетических вакцин. *Цель вакцинации* — активация клеточного иммунитета, его иммунокоррекция и специфическая десенсибилизация организма. Вакцины применяют в период клинико-иммунологической ремиссии. В 2003 г. сотрудники ЗАО «Фирма «Витафарма» (Москва) освоили производство и внедрили в медицинскую практику отечественную вакцину против простого герпеса «*Витагерпавак*», впервые разработанную в России (в мировой практике подобного рода

вакцин нет). Вакцина «Витагерпавак» — герпетическая культуральная инактивированная сухая (ИГВ), представляет собой лиофилизированный инактивированный антиген ВПГ-1 и ВПГ-2 типов, выращенный на перевиваемой линии клеток почек зеленой мартышки — Vero B, разрешенных ВОЗ в качестве субстрата для производства вирусных вакцин. Максимальное сохранение генетической последовательности ДНК вируса в вакцине «Витагерпавак» обеспечивает высокую специфическую активность препарата [17,18].

В нашей работе из 100 женщин с рецидивирующим ГГ с монотонным типом течения (с частотой обострений до лечения 1 раз в 3-4 недели) были отобраны 40 пациенток, ранее имевших неудачные попытки вакцинации [8]. После предварительного лечения (первый этап) последовала специфическая профилактика рецидивов ГГ с использованием ИГВ «Витагерпавак» впервые для данной категории больных (второй этап). Для снижения риска рецидивирования ГГ введение противогерпетической вакцины проводилось по *аллергометрической* методике [Диагностика, клинические особенности и лечение внутриглазного герпеса. Методические рекомендации, составители Краснов М.М. и др., утверждены МЗ СССР 13.10.1989]. Перед применением препарата для определения порогового разведения выполнялась очаговая аллергическая проба. Эффективность вакцинации оценивали по критериям, предложенным И.Ф. Баринским и Ф.Р. Махмудовым (2010), а именно: значительное улучшение — увеличение межрецидивного периода в 3 раза и более; улучшение — увеличение межрецидивного периода в 1,5-2 раза; отсутствие эффекта — сохранение частоты рецидивирования.

Наблюдение в течение 6 месяцев после вакцинации 40 пациенток (с частотой обострений до лечения 1 раз в 3-4 недели) показало отсутствие рецидивов ГГ у 23 (57,5%) их них в течение последующих 3 месяцев. Этот клинический эффект расценивали как «значительное улучшение» (увеличение межрецидивного периода в 3 раза). Спустя 5 месяцев обострение ГИ (которая имела abortивный характер) отмечено у 2 (5%) больных: отсутствовали продромальные явления, субъективно отмечался дискомфорт в местах высыпаний. Везикулезные элементы были единичными, а сам рецидив проходил самостоятельно в течение суток.

Спустя 2 месяца после вакцинации у 11 (27,5%) пациенток регистрировались повторные герпетические высыпания без субъективной симптоматики, сыпь исчезала самостоятельно и значительно быстрее, чем до вакцинации. Это позволяет расценивать достигнутый клинический эффект как «улучшение». Таким образом, у 34 (85%) больных после вакцинотерапии отмечено явное улучшение течения заболевания с отсутствием рецидивов ГГ на протяжении последующих за вакцинацией 3-х месяцев периода активных наблюдений, спустя 6 месяцев после вакцинации улучшение сохранялось у 21 (52,5%) пациента. Важно, что у больных зафиксировано увеличение длительности межрецидивного пе-

риода с 2 до 5 месяцев, сокращение времени рецидива до 1-3 суток, легкое (абортное) клиническое течение. У 6 (15%) женщин отметили отсутствие эффекта.

Известно, что CD4⁺ и CD8⁺ Т лимфоциты вместе с CD16⁺ (НК клетками) вносят основной вклад в формирование протективного иммунитета на разных стадиях ВПГ-инфекции, а также при проведении специфической вакциноотерапии. Влияние вакцинации ИГВ «Витагерпавак» на динамику показателей CD4⁺ и CD8⁺ Т лимфоцитов, CD16⁺ НК клеток, а также содержание в плазме периферической крови ИФН-γ и ИЛ-4 представлены в таблице.

Динамика иммунологических показателей периферической крови у вакцинированных пациентов

| Показатели, единицы измерения | Иммунологические показатели с учетом вакцинации (n = 40) | |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------|------------|
| | До | После |
| Лейкоциты*, ×10 ⁹ /л | 1,51±0,069 | 1,94±0,072 |
| CD3 ⁺ клетки*, кл/л | 1,02±0,048 | 1,28±0,060 |
| CD4 Т клетки**, кл/л | 0,56±0,08 | 0,69±0,10 |
| CD8 ⁺ клетки**, кл/л | 0,45±0,08 | 0,56±0,10 |
| CD16 ⁺ клетки**, кл/л | 0,22±0,11 | 0,36±0,10 |
| CD25 ⁺ клетки*, кл/л | 0,25±0,02 | 0,41±0,03 |
| ИФН-γ**, пг/мл | 2,59±0,53 | 4,47±0,62 |
| ИЛ-4**, пг/мл | 4,76±1,09 | 3,25±0,56 |
| ИФН-γ / ИЛ-4 ** | 0,54 | 1,37 |

Примечание: достоверные различия (*p<0,05; **p<0,0001) между показателями у пациентов до и после вакциноотерапии.

Клинический эффект сочетался с активацией Тх1-зависимых иммунных реакций. После вакцинации достоверно увеличивалось количество лейкоцитов и общих CD3⁺ Т лимфоцитов периферической крови, достоверно повышались уровни ИФН-γ, в то время как содержание ИЛ-4 было достоверно снижено. Данные изменения в содержании цитокинов отразились на их соотношении — коэффициент ИФН-γ/ИЛ-4 (по соотношению молярных эквивалентов их концентраций в сыворотке периферической крови; предложенный нами). В частности, коэффициент ИФН-γ/ИЛ-4 достоверно увеличился после вакциноотерапии, что обусловлено синергидным повышением продукции ИФН-γ с одновременным снижением ИЛ-4. Следовательно, происходило не только усиление Тх1-зависимых иммунных реакций, но и значительное подавление Тх2-типа иммунных процессов; последние не ассоциированы с протективным иммунитетом при лечении рецидивов ВПГ-инфекции и вакциноотерапии. Лечебно-профилактический эффект вакцины определяется не только предложенной нами схемой вакцинации, но также адекватным выбором комплексной терапии на подготовительном этапе [6,5,16].

- WHO guidelines for the treatment of Genital Herpes Simplex Virus. World Health Organization, 2016. 46 p. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rts/genital-HSV-treatment-guidelines/en/>.
- Groves M.J. Genital herpes: a review // Am. Fam. Physician. 2016. V.93. №11. P.928-934.
- Pattman R., Sankar N., Elawad B. et al. Oxford handbook of genitourinary medicine, HIV, and sexual health. Oxford university press. 2010. 631 p.
- Jiang X., Chentoufi A.A., Hsiang C. et al. The herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript can protect neuron-derived C1300 and Neuro2A cells from granzyme B-induced apoptosis and CD8 T-cell killing // J Virol. 2011. V.85(5). P.2325-2332.
- Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. СПб: СпецЛит, 2013. 670 с.
- Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях // Вопросы вирусологии. 2015. Т.60. №2. С.5-10.
- Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Исаков Д.В. Перспективы терапии и профилактики простого герпеса с монотонным типом рецидивирования // Тер. архив. 2011. №11. С.44-47.
- Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями / Под ред. А.А.Кубановой. М, 2012. 112 с.
- Женское здоровье. Руководство для врачей первичного звена (2-е изд.) / Под ред. А.Коннолли, А.Бриттон. Перевод с англ., под ред. В.И.Прилепской: МЕДпресс-информ, 2019. 498 с.
- Hancock R.E., Nijnik A., Philpott D.J. Modulating immunity as a therapy for bacterial infections // Nat. Rev. Microbiol. 2012. V.10(4). P.243-254. doi: 10.1038/nrmicro2745.
- Masihi KN. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections // Int. J. Antimicrob. Agents. 2000. V.14. Issue 3. P.181-191.
- Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Роль вспомогательной терапии иммуноотерапии в решении проблем ВПЧ-ассоциированных патологических поражений кожи и слизистых оболочек // Акушерство и гинекология. 2011. №4. С.104-111.
- Халдин А.А., Самгин М.А., Львов А.Н. Алгоритм ведения больных рецидивирующим простым герпесом: от науки к практике // Рос. журн. кож. и вен. бол. Прил.: Герпес. 2008. №1. С.21-25.
- Русакевич П.С., Шмак К.И., Гришанович Р.В. Вирусные изменения шейки матки, ассоциированные с доброкачественными и предраковыми поражениями: новые возможности лечения и профилактики. // Медицинские новости. 2010. №3. С.79-84.
- Ермоленко Д.К., Исаков В.А. Иммунопатогенетические особенности тяжелых форм генитального герпеса с монотонным типом рецидивирования // Вестник Санкт-Петербургского ун-та. Сер. 11. Медицина. 2013. Вып. (4). С.69-75.
- Баринский И.Ф., Самойленко И.И., Зайцев А.В. Комплексный метод лечения хронической рецидивирующей герпетической инфекции // Российский журнал кожных и венерических болезней. Прил.: Герпес. 2006. №1. С.43-47.
- Львов Д.К., Баринский И.Ф., Лазаренко А.А. и др. Иммунизация вакциной (герпетическая культуральная инактивированная сухая) для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса 1 и 2 типов. Методические рекомендации МР 3.3.3.0002-10. М., 2010. 12 с.

References

1. Looker K.J., Magaret A.S., May M.T. et al. Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012 // PLoS One. 2015. V.28. №10(10). P.e0140765. Doi: 10.1371/journal.pone.0140765. eCollection 2015.
1. Looker KJ, Magaret AS, May MT, Turner KM, Vickerman P, Gottlieb SL, Newman LM. Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012. PLoS One. 2015 Oct 28; 10(10) 0140765. Doi: 10.1371/journal.pone.0140765. eCollection, 2015.

2. WHO guidelines for the treatment of Genital Herpes Simplex Virus. World Health Organization 2016. 46 p. Available at: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rts/genital-HSV-treatment-guidelines/en/> (accessed 07.09.2019).
3. Groves M. J. Genital herpes: a review. *Am. Fam. Physician*, 2016, vol. 93, no. 11, pp. 928-934.
4. Pattman R., Sankar N., Elawad B., Mbe P., Price D. Oxford handbook of genitourinary medicine, HIV, and sexual health. Oxford university press, 2010. 631 p.
5. Jiang X, Chentoufi AA, Hsiang C, Carpenter D, Osorio N, BenMohamed L, Fraser NW, Jones C, Wechsler SL. The herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript can protect neuron-derived C1300 and Neuro2A cells from granzyme B-induced apoptosis and CD8 T-cell killing. *J Virol*, 2011 Mar; 85(5):2325-32.
6. Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. Gerpevirusnye infektsii cheloveka (2-e izd. pererab., dop.): rukovodstvo dlya vrachey [Human herpesvirus infections] 2nd edition, revised and enlarged: Guidelines for physicians. Saint-Petersburg, SpetsLit Publ., 2013, 670 p.
7. Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N. Ispol'zovanie induktorov interferona pri virusnykh infektsiyakh [Use of interferon inducers in viral infections]. *Voprosy virusologii – Virology Issues*, 2015, vol.60, no.2. pp. 5-10.
8. Isakov V.A., Ermolenko D.K., Isakov D.V. Perspektivy terapii i profilaktiki prostogo gerpesa s monotonnym tipom retsidivirovaniya [Perspectives of treating and preventing monotonously relapsing herpes simplex virus infection]. *Ter. Arkhiv – Therapeutic Archive*, 2011, no.11. p.44-47.
9. Vedenie bol'nykh infektsiyami, peredavaemyimi polovym putem, i urogenital'nymi infektsiyami [Management of patients with sexually transmitted and urogenital infections]. *Klinicheskie rekomendatsii. pod red. A.A.Kubanovoy – Clinical recommendations*. Ed. by A.A.Kubanov. Moscow, 2012. P.114.
10. Women's Health in Primary Care. Edited by Anne Connolly, Bevan Healthcare, Amanda Britton, Cambridge University Press, 2017, 270 p. (Russ. ed.: A.Konnolli, A.Britton. Zhen-skoe zdorov'e. Rukovodstvo dlya vrachey pervichnogo zvena (2-e izd.). Perevod s angl., pod red. prof.V.I.Prilepskiy: MEDpress-inform, 2019. 498 p.).
11. Hancock RE, Nijnik A, Philpott DJ. Modulating immunity as a therapy for bacterial infections. *Nat Rev Microbiol.*, 2012 Mar 16;10(4):243-54. doi: 10.1038/nrmicro2745.
12. Masihi KN. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2000, vol.14, issue 3, pp.181-191.
13. Eliseeva M.Yu., Mynbaev O.A. A role of auxillary therapy immunotherapy in managing HPV-associated skin and mucosal lesions. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 2011, no.4. pp.104-111.
14. Khalidin A.A., Samgin M.A., L'vov A.N. Algoritm vedeniya bol'nykh retsidiviruyushchim prostym gerpesom: ot nauki k praktike [An algorithm for maintenance of patients with herpes simplex virus infection: from bench to bedside]. *Ros.zhurn.kozh. i ven. bol. Pril.: Gerpes – Russian Journal of Dermal and Sexually Transmitted Diseases. Suppl.: Herpes*, 2008, vol.1, pp.21-5.
15. Rusakevich P.S., Shmak K.I., Grishanovich R.V. Virusnye izmeneniya sheyki matki, assotsirovannye s dobrokachestvennymi i predrakovymi porazheniyami: novye vozmozhnosti lecheniya i profilaktiki [Virus-induced cervical changes associated with benign and precancer lesions: new opportunities for therapy and prevention]. *Meditsinskie novosti – Medical News*, 2010, no.3, pp. 1-7.
16. Ermolenko D.K., Isakov V.A. Immunopatogeneticheskie osobennosti tyazhelykh form genital'nogo gerpesa s monotonnym tipom retsidivirovaniya [Immunopathogenetic features of severe monotonously relapsing genital herpes]. *Vestn. S.Peterb. un-ta. Ser. – Bulletin of St. Petersburg University. Sec.11*, 2013, vol. 4, pp.69–75.
17. Barinskiy I.F., Samoylenko I.I., Zaytsev A.V. Kompleksnyy metod lecheniya khronicheskoy retsidiviruyushchey gerpetcheskoy infektsii [A combination approach to treatment of chronic relapsing herpes infection]. *Ros.zhurn.kozh. i ven. bol. – Russian Journal of Dermal and Sexually Transmitted Diseases. Suppl.: Herpes*. 2006, no.1, pp. 43-47.
18. L'vov D.K., Barinskiy I.F., Lazarenko A.A. et al. Immunizatsiya vaksinoi (gerpetcheskaya kul'tural'naya inaktivirovannaya sukhaya) dlya profilaktiki retsidivov infektsii, obuslovlennoy virusami prostogo gerpesa 1 i 2 tipov [Immunization with vaccine (herpes, cell-culture-derived inactivated) for prevention of herpes simplex virus 1 and 2-infection relapses]. *Metodicheskie rekomendatsii MR – Instructional Guidelines MR 3.3.3.0002-10*. Moscow, 2010, 12 p.