

Изучение противовирусных свойств мирамистина *in vitro* в отношении вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов

Результаты исследования подтверждают активность мирамистина против герпетической инфекции, обусловленной вирусом простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го антигенного типов. Противогерпетическая активность мирамистина в отношении ВПГ находится в прямой зависимости от концентрации препарата.

Герпетическая инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, занимает одно из ведущих мест по распространенности среди вирусных заболеваний. У большинства здоровых людей ВПГ-1 и ВПГ-2 вызывают широкий спектр заболеваний, причем как острую первичную инфекцию, так и рецидивирующие заболевания кожи и слизистых оболочек. У новорожденных и лиц с иммунодефицитами инфекция может протекать особенно тяжело и заканчиваться летальным исходом. Для профилактики и терапии инфекции ВПГ предложено много средств, однако препаратами выбора остаются нуклеозидные аналоги (например, ацикловир), которые обладают селективной антигерпесвирусной активностью, обусловленной подавлением репликации вируса и инаktivацией вирусной ДНК-полимеразы. С 1982 г. стали регистрироваться штаммы ВПГ, устойчивые к действию ацикловира (АЦВ), а за последние 10 лет, когда АЦВ стал основным противогерпетическим средством, частота выделения таких штаммов резко возросла, особенно от иммунокомпрометированных лиц [1]. По данным раз-

ных авторов, АЦВ-резистентные штаммы ВПГ встречаются в 4–14% случаев у онкологических больных, ВИЧ-инфицированных и лиц, перенесших трансплантацию органов и тканей или получающих длительную иммуносупрессивную терапию. В этой связи актуальной задачей является поиск и изучение новых противогерпетических средств с альтернативным механизмом противовирусного действия. Препарат Мирамистин® (мирамистин) из группы катионных антисептиков широко используется для индивидуальной профилактики заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), в том числе герпесвирусной инфекции (ГИ), а также для лечения бактериальных и грибковых осложнений у больных ЗППП. Имеются данные об успешном применении мирамистина при лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и легких различной этиологии. Сообщалось, что мирамистин проявляет антимикробную активность в отношении бактерий, грибов, простейших, а также обладает иммуномодулирующим и регенерирующим действиями, способностью повышать неспецифическую резистентность организма. Имеются данные

о противовирусном действии мирамистина в отношении ретровирусов (ВИЧ), парамиксовирусов (корь, паротит) и некоторых других [2, 3]. Обнаружено, что мирамистин проявляет активность на ранних этапах инфекционного процесса; в основе его действия лежит предотвращение адсорбции и пенетрации вируса в клетки хозяина. Учитывая, что механизм противовирусного действия мирамистина отличается от действия АЦВ, можно предположить, что использование мирамистина для профилактики и комплексной терапии ГИ позволило бы снизить не только частоту появления штаммов ВПГ, резистентных к действию ацикловира и его аналогов, но и снизить распространенность вируса среди лиц групп риска, а также повысить эффективность противогерпетического лечения.

В ГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» РАМН (г. Москва) группой ученых под руководством профессора, д.м.н. И.Ф. Баринского проведено исследование, целью которого было изучение *in vitro* противовирусной активности мирамистина на модели экспериментальной герпесвирусной инфекции, обусловленной ВПГ 1-го и 2-го антигенного типов, в культуре клеток почек зеленых мартышек Vero B.

Материалы и методы

Вирусы

Использовали ВПГ 2-го антигенного типа, штамм ВН, и ВПГ 1-го типа, штамм ЕС, полученные из лаборатории музейных



штаммов ГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» РАМН. Указанные вирусы после трех пассажей и титрования на культуре клеток Vero B хранили при температуре -70°C . Титр вируса определяли по Риду и Менчу и выражали в ТЦД₅₀/мл. Титр ВПГ-2 составил 5,0 ТЦД₅₀/мл, ВПГ-1 – 5,25 ТЦД₅₀/мл. Для заражения использовали вирус в дозе 10–100 ТЦД₅₀/лунку.

Культура клеток

Испытание противовирусной активности препарата мирамистин проводили на монослойной перевиваемой культуре клеток почек зеленых марьшшек Vero B, полученной из коллекции культур тканей НИИ вирусологии РАМН. Клетки культивировали в ростовой среде Игла (производства НИИ полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН) с добавлением 10% инактивированной нагреванием эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) производства компании Gibco, США, 2 мМ L-глутамин (Sigma, США) и антибиотиков (100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина). Поддерживающая среда отличалась тем, что в нее вносили 2% ЭТС. Клетки выращивали в 96-луночных планшетах (Costar, Великобритания) при 37°C во влажной атмосфере, содержащей 5% CO_2 ; посевная доза – 500 тыс. клеток/мл, или 50 тыс. клеток/лунку (в объеме 100 мкл).

Препараты

Препарат Мирамистин® предоставлен компанией «Инфамед» (г. Москва) в виде стерильного 1,0% раствора мирамистина (рН 6,8). В опытах использовали стерильные растворы препарата в диапазоне концентрации от 0,1 до 0,0005% (5–1000 мкг/мл). Препарат до нужной концентрации разводили питательной средой Игла, не содержащей сыворотки.

В качестве препарата сравнения использовали коммерческий препарат Зовиракс (Zovirax®, «ГлаксоСмитКляйн», Великобритания). Его разводили согласно инструкции в стерильной дистиллированной воде до концент-

рации 1 мг/мл и хранили при -20°C . Перед проведением эксперимента маточный раствор выдерживали при комнатной температуре и асептически готовили рабочие концентрации (от 1000 до 0,02 мкг/мл).

Дизайн исследования

После полного формирования в лунках планшета монослоя клеток Vero B (в течение 24 ч) ростовую среду удаляли, клетки трехкратно отмывали средой Игла и вносили в лунки в составе поддерживающей среды мирамистин (в максимально переносимых и меньших концентрациях) по одной из нижеприведенных схем. Противовирусную активность препаратов (ПАП) оценивали общепринятыми методами по их способности предотвращать развитие индуцируемого вирусами цитопатического действия (ЦПД) и ингибировать репродукцию вирусов в культуре клеток, а также по наличию вирулицидного действия [4–6]. Для профилактики герпесвирусной инфекции широко применяются вирулицидные препараты, оказывающие непосредственное разрушающее действие на вирусные частицы (например, оксолиновая мазь). Оценку вирулицидного действия проводили для того, чтобы выявить, посредством какого механизма мирамистин проявляет свою активность в отношении вируса простого герпеса: подавления репродукции вируса или в результате разрушения (повреждения) им вирусных частиц.

Схема 1 (оценка цитотоксического действия препарата на неинфицированные клетки): различные концентрации препарата вводили в состав поддерживающей среды, которой покрывали сформировавшийся монослой. Планшеты инкубировали в течение 96 ч, как указано выше. Действие препарата оценивали ежедневно методом световой микроскопии по степени изменения морфологии клеточного монослоя. Определяли ТЦД₅₀ препарата, которая соответствовала концентрации, вызывающей видимые нарушения морфологии у 50% клеток монослоя, и максимально переносимую концентрацию (МПК) –

Мирамистин обладает выраженной противовирусной активностью в отношении вируса простого герпеса и способностью тормозить репликацию вирусов в инфицированных культурах клеток.

наиболее высокую дозу препарата, не вызывающую видимых изменений клеточного монослоя, по сравнению с контролем. Для дальнейшего исследования применяли концентрации препаратов, не превышающие МПК.

Схема 2 (определение прямого вирулицидного действия препарата на вирионы ВПГ): в течение 1 ч инкубировали суспензии штаммов ВПГ-2 или ВПГ-1 в присутствии различных концентраций препарата мирамистин в среде Игла, при 37°C в атмосфере с 5% CO_2 с последующим титрованием суспензии в культуре клеток. Инокулымы из серийных разведений (101–106) вносили в лунки планшета с монослоем, планшеты инкубировали 1 ч при 37°C в атмосфере с 5% CO_2 , затем суспензию вируса удаляли, клетки трехкратно отмывали средой Игла и вносили в лунки свежую питательную среду, после чего планшеты инкубировали 96 ч в тех же условиях.

Схема 3 (оценка ранней профилактической активности): внесение препарата за 1 ч до инфицирования клеток. В лунки планшета с отмытым монослоем вносили питательную среду, содержащую мирамистин в указанных концентрациях, и инкубировали, как описано выше. Через 1 ч в лунки планшета вносили суспензию вируса и инкубировали в течение 1 ч. Затем суспензию вируса удаляли, в лунки вносили питательную среду, не содержащую препарат, и планшеты инкубировали, как описано выше, в течение 96 ч.

Схема 4 (оценка экстреннопрофилактической активности): внесение препарата через 1 ч после инфицирования клеток. Клетки инкубировали в обычных условиях. В лун-

Таблица 1. Определение прямого вирулицидного действия мирамистина на вирионы ВПГ-1 и ВПГ-2

Доза мирамистина, мкг/мл	Вирус простого герпеса 2-го типа, штамм ВН		Вирус простого герпеса 1-го типа, штамм ЕС	
	Титр вируса, lg ТЦД ₅₀ /мл	Снижение титра относительно контроля, lg ТЦД ₅₀ /мл	Титр вируса, lg ТЦД ₅₀ /мл	Снижение титра относительно контроля, lg ТЦД ₅₀ /мл
100–500	0*	5,00	0	5,25
50	0	5,00	1,00	4,25
25	4,00	1,00	3,00	2,25
12	4,25	0,75**	3,00	2,25
6	5,00	0	5,25	0
0 (контроль)	5,00	–	5,25	–

* Менее 0,25 lg ТЦД₅₀/мл.

** Различия с контролем статистически недостоверны ($p > 0,05$).

ки планшета вносили суспензию вируса и инкубировали 1 ч. Затем в лунки планшета вносили питательную среду, содержащую мирамистин в указанных концентрациях, и клетки инкубировали, затем среду с несвязавшимися вирусами удаляли и вносили в лунки питательную среду, содержащую препарат в тех же концентрациях. Через 15 мин действие препарата останавливали внесением в каждую лунку по 100 мкл ЭТС, планшеты помещали в термостат и выдерживали в тех же условиях в течение 96 ч.

Схема 5 (оценка поздней профилактической активности): внесение препарата через 12 ч после инфицирования клеток. В лунки планшета с отмытым монослоем вносили суспензию вируса и инкубировали в течение 12 ч. Затем суспензию вируса удаляли и вносили в лунки питательную среду, содержащую препарат в указанных концентрациях. Через 15 мин действие препарата останавливали внесением в каждую лунку по 100 мкл ЭТС, планшеты помещали в термостат и выдерживали в течение 96 ч в указанных выше условиях.

Оценку вирус-индуцированного ЦПД и противовирусной активности препаратов в культуре клеток проводили ежедневно при световой микроскопии по степени изменения морфологии клеточного монослоя [5]. Учет результатов проводили при наличии 100% ЦПД в лунках с контролем вируса – через 72–96 ч от момента инфицирования ВПГ-1 или ВПГ-2 соответственно.

С целью изучения влияния различных концентраций мирамистина на репродукцию вируса на 3–4-е сутки после инфицирования отбирали соответствующие пробы вируса и определяли его остаточную инфекционность. Пробы отбирали в микропробирки с крышкой (Eppendorf) и сохраняли при -70°C . Перед постановкой опыта пробы подвергали троекратному замораживанию-оттаиванию. Затем клеточный дебрис удаляли центрифугированием, готовили серийные 10-кратные разведения проб, которыми в дальнейшем инфицировали отмытый монослой клеток Vero B. Планшеты инкубировали 1 ч, затем суспензию вируса удаляли, троекратно отмывали клетки от несвязавшегося вируса и вносили в лунки свежую питательную среду. Планшеты выдерживали в течение 96 ч в указанных ранее условиях. Результаты титрования оценивали по общепринятой методике.

Противовирусную активность препарата оценивали по 50% ингибиторной концентрации (ИК₅₀), то есть минимальной концентрации препарата, при которой ЦПД вируса уменьшалось наполовину по сравнению с контролем.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методом вариационной статистики с использованием прикладных программ Excel 5.0. Достоверность разности полученных результатов оценивали с помощью критерия t Стьюдента, различия признавали достоверными при $p < 0,05$ [7, 8].

Результаты и обсуждение

Вначале в серии экспериментов изучено цитотоксическое действие мирамистина (по схеме 1 в диапазоне концентраций 5–1000 мкг/мл) на перевиваемую линию клеток Vero B. Установлено, что степень выраженности цитотоксического эффекта зависит от использованной концентрации мирамистина. Так, в концентрации 1000 мкг/мл препарат вызывает практически полную гибель клеток через 24 ч после контакта с ними, а в концентрации 500 мкг/мл вызывает изменение у 50% клеток монослоя (ТЦД₅₀). МПК мирамистина для клеток Vero B составила 100 мкг/мл. По данным теста с трипановым синим, процент жизнеспособных клеток через 96 ч инкубирования в присутствии 5–100 мкг/мл мирамистина практически не отличался от такового в контроле. Показатель ТЦД₅₀ Зовиракса составил 750 мкг/мл, МПК – 500 мкг/мл.

Изучение активности мирамистина по схеме 2 в концентрациях 5–5000 мкг/мл показало, что препарат проявляет прямое дозозависимое вирулицидное действие в отношении ВПГ-2 и ВПГ-1 (табл. 1). Как видно из данных, представленных в таблице 1, вирулицидное действие мирамистина в отношении вирионов ВПГ-2 было немного активнее. Так, в концентрации 50 мкг/мл препарат способствовал уменьшению количества жизнеспособных вирионов ВПГ-1 более чем в 10 000 раз и полностью инактивировал все вирионы ВПГ-2. Мирамистин в концентрации 100 мкг/мл (что соответствует стандартному 0,01% раствору) полностью инактивировал все вирионы ВПГ-1 и ВПГ-2.

Изучение профилактического эффекта применения мирамистина на модели инфекции, вызванной ВПГ-2 и ВПГ-1 в культуре клеток Vero B, позволило установить следующее. Мирамистин в концентрациях 100 мкг/мл и более проявлял высокую профилактическую активность, которая не зависела от типа вируса простого герпеса или схемы применения препарата. Полная инактивация ВПГ-1 по схе-



ме 4 отмечена при концентрации 50 мкг/мл, по двум другим схемам – 100 мкг/мл и выше. В присутствии 12–25 мкг/мл мирамистина, применяемого по схемам 3 или 5, инфекционность ВПГ-2 снижалась в 10–56 раз (что соответствует снижению титра вируса на 1,00–1,75 lg).

Препарат сравнения (Зовиракс) в широком диапазоне концентраций обеспечивал полное блокирование ЦПД вируса в течение 96-часового периода наблюдения не только при низкой, но и при высокой множественности инфицирования. Следует отметить, что при внесении на ранних этапах после заражения (через 1 ч после адсорбции вируса) этот препарат с высокой степенью достоверности снижал инфекционность испытанных вирусов (табл. 3). Эффективность его действия по мере снижения концентрации плавно снижалась. МИД₅₀ препарата по отношению к ВПГ-2 составляет 0,2 мкг/мл, по отношению к ВПГ-1 – 0,7 мкг/мл.

Из представленных данных следует, что в экспериментах *in vitro* на модели герпесвирусной инфекции в культуре чувствительных клеток Vero B, обусловленной ВПГ-1 (штамм ЕС) и ВПГ-2 (штамм ВН), мирамистин обладает выраженным противовирусным эффектом. Противогерпетическая активность в отношении ВПГ находится в прямой зависимости от концентрации препарата. Оптимальными для предотвращения репродукции этих вирусов в клетках Vero B следует считать концентрации мирамистина 50–100 мкг/мл (от 0,01 до 0,005%). Полученные результаты согласуются с ранее выявленной противовирусной активностью мирамистина в отношении других сложноустроенных вирусов [2] и подтверждают роль суперкапсида как главной мишени противовирусной активности этого препарата.

В исследовании выявлена вирулицидная активность мирамистина в отношении как ВПГ-1, так и ВПГ-2. При использовании разных профилактических схем обработки препарат обладал выражен-

Таблица 2. Оценка профилактического действия мирамистина на вирионы ВПГ-1 и ВПГ-2 *in vitro* при заражении культуры ткани Vero B

Доза мирамистина, мкг/мл	Титры герпесвируса (lg ТЦД ₅₀ /мл) после профилактического применения мирамистина по разным схемам					
	Схема 3		Схема 4		Схема 5	
	ВПГ-2	ВПГ-1	ВПГ-2	ВПГ-1	ВПГ-2	ВПГ-1
100–500	0*	0	0	0	0	0
50	0	5,00**	0	0	0	4,00
25	3,25	5,25	0	5,25	4,00	5,25
12	3,25	5,25	4,00	5,25	4,00	5,25
6	5,00	5,25	5,00	5,25	4,75**	5,25
0 (контроль)	5,00	5,25	5,00	5,25	5,00	5,25

* Менее 0,25 lg ТЦД₅₀/мл.

** Различия с контролем статистически недостоверны (p > 0,05).

Таблица 3. Эффективность препарата Зовиракс в отношении ВПГ-1 и ВПГ-2 при использовании по схеме 5 (через 1 ч после инфицирования клеток Vero B)

Доза Зовиракса, мкг/мл	Вирус простого герпеса 2-го типа, штамм ВН		Вирус простого герпеса 1-го типа, штамм ЕС	
	Титр вируса, lg ТЦД ₅₀ /мл	Снижение титра относительно контроля, lg ТЦД ₅₀ /мл	Титр вируса, lg ТЦД ₅₀ /мл	Снижение титра относительно контроля, lg ТЦД ₅₀ /мл
62,5	1,50	3,50	1,50	4,00
31,5	1,50	3,50	1,50	4,00
15,0	2,00	3,00	2,00	3,50
7,5	2,00	3,00	2,00	3,50
3,5	2,00	3,00	2,50	3,00
1,5	2,50	2,50	2,50	3,00
0,75	3,00	2,00	3,00	2,50
0,35	3,50	1,50	3,50	2,00
0,15	3,75	1,25	4,50	1,00
0,07	4,25	0,75	Н.и.	–
0 (контроль)	5,00	–	5,50	–

Н.и. – не исследовали.

ной противовирусной активностью как в отношении ВПГ-2, так и в отношении ВПГ-1. Для выяснения отличий в действии мирамистина на различные штаммы ВПГ требуется проведение дополнительных исследований. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования мирамистина в комплексной терапии герпетической инфекции.

Выводы

1. Мирамистин обладает выраженной противовирусной активностью в отношении вируса простого герпеса, проявляет вирулицидные свойства и обладает способностью тормозить репликацию вирусов в инфицированных культурах клеток, что приводит к существенно-

му снижению титров инфекционной активности ВПГ.

2. При использовании разных профилактических схем обработки мирамистин проявляет выраженную противовирусную активность. Так, в концентрации 50 мкг/мл препарат способствовал уменьшению количества жизнеспособных вирионов ВПГ-1 более чем в 10 000 раз и полностью инактивировал вирионы ВПГ-2.

Мирамистин в концентрации 100 мкг/мл (что соответствует стандартному 0,01% раствору) полностью инактивировал вирионы ВПГ-1 и ВПГ-2.

3. Противогерпетическая активность мирамистина в отношении ВПГ находится в прямой зависимости от концентрации препарата. ●

Литература
→ С. 57



Литература

4. *Потекаев Н.С., Константинов А.В., Вильнер В.Л.* Опыт лечения интерфероном пузырькового и опоясывающего герпеса // Актуальные вопросы вирусных инфекций. М.: Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН, 1965.
5. *Халдин А.А., Самгин М.А.* Простой герпес (дерматологические аспекты). М.: МЕДпресс-информ, 2002. 160 с.
6. *Халдин А.А., Самгин М.А., Баскакова Д.В., Васильев А.Н.* Местная терапия простого герпеса: PRO и CONTRA // Герпес. 2007. № 2.
7. *Малиновская В.В., Учайкин В.Ф. и др.* О применении Виферона для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний в педиатрической и акушерской практике: Информационное письмо. М., 1999. 13 с.
8. *Пахомова Е.В., Маркина О.К.* Опыт использования Виферона при герпесвирусных инфекциях у женщин: исходы беременности и родов // Герпес. 2008. № 2.
9. *Халдин А.А., Полеско И.В.* Алгоритм терапии обострений и вторичной профилактики простого герпеса Вифероном // Герпес. 2006. № 1. С. 58–59.
10. *Курбатова Г.П., Иванова В.В., Родионова А.В.* Препараты интерферона в терапии острых респираторно-вирусных и перинатальных инфекций у детей. Экспериментально-клинические исследования применения рекомбинантного а2-в-интерферона (Виферона). Руководство для врачей / Под ред. В.В. Малиновской, М.Г. Романцова. М., 1997. 75 с.
11. *Tareeva T.G., Antipova I.I., Malinovsky V.V. et al.* Immune and interferon status in newborns after Viferon treatment of pregnant women with cytomegalovirus and herpes infection // Russ. J. Immunol. 2000. Vol. 5. № 2. P. 193–202.

ООО «ИНФАМЕД»

Изучение противовирусных свойств мирамистина in vitro в отношении вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов

1. *Bacon T.H., Levin M.J., Leary J.J. et al.* Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy // Clin. Microbiol. Rev. 2003. Vol. 16. № 1. P. 114–128.
2. *Агафонов А.П., Скарнович М.О., Петрищенко В.А. и соавт.* Изучение in vitro антивирусных свойств Мирамистина® в отношении вирусов кори и паротита // Антибиотики и химиотерапия. 2005. Вып. 50. № 5–6. С. 17–19.
3. *Криворутченко Ю.Л.* Дозозависимая инактивация мирамистином внеклеточного вируса иммунодефицита человека // Вопр. вирусол. 1998. № 3. С. 122–124.
4. *Cotarelo M., Catalán P., Sánchez-Carrillo C. et al.* Cytopathic effect inhibition assay for determining the in vitro susceptibility of herpes simplex virus to antiviral agents // J. Antimicrob. Chemother. 1999. Vol. 44. № 5. P. 705–708.
5. *De Clerg E., Descamhs J., Verkelst G. et al.* // J. Inf. Dis. 1980. Vol. 141. № 5. P. 563–574.
6. *Kruppenbacher J.P., Kläss R., Eggers H.J.* A rapid and reliable assay for testing acyclovir sensitivity of clinical herpes simplex virus isolates independent of virus dose and reading time // Antiviral Res. 1994. Vol. 23. № 1. P. 11–22.
7. *Ларкин Г.Ф.* // Биометрия. М., 1980. С. 106–107.
8. *Пшеничников В.А., Семенов Б.Ф., Зезеров Е.Г.* Стандартизация методов вирусологических исследований. М., 1974. С. 123–126.

Е.В. ШИБАЕВА

Применение инновационного геля Алломедин в купировании рецидивов простого герпеса

1. *Гомберг М.А.* Клинический разбор случая генитального герпеса у молодой женщины // РМЖ. 2010. Т. 18. № 12. С. 2–7.
2. *Халдин А.А.* Некоторые клинические особенности простого герпеса гениталий // Гинекология. Материалы II Российского герпес-форума: герпес и беременность. М., 2007. С. 11–13.
3. *Бартон С.Э.* Генитальный герпес: европейский взгляд на проблему. Гинекология. Материалы II Российского герпес-форума: герпес и беременность. М., 2007. С. 3–4.
4. *Прилепская В.Н.* Герпетическая инфекция и репродуктивное здоровье // Гинекология. Материалы II Российского герпес-форума: герпес и беременность. М., 2007. С. 5–7.
5. *Марченко Л.А., Лушкова И.П.* Стратегия врача при планировании беременности у женщин с генитальным герпесом // Гинекология. Материалы II Российского герпес-форума: герпес и беременность. М., 2007. С. 8–10.
6. *Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н.* Цитокиновая система в иммунопатогенезе рецидивирующей герпесвирусной инфекции и пути коррекции // Российский журнал кожных и венерических болезней. Прил. «Герпес». 2009. № 1. С. 17–23.
7. *Гомберг М.А.* Герпес и беременность. Консультирование как мера профилактики осложнений беременности и родов // Гинекология. Материалы II Российского герпес-форума: герпес и беременность. М., 2007. С. 16–18.
8. *Халдин А.А., Чистик О.В., Игнатъев Д.В.* Простой герпес: этиология, патогенез, диагностика, лечение // Практическая медицина (дерматовенерология). 2009. Т. 5. № 37. С. 115–119.
9. *Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г.* Герпесвирусная инфекция. Рекомендации для врачей. СПб., 2006. 96 с.
10. *Неизвестная эпидемия: герпес (патогенез, диагностика, клиника, лечение). Сборник статей / Сост. Ф.И. Абазова. Смоленск: Фармаграфикс, 1997. 162 с.*
11. *Марченко Л.А., Лушкова И.П.* Дифференцированная тактика ведения больных с генитальным герпесом // Гинекология. 2005. Т. 7. № 3. С. 159–164.
12. *Молочков В.А., Прокофьев А.А.* Индинол в комплексной терапии рецидивирующей герпетической инфекции // Российский журнал кожных и венерических болезней. Прил. «Герпес». 2008. № 1. С. 47–50.
13. *Looker K.J., Garnett G.P., Schmid G.P.* An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection // Bull. World Health Organ. 2008. Vol. 86. № 10. P. 805–812.
14. *Кубанова А.А., Кубанов А.А., Лесная И.Н., Мартынова А.А.* Эпидемиологический анализ заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами в Российской Федерации в 2008 году // Тезисы научных работ III Всероссийского конгресса дерматовенерологов. Казань, 2009. С. 11.
15. *Огрызко Е.В., Вартапетова Н.В., Виноградова С.А.* Анализ заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, на территории Российской Федерации (2008–2009) // Клиническая дерматология и венерология. 2010. № 6. С. 33–39.
16. *Кубанова А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А. и соавт.* Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами