

УДК 616.523 – 085.356 – 084

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВИТАМИНОВ И ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

¹Степанов М.И., ²Архипов Г.С.¹Новгородская областная клиническая больница, Великий Новгород;²Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород,
e-mail: stepanov_m@rambler.ru

В настоящее время известно 13 витаминов и 10 эссенциальных для иммунной системы микроэлементов, обладающих выраженной способностью влиять на метаболизм. Дефицит эссенциальных микронутриентов может приводить к снижению резистентности организма к инфекциям. Рецидивирующая герпетическая инфекция рассматривается сейчас как маркер иммунодефицитного состояния. Первоначально внимание исследователей фокусировалось на способности соединений витаминов и минералов непосредственно подавлять репликацию вирусов. После создания ацикловира основу лечения и профилактики рецидивирующей герпетической инфекции в клинической практике составляют препараты ациклических нуклеозидов. С конца 20 века после успехов, достигнутых в клинической иммунологии, интенсивно изучается влияние эссенциальных микронутриентов на факторы иммунологической защиты. В настоящее время много работ посвящено иммуномодулирующим эффектам микронутриентов, среди них относительно небольшое количество исследований выполнено при рецидивирующем герпесе. Изучалось влияние на иммунную систему витаминов А, Е, D. Выявлено, что дефицит витаминов при герпесе приводит к изменению функциональной активности натуральных и антигенспецифических цитотоксических лимфоцитов, нарушению выработки цитокинов.

Ключевые слова: герпес, витамины и минералы, иммунитет, иммунодефицит

VITAMINS AND ESSENTIAL TRACE ELEMENTS IN THE MANAGEMENT OF RECURRENT HERPES SIMPLEX INFECTIONS

¹Stepanov M.I., ²Arkhipov G.S.¹Novgorod Regional Hospital, Velikiy Novgorod;²Novgorod State University, Velikiy Novgorod, e-mail: stepanov_m@rambler.ru

The article represents historical review of application of vitamins and minerals for treatment recurrent herpes simplex infections. It is now known 13 vitamins and 10 essential trace elements for the immune system. Recurrent herpes simplex infections are markers of immune deficiency. Insufficiency of essential micronutrients may be a risk factor for relapsing lesions of HSV-1 or HSV-2. At first, the researchers focused on the ability of vitamins and trace substances to suppression viral replication in vitro. Antiviral activity was a basis for developments of approaches to treatment. Nucleoside and nucleotide analogues have proven to be an effective approach toward the development of antiviral compounds. However, no treatment can prevent HSV reactivation. Numerous studies can provide valuable insight for understanding micronutrients requirements as they relate to innate and adaptive immune responses during infectious diseases. Occasionally studies have assessed influence vitamins on immune response to herpes simplex viruses. Deficiency of vitamins A, E, D leads to disturbance the functional activity of natural and antigen-specific cytotoxic lymphocytes, disruption of cytokine production. It is necessary to change the approach to use of vitamins and trace substances in the management of recurrent herpes simplex infections. Essential micronutrients are not antiviral drugs. However, they are important natural remedies for immune system.

Keywords: herpes simplex, vitamins and minerals, immunity, immune deficiency

Витамины и эссенциальные микроэлементы являются необходимыми пищевыми компонентами и в естественных условиях поступают в организм с продуктами питания. В настоящее время известно 13 групп соединений, отнесённых к витаминам. Это витамины: А, Е, D, К, С, В₁, В₂, В₆, В₉, В₁₂, Н, РР, пантотеновая кислота. Эссенциальными, или необходимыми, для иммунной системы, признано 10 микроэлементов: Fe, I, Cu, Zn, Co, Mo, Cr, Se, Mn, Li. Витамины и микроэлементы объединяют под общим названием — эссенциальные микронутриенты. Их отличительной особенностью является способность в малых количествах оказывать выраженное регулирующее влияние на метаболические процессы [2, 6, 8, 9].

По современным представлениям рецидивирующая герпетическая инфекция, вызванная вирусами простого герпеса 1 и 2 типов, является маркером иммунодефицитного состояния [3, 4]. При герпесе поражаются практически все звенья иммунитета [4, 7]. Активация вируса сопровождается глубокими изменениями в иммунной системе с угнетением реакций клеточного иммунитета, снижением продукции лейкоцитами интерферона, изменением уровня цитокинов, уменьшением выработки противогерпетических антител, снижением количества и функциональная активность цитотоксических CD8⁺- и CD16⁺-лимфоцитов [4, 5, 7]. Выделяют четыре основных вида иммунопатологических нарушений при обо-

стрениях простого герпеса: транзиторные нарушения, иммунодефицит с преобладанием Т-клеточного ответа, иммунодефицит с преобладанием В-клеточного ответа, недифференцированные нарушения [10]. Иммунодефицит, сопутствующий рецидивирующей герпетической инфекции, может быть обусловлен как результатом действия внешних причин, так и лимфотропностью самого вируса, его способностью поражать клетки иммунной системы [4].

Манифестация простого герпеса может быть спровоцирована острыми и хроническими инфекционными заболеваниями, переутомлением, стрессами, травмами, физическими нагрузками, избыточной инсоляцией, переохлаждением. В клинической практике встречаются вторичные иммунодефициты, причины развития которых трудно установить. Лечение больных рецидивирующим герпесом представляет определённые трудности, в частности, из-за отсутствия четкого понимания отдельных механизмов заболевания и рецидивирующего течения [4]. В настоящее время при часто рецидивирующем герпесе предлагается длительное лечение нуклеозидными препаратами, обладающими супрессивным действием на вирус [4, 10, 23]. В то же время врач должен помнить о недостатках, присущих всей группе ациклических нуклеозидов: препараты подавляют только активную репликацию герпесвирусов, поэтому разовое (курсовое) применение препаратов этой группы не предотвращает развитие рецидивов болезни, инфицирование родственным или новым типом вируса и не влияет на показатели иммунитета [4]. Отсутствие эффективных средств, обеспечивающих профилактику рецидивов обострений герпеса, привело к тому, что длительный непрерывный прием ацикловира для некоторых пациентов стал единственным средством избежать повторных обострений. Имеются сообщения о высоком распространении рецидивирующего герпеса среди отдельных групп населения, в частности среди детей [1], поэтому в настоящее время остаётся актуальным поиск средств, обеспечивающих стойкую ремиссию при герпетической инфекции. В России с этой целью рекомендуется этапное лечение рецидивирующего герпеса с применением иммуномодуляторов и вакцинотерапии [4, 10]. Использование витаминов и минералов отводится второстепенная роль. Как природные антиоксиданты рекомендуются витамины Е и С [3, 4, 11]. В иностранной литературе есть мнение, что из микронутриентов при рецидивирующем герпесе могут принести пользу витамины С и Е, цинк и литий [11, 15],

но до выполнения рандомизированных контролируемых исследований проведенные с ними клинические испытания могут рассматриваться как предварительные [15, 29].

Существует несколько предположений относительно возможности наличия связи между обеспеченностью организма эссенциальными микронутриентами и рецидивированием простого герпеса. Клетки иммунной системы для обеспечения своих функций постоянно нуждается в поступлении пластического материала и обеспечении энергией, поэтому их работа в значительной степени зависит от нормального протекания метаболических процессов. Витамины и эссенциальные микроэлементы обеспечивают регулируемую роль в обмене веществ. Дефицит хотя бы одного из эссенциальных микронутриентов приводит к выраженным нарушениям метаболизма. Отмечено, что сезонность обострений простудных вирусных заболеваний совпадает с периодами снижения поступления витаминов [6]. Обострения герпетической инфекции также усиливаются в зимнее и весеннее время [1].

Рецидивы герпеса, как правило, возникают в стрессовых ситуациях для организма. Известно, что в состоянии стресса значительно возрастает потребность во многих микронутриентах [2, 6, 8, 9]. Сама по себе герпетическая инфекция требует мобилизации защитных сил организма.

Необходимо отметить трудности и особенности изучения недостаточности отдельных витаминов и минералов. Дефицит одного микронутриента сложно воспроизвести даже в лабораторных условиях. В реальной жизни, как правило, наблюдается относительная недостаточность одновременно нескольких витаминов и минералов, которая может сочетаться со снижением поступления других необходимых компонентов пищи: белков, незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот, витаминоподобных веществ. Витамины и минералы активно влияют друг на друга. Образуется сложная сеть синергичных и антагонистических взаимодействий [2, 6, 8, 9]. Всё это затрудняет выявление причинно-следственных связей между содержанием конкретных микронутриентов и наблюдаемыми отклонениями.

Наибольшее применение для лечения и профилактики герпетической инфекции нашёл витамин Е. Он рекомендован для применения в клинической практике и входит в состав комбинированных препаратов [3, 4, 11]. Витамин Е обладает некоторой противовирусной активностью *in vitro*, но это свойство не является решающим для применения его

в лечении герпетической инфекции [43]. Более важное значение придаётся его способности стабилизировать липидный слой клеточных мембран за счет антиоксидантных свойств [4, 42]. Были получены положительные результаты при местном применении витамина Е [29]. В экспериментах на животных показано, что внутреннее употребление витамина Е облегчает течение герпетической инфекции и улучшает иммунный ответ организма [41, 42].

Положительный эффект при лечении герпетической инфекции витамином С был получен ещё в первой половине 20 века [29]. Выявлена способность аскорбиновой кислоты непосредственно подавлять развитие вируса простого герпеса [22, 28, 29, 50]. Получены положительные результаты при использовании витамина С для профилактики и лечения герпетической инфекции в опытах на животных [16]. Положительный эффект достигался и при исследованиях на людях [19, 29, 37, 48]. Аскорбиновая кислота обладает выраженными антиоксидантными свойствами. Противовирусное действие усиливается в присутствии ионов меди и железа как *in vitro* [44, 50], так и в опытах на животных [16]. Оказалось, что дегидроаскорбиновая кислота (обратимо окисленная форма витамина С) обладает значительно большей антивирусной активностью, чем сама аскорбиновая кислота [28]. Лечебный эффект при простудных вирусных заболеваниях достигается при использовании больших доз витамина С. Для взрослых это составляет более 1–2 граммов в сутки. При этом предельно допустимой дозой аскорбиновой кислоты, не вызывающей побочных эффектов, считается 7,5 мг/кг массы в сутки, или около 700 мг для взрослого человека [8]. При употреблении больших количеств витамина С *per os* избыточное количество не усваивается организмом и удаляется через кишечник [2, 6, 8].

Взгляды на использование витамина А для лечения и профилактики рецидивов герпетической инфекции прошли эволюцию от оптимистических до полной утраты интереса. Первоначально было показано, что витамин А и другие жирорастворимые витамины обладают способностью подавлять размножение вируса простого герпеса 2 типа и прочих вирусов, содержащих липиды. Наибольшей активностью обладал ретинол [43]. В опытах на крысах установлено, что при дефиците витамина А экспериментальное заражение вирусом герпеса 1 типа приводит к более тяжелому течению заболевания [39] и сопровождается более выраженными нарушениями иммунитета [40]. Однако в последующих работах полу-

чены результаты, противоречащие данным выводам. На кроликах получен парадоксальный эффект – герпетический кератит протекал легче у животных с недостаточностью витамина А [33].

Между уровнем витамина А в сыворотке и выделением ДНК вируса простого герпеса из цервикального канала у ВИЧ-инфицированных женщин была выявлена высокая корреляция [38]. Проведённые в последующем рандомизированные клинические испытания двойным слепым методом с плацебо контролем не выявили положительного эффекта применения витамина А на степень выделения ДНК вируса простого герпеса [14]. В настоящее время отсутствуют рекомендации для практических врачей по применению витамина А для лечения и профилактики рецидивов герпетической инфекции [3, 4, 10, 11, 15, 23].

Витамин К *in vitro* изначально показал низкую противовирусную активность в отношении вируса герпеса [43], и в дальнейшем к нему не проявлялся интерес. Примеры исследований применения витаминов группы В для лечения и профилактики рецидивирующего простого герпеса в открытых источниках отсутствуют.

Показано, что при рецидивирующем лабиальном герпесе значительно снижено содержание цинка в слюне, особенно в острую фазу [35]. Использование препаратов цинка для лечения герпетической инфекции начинается с изучения противовирусной активности ионов цинка *in vitro* [27, 31, 32, 44]. После получения обнадеживающих результатов проведены опыты на мышах с местным применением сульфата цинка при экспериментальном генитальном герпесе [46] и в сочетании с системным введением [47]. Местное применение препаратов цинка у пациентов в период обострения уменьшало клинические проявления и ускоряло заживление герпетических поражений [17, 21, 25, 30, 49]. Проводились испытания внутреннего применения препаратов цинка при генитальном герпесе [26, 34]. Предварительно получены положительные результаты как для облегчения обострений, так и для уменьшения частоты рецидивов. Лечение цинком в иностранной литературе рассматривается как вспомогательное средство [15]. В России в рекомендациях для практических врачей цинк не упоминается [3, 4, 10]. Изучение профилактического действия местного применения препаратов цинка при генитальном герпесе продолжается и в настоящее время в связи с актуальностью этой проблемы у ВИЧ-инфицированных пациентов [24].

Микроэлемент литий считается эссенциальным для иммунной системы. Было показано, что его соединения обладают способностью *in vitro* оказывать непосредственное супрессивное действие на вирус простого герпеса [45]. Описано прекращение герпетических высыпаний на фоне лечения карбонатом лития депрессивных состояний в психиатрической практике [13, 18, 36]. В России в практических рекомендациях для врачей литий не упоминается [3, 4, 10]. В иностранной литературе признаётся возможным получение положительных результатов при использовании препаратов лития, но считается, что они должны быть подтверждены рандомизированными контролируемыми клиническими испытаниями [11, 15].

Отличительной чертой исследований, связанных с изучением возможности применения эссенциальных микронутриентов для лечения и профилактики рецидивов герпетической инфекции, было то, что первоначально основное внимание обращалось на витамины и минералы, которые могли при определённых условиях оказывать непосредственное подавляющее действие на вирус герпеса [22, 27, 28, 29, 31, 32, 43, 45, 50]. Обычно в культуре клеток находились соединения, которые обладали наибольшим противовирусным эффектом и при этом не оказывали повреждающего действия на сами клетки. В дальнейшем проводились опыты по местному и внутреннему применению этих веществ на экспериментальных животных и пациентах.

После создания ацикловира потерялся смысл изучения прямых антивирусных свойств среди соединений, которые являются обычными компонентами здоровой пищи. Ациклический нуклеозид ацикловир признан эффективным и безопасным противовирусным средством и считается сейчас «золотым стандартом» в лечении герпетической инфекции. Побочные эффекты могут отсутствовать после пяти лет непрерывного приема препарата. Ацикловир и другие ациклические нуклеозиды, обладая способностью надежно подавлять вирус простого герпеса, не обеспечивают формирование стойкого противовирусного иммунитета [4]. Для восстановления нормальной работы иммунной системы предлагается этапное лечение с применением иммуномодуляторов и вакцинотерапии [3, 4, 10].

Изучение особенностей влияния витаминов на иммунную систему значительно отстало по времени от их открытия. Интенсивное развитие современной иммунологии стало возможным после 1975 года в результате изобретения Жоржем Кёлером (Kohler

G.) и Сезаром Мильштейном (Milstein C.) процесса получения моноклональных антител. Открытие всех известных сейчас витаминов было завершено в 30-е годы прошлого века. Исследования, в которых изучалось действие витаминов на состояние факторов иммунной системы, появились в конце 20 века, и в настоящее время этому вопросу посвящено большое количество работ. Влиянию эссенциальных микронутриентов на иммунитет при герпетической инфекции уделено относительно мало внимания. Имеются исследования по изучению влияния на иммунную систему при простом герпесе витаминов А, D, Е.

У крыс, получавших диету без витамина А, экспериментальный офтальмогерпес протекал тяжелее по сравнению с контрольными животными. При этом до заражения вирусом выявлялось снижение активности НК-клеток и ответа лимфоцитов селезёнки и лимфоузлов на конковалин А. На фоне инфекции в обеих группах снижалась активность натуральных киллеров и реакция на конковалин А, но ответ лимфоцитов на герпетический антиген был выше у животных с дефицитом витамина А и, по мнению авторов, отражал тяжесть инфекции [40].

При дефиците витамина Е у мышей нарушается функционирование цитотоксических и регуляторных Т-лимфоцитов, дендритных клеток. При экспериментальном герпетическом энцефалите специфические цитотоксические CD8⁺-лимфоциты теряют способность быстро проникать через гематоэнцефалический барьер и снижают выработку γ -интерферона [41, 42].

Показано, что витамин D способен облегчать течение герпетической инфекции у мышей через воздействие на толл-подобные рецепторы и усиление выработки провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- α [20].

Заключение

Витамины и минералы, благодаря своей роли регуляторов метаболизма, влияют на функционирование иммунной системы и являются важным фактором обеспечения резистентности к инфекциям. С конца 20 века после успехов, достигнутых в клинической иммунологии, интенсивно изучается влияние витаминов и минералов на работу иммунной системы. Рецидивирующая герпетическая инфекция в настоящее время рассматривается как маркер иммунодефицитного состояния. В первоначальных исследованиях роли эссенциальных нутриентов в противовирусной защите изучалась их способность непосредственно подавлять репликацию вирусов. После создания эф-

фективных препаратов на основе ациклических нуклеозидов внимание исследователей фокусируется на иммуномодулирующих свойствах витаминов и минералов. Влиянию микронутриентов на состояние иммунитета при простом герпесе посвящено относительно небольшое количество научных работ. Особое положение эссенциальных микронутриентов, как класса соединений, являющихся естественными компонентами здоровой пищи, и тесная функциональная связь между ними осложняют изучение роли отдельных витаминов и микроэлементов.

Список литературы

1. Вилова К.Г., Боева О.К., Вилова Т.В. Распространенность хронического рецидивирующего герпетического стоматита у школьников городской гимназии // *Фундаментальные исследования*. – 2008. – № 7. – С. 23–24.
2. Горбачёв В.В., Горбачёва В.Н. Витамины, микро- и макроэлементы: справочник. – Минск: Книжный дом, Интерпрессервис, 2002. – 544 с.
3. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.А. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
4. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 303 с.
5. Мельниченко А.В., Мезенцева М.В., Шаповал И.М., Трегубова М.И., Подчерняева Р.Я., Львов Н.Д. // *Вопросы вирусологии*. – 2011. – Т. 56, № 6. – С. 33–36.
6. Микронутриенты в питании здорового и больного человека: справочное руководство по витаминам и минеральным веществам / Е.А. Тутельян, В.Б. Спиричев, Б.П. Суханов, В.А. Кудашева. – М.: Колос, 2002. – 424 с.
7. Полеско И.В., Бутов Ю.С., Малиновская В.В., Халдин А.А. // *Российский медицинский журнал*. – 2001. – №6. – С. 37–38
8. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 960 с.
9. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биозлементы в медицине. – М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. – 272 с.
10. Халдин А.А., Львов А.Н., Маркова Ю.А., Чистик О.В. // *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. – 2010. – Т.2, № 2. – С. 59–65.
11. Циммерманн М. Микроэлементы в медицине (по Бургерштайну): пер. с нем. – М.: Арнебия, 2006. – 288 с.
12. Шувалова Е. П. Инфекционные болезни. – М.: Медицина, 2005. – 695 с.
13. Amsterdam J. D., Maislin G., Rybakowski J. A possible antiviral action of lithium carbonate in Herpes simplex virus infections // *Biol. Psychiatry*. – 1990. – Vol. 27. – P. 447–453.
14. Baeten J.M., McClelland R.S., Corey L., Overbaugh J., Lavreys L., Richardson B.A., Wald A., Mandaliya K., Bwayo J.J., Kreiss J.K. // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 189, №8. – P. 1466–1471.
15. Beauman J.G. Genital herpes: a review. // *Am. Fam. Physician*. – 2005 – Vol. 72, № 8. – P. 1527–1534.
16. Betanzos-Cabrera G., Ramirez F.J., Muñoz J.L., Barrón B.L., Maldonado R. // *J Virol. Methods*. – 2004. – Vol. 120, № 2. – P. 161–165.
17. Brody I. Topical treatment of recurrent Herpes simplex and post-herpetic erythema multiforme with low concentrations of zinc sulphate solution // *Br. J. Dermatol.* – 1981. – Vol. 104. – P. 191–194.
18. Bschor T. Complete suppression of recurrent herpes labialis with lithium carbonate // *Pharmacopsychiatry*. – 1999. – Vol. 32. – P. 158.
19. Cathcart R.F. Vitamin C in the treatment of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) // *Med. Hypotheses*. – 1984. – Vol. 14. – P. 423–433.
20. Choi B., Lee E.S., Sohn S. Vitamin D3 ameliorates herpes simplex virus-induced Behçet's disease-like inflammation in a mouse model through down-regulation of Toll-like receptors. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 29, № 4, Suppl. 67. – P. 13–19.
21. Eby G.A., Halcomb W.W. Use of topical zinc to prevent recurrent Herpes simplex infection: review of literature and suggested protocols // *Med. Hypotheses*. – 1985. – Vol. 17, № 2. – P. 157–165.
22. Ericsson Y., Lundbeck H. Antimicrobial effect in vitro of the ascorbic acid oxidation // *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* – 1955. – Vol. 37, № 6. – P. 493–506.
23. European guideline for the management of genital herpes, 2010 / R. Patel, S. Alderson et al. // *Int. J. STD AIDS*. – 2011. – Vol. 22, № 1. – P. 1–10.
24. Fernández-Romero J.A., Abraham C.J., Rodriguez A., Kizima L., Jean-Pierre N., Menon R., Begay O., Seidor S., Ford B.E., Gil P.I., Peters J., Katz D., Robbiani M., Zydowsky T.M. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56, № 1. – P. 358–368.
25. Finnerty E.F. Topical zinc in the treatment of Herpes simplex // *Cutis*. – 1986. – Vol. 37, №2. – P. 130–131.
26. Fitzherbert J.C. Genital herpes and zinc // *Med. J. Aust.* – 1979. – Vol. 1, № 9. – P. 399.
27. Fridlender B., Chejanovsky N., Becker Y. Selective inhibition of Herpes simplex virus type I DNA polymerase by zinc ions // *Virology*. – 1978. – Vol. 84, № 2. – P. 551–554.
28. Furuya A., Uozaki M., Yamasaki H., Arakawa T., Arita M., Koyama A.H. // *Int. J. Mol. Med.* – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 541–545.
29. Gaby A.R. Natural remedies for Herpes simplex // *Altern. Med. Rev.* – 2006. – Vol. 11, № 2. – P. 93–101.
30. Godfrey H.R., Godfrey N.J., Godfrey J.C., Riley D. // *Altern. Ther. Health. Med.* – 2001. – Vol. 7, № 3. – P. 49–56.
31. Gordon Y.J., Asher Y., Becker Y. Irreversible inhibition of Herpes simplex virus replication in BSC-1 cells by zinc ions // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1975. – Vol. 8, № 3. – P. 377–380.
32. Gupta P., Rapp F. Effect of zinc ions on synthesis of Herpes simplex virus type 2-induced polypeptides // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1976. – Vol. 152, № 3. – P. 455–458.
33. Hatchell D.L., O'Brien W.J., Taylor J.L., Hyn-diuk R.A. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1987. – Vol. 28., № 2. – P. 238–242.
34. Jones R. Genital herpes and zinc // *Med J Aust.* – 1979. – Vol. 1, № 7 – P. 286.
35. Khozeimeh F., Jafari N., Attar A.M., Jafari S., Ataie M. // *Dental Research Journal (Isfahan)*. – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 19–23.
36. Lieb J. Immunopotential and inhibition of herpes virus activation during therapy with lithium carbonate // *Med. Hypotheses*. – 1981. – Vol. 7, № 7. – P. 885–890.
37. Lopez B.S., Yamamoto M., Utsumi K., Aratsu C., Sakagami H., Lopez B.S. // *In Vivo*. – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 1011–1016.
38. Mostad S.B., Kreiss J.K., Ryncarz A.J., Mandaliya K., Chohan B., Ndinya-Achola J., Bwayo J.J., Corey L. // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 181, № 1. – P. 58–63.
39. Nauss K.M., Anderson C.A., Conner M.W., Newberne P.M. // *J. Nutr.* – 1985. – Vol. 115, № 10. – P. 1300–1315.
40. Nauss K.M., Newberne P.M. Local and Regional Immune Function of Vitamin A Deficient Rats with Ocular Herpes Simplex Virus (HSV) Infections // *J. Nutr.* – 1985. – Vol. 115, № 10. – P. 1316–1324.

41. Patricia A.S., Melinda A.B. The dendritic and T cell response to herpes simplex virus-1 is modulated by dietary vitamin E // *Free Radic. Biol. Med.* – 2009. – Vol. 46, № 12. – P. 1581–1588.
42. Patricia A.S., Melinda A.B. The Immune Response to Herpes Simplex Virus Encephalitis in Mice Is Modulated by Dietary Vitamin E // *J Nutr.* – 2008. – Vol. 138, № 1. – P. 130–137.
43. Reinhardt A., Sands J. A., Snipes W. Virucidal activity of retinal // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1979. – Vol. 16, № 3. – P. 421–423.
44. Shlomai J., Asher Y., Gordon Y.J., Olshevsky U., Becker Y. // *Virology.* – 1975. – Vol. 66, № 1. – P. 330–335.
45. Skinner G.R., Hartley C., Buchan A., Harper L., Gallimore P. // *Med. Microbiol. Immunol.* – 1980. – Vol. 168, № 2. – P. 139–148.
46. Tennican P., Carl G., Frey J., Thies C., Chvapil M. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1980. – Vol. 164, № 4. – P. 593–597.
47. Tennican P.O., Carl G.Z., Chvapil M. The diverse effects of topical and systemic administration of zinc on the virulence of Herpes simplex genitalis // *Life Sci.* – 1979. – Vol. 24, № 20. – P. 1877–1883.
48. Terezhalmay G.T., Bottomley W.K., Pelleu G.B. The use of water-soluble bioflavonoid-ascorbic acid complex in the treatment of recurrent herpes labialis // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* – 1978. – Vol. 45, № 1. – P. 56–62.
49. Wahba A. Topical application of zinc-solutions: a new treatment for Herpes simplex infections of the skin? // *Acta Derm. Venereol.* – 1980. – Vol. 60. – P. 175–177.
50. White L.A., Freeman C.Y., Forrester B.D., Chappell W.A. // *J. Clin. Microbiol.* – 1986. – Vol. 24, № 4. – P. 527–531.

References

1. Vilova K.G., Boeva O.K., Vilova T.V. *Rasprostranennost khronicheskogo recidivirujushchego gerpeticheskogo stomatita u shkol'nikov gorodskoj gimnazii*, Fundamental'nye issledovaniya, 2008, no. 7, pp. 23–24.
2. Gorbachjov V.V., Gorbachjova V.N. *Vitaminy, mikro- i makroelementy: spravochnik*, Minsk, Knizhnyj dom, Interpressservis, 2002, 544 p.
3. Yuschuk N. D., Vengerov Yu. A. (Ed.) *Infekcionnye bolezni: nacional'noe rukovodstvo*, Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 1056 p.
4. Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. *Gerpessvirusnye infekcija cheloveka: rukovodstvo dlja vrachej*, St.-Petersburg, SpetsLit, 2006, 303 p.
5. Mel'nicenko A.V., Mezenceva M.V., Shapoval I.M., Tregubova M.I., Podchernjaeva R.Ja., L'vov N.D., *Voprosy virusologii*, 2011, Vol. 56, no. 6, pp. 33–36.
6. Tutelyan E.A., Spirichev V.B., Sukhanov B.P., Kudashva V.A. *Mikronutrienty v pitanii zdorovogo i bol'nogo cheloveka*, Moscow, Kolos, 2002, 424 p.
7. Polesko I.V., Butov Yu.S., Malinovskaya V.V., Khaldin A.A., *Rossijskij medicinskij zhurnal*, 2001, no. 6, pp. 37–38.
8. Rebrov V.G., Gromova O.A. *Vitaminy, makro- i mikroelementy*, Moscow, GEOTAR-Media, 2008, 960 p.
9. Skal'nyy A.V., Rudakov I.A. *Bioelementy v medicine*, Moscow, Izdatel'skiy dom «ONIKS 21 vek»: Mir, 2004, 272 p.
10. Khaldin A.A., L'vov A.N., Markova Ju.A., Chistik O.V., *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii*, 2010, Vol. 2, no. 2, pp. 59–65.
11. Zimmermann M. *Mikroelementy v medicine (po Burgershtaynu)* [Burgerstein's Handbook of Nutrition: Micronutrients in the Prevention and Therapy of Disease] Trans., Moscow, Arnebiya, 2006, 288 p.
12. Shuvalova E. P. *Infekcionnye bolezni*, Moscow, Meditsina, 2005, 695 p.
13. Amsterdam J. D., Maislin G., Rybakowski J. *A possible antiviral action of lithium carbonate in Herpes simplex virus infections*, *Biol. Psychiatry*, 1990, Vol. 27, pp. 447–453.
14. Baeten J.M., McClelland R.S., Corey L., Overbaugh J., Lavreys L., Richardson B.A., Wald A., Mandaliya K., Bwayo J.J., Kreiss J.K., *J. Infect. Dis.*, 2004, Vol. 189, no.8, pp. 1466–1471.
15. Bauman J.G. *Genital herpes: a review*, *Am. Fam. Physician.*, 2005, Vol. 72, № 8, pp. 1527–1534.
16. Betanzos-Cabrera G., Ramirez F.J., Muñoz J.L., Barrón B.L., Maldonado R., *J. Virol. Methods*, 2004, Vol. 120, no. 2, pp. 161–165.
17. Brody I. *Topical treatment of recurrent Herpes simplex and post-herpetic erythema multiforme with low concentrations of zinc sulphate solution*, *Br. J. Dermatol.*, 1981, Vol. 104, pp. 191–194.
18. Bschor T. *Complete suppression of recurrent herpes labialis with lithium carbonate*, *Pharmacopsychiatry*, 1999, Vol. 32, pp. 158.
19. Cathcart R.F. *Vitamin C in the treatment of acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*, *Med. Hypotheses*, 1984, Vol. 14, pp. 423–433.
20. Choi B., Lee E.S., Sohn S. *Vitamin D3 ameliorates herpes simplex virus-induced Behçet's disease-like inflammation in a mouse model through down-regulation of Toll-like receptors*, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2011, Vol. 29, no. 4, Suppl. 67, pp. 13–19.
21. Eby G.A., Halcomb W.W. *Use of topical zinc to prevent recurrent Herpes simplex infection: review of literature and suggested protocols*, *Med. Hypotheses*, 1985, Vol. 17, no. 2, pp. 157–165.
22. Ericsson Y., Lundbeck H. *Antimicrobial effect in vitro of the ascorbic acid oxidation*, *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.*, 1955, Vol. 37, no. 6, pp. 493–506.
23. Patel R., Alderson S., Geretti A., Nilsen A., Foley E., Lautenschlager S., Green J., van der Meijden W., Gombert M., Moi H., *Int. J. STD AIDS*, 2011, Vol. 22, no. 1, pp. 1–10.
24. Fernández-Romero J.A., Abraham C.J., Rodriguez A., Kizima L., Jean-Pierre N., Menon R., Begay O., Seidor S., Ford B.E., Gil P.I., Peters J., Katz D., Robbiani M., Zydowsky T.M., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, Vol. 56, no. 1, pp. 358–368.
25. Finnerty E.F. *Topical zinc in the treatment of Herpes simplex*, *Cutis.*, 1986, Vol. 37, no. 2, pp. 130–131.
26. Fitzherbert J.C. *Genital herpes and zinc*, *Med. J. Aust.*, 1979, Vol. 1, no. 9, p. 399.
27. Fridlender B., Chejanovsky N., Becker Y. *Selective inhibition of Herpes simplex virus type I DNA polymerase by zinc ions*, *Virology*, 1978, Vol. 84, no. 2, pp. 551–554.
28. Furuya A., Uozaki M., Yamasaki H., Arakawa T., Arita M., Koyama A.H., *Int. J. Mol. Med.*, 2008, Vol. 22, no. 4, pp. 541–545.
29. Gaby A.R. *Natural remedies for Herpes simplex*, *Altern. Med. Rev.*, 2006, Vol. 11, no. 2, pp. 93–101.
30. Godfrey H.R., Godfrey N.J., Godfrey J.C., Riley D., *Altern. Ther. Health. Med.*, 2001, Vol. 7, no. 3, pp. 49–56.
31. Gordon Y.J., Asher Y., Becker Y. *Irreversible inhibition of Herpes simplex virus replication in BSC-1 cells by zinc ions*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1975, Vol. 8, no. 3, pp. 377–380.
32. Gupta P., Rapp F. *Effect of zinc ions on synthesis of Herpes simplex virus type 2-induced polypeptides*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1976, Vol. 152, no. 3, pp. 455–458.
33. Hatchell D.L., O'Brien W.J., Taylor J.L., Hyndiuk R.A., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1987, Vol. 28, no. 2, pp. 238–242.
34. Jones R. *Genital herpes and zinc*, *Med. J. Aust.*, 1979, Vol. 1, no. 7, p. 286.
35. Khozeimeh F., Jafari N., Attar A.M., Jafari S., Ataie M., *Dental Research Journal (Isfahan)*, 2012, Vol. 9, no. 1, pp. 19–23.
36. Lieb J. *Immunopotential and inhibition of herpes virus activation during therapy with lithium carbonate*, *Med. Hypotheses*, 1981, Vol. 7, no. 7, pp. 885–890.
37. Lopez B.S., Yamamoto M., Utsumi K., Aratsu C., Sakagami H., *In Vivo*, 2009, Vol. 23, no. 6, pp. 1011–1016.

38. Mostad S.B., Kreiss J.K., Ryncarz A.J., Mandaliya K., Chohan B., Ndinya-Achola J., Bwayo J.J., Corey L., J. Infect. Dis., 2000, Vol. 181, no. 1, pp. 58–63.
39. Nauss K.M., Anderson C.A., Conner M.W., Newberne P.M., J. Nutr., 1985, Vol. 115, no. 10, pp. 1300–1315.
40. Nauss K.M., Newberne P.M. *Local and Regional Immune Function of Vitamin A Deficient Rats with Ocular Herpes Simplex Virus (HSV) Infections*, J. Nutr., 1985, Vol. 115, no. 10, pp. 1316–1324.
41. Patricia A.S., Melinda A.B. *The dendritic and T cell response to herpes simplex virus-1 is modulated by dietary vitamin E*, Free Radic. Biol. Med., 2009, Vol. 46, no. 12, pp. 1581–1588.
42. Patricia A.S., Melinda A.B. *The Immune Response to Herpes Simplex Virus Encephalitis in Mice Is Modulated by Dietary Vitamin E*, J. Nutr., 2008, Vol. 138, no. 1, pp. 130–137.
43. Reinhardt A., Sands J. A., Snipes W. *Virucidal activity of retinal*, Antimicrob. Agents Chemother., 1979, Vol. 16, no. 3, pp. 421–423.
44. Shlomai J., Asher Y., Gordon Y.J., Olshevsky U., Becker Y., Virology, 1975, Vol. 66, no. 1, pp. 330–335.
45. Skinner G.R., Hartley C., Buchan A., Harper L., Gallimore P., Med. Microbiol. Immunol., 1980, Vol. 168, no. 2, pp. 139–148.
46. Tennican P., Carl G., Frey J., Thies C., Chvapil M., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1980, Vol. 164, no. 4, pp. 593–597.
47. Tennican P.O., Carl G.Z., Chvapil M. *The diverse effects of topical and systemic administration of zinc on the virulence of Herpes simplex genitalis*, Life Sci., 1979, Vol. 24, no. 20, pp. 1877–1883.
48. Terezhalmay G.T., Bottomley W.K., Pelleu G.B. *The use of water-soluble bioflavonoid-ascorbic acid complex in the treatment of recurrent herpes labialis*, Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1978, Vol. 45, no. 1, pp. 56–62.
49. Wahba A. *Topical application of zinc-solutions: a new treatment for Herpes simplex infections of the skin?*, Acta Derm. Venereol., 1980, Vol. 60, pp. 175–177.
50. White L.A., Freeman C.Y., Forrester B.D., Chappell W.A., J. Clin. Microbiol., 1986., Vol. 24, no. 4, pp. 527–531.

Рецензенты:

Исаков В.А., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины ГОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Росздрава», г. Санкт-Петербург;

Козлов В.К., д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург.

Работа получена редакцией 03.07.2012.