

## БИОХИМИЯ

© РЕУК С.Э., ТЕРЕХИНА Н.А., 2020

Реук С.Э., Терехина Н.А.

### РАЗРАБОТКА СПОСОБА ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, 614000, Пермь, Россия

*Высокая частота герпетической инфекции у детей определяет необходимость поиска новых маркеров диагностики, оценки эффективности лечения и прогнозирования рецидивов заболевания. Цель работы – оценить возможность использования биохимического анализа ротовой жидкости для оценки эффективности лечения детей больных острым герпетическим стоматитом. В ротовой жидкости и плазме крови 28 детей больных острым герпетическим стоматитом в динамике заболевания спектрофотометрически определяли содержание общего белка, белков острой фазы воспаления, кальция, магния, меди, цинка. В качестве контроля использовали ротовую жидкость и плазму крови 45 практически здоровых детей. При остром герпетическом стоматите в ротовой жидкости детей увеличивается содержание С-реактивного белка, оросомукоида, α1-антитрипсина, церулоплазмينا, преальбумина и микроальбумина, а также магния, кальция и цинка, но снижается уровень общего белка и трансферрина. В плазме крови при этом заболевании уровень церулоплазмينا, оросомукоида, С-реактивного белка, α1-антитрипсина выше, а содержание цинка ниже, чем у здоровых детей. Содержание меди в ротовой жидкости и плазме крови детей увеличивается при герпетическом стоматите средней степени тяжести, а при тяжелом герпетическом стоматите достоверно снижается. Степень изменений содержания белков острой фазы воспаления и показателей минерального обмена ротовой жидкости и плазмы крови детей при герпетической инфекции полости рта коррелирует с тяжестью заболевания. Были выявлены высокозначимые корреляционные связи при сравнении концентраций белков острой фазы воспаления, электролитов между ротовой жидкостью и плазмой крови детей при остром герпетическом стоматите. После лечения детей больных острым герпетическим стоматитом содержание минеральных веществ и белков острой фазы воспаления в ротовой жидкости нормализуется лишь при легкой степени тяжести заболевания. Разработан способ оценки эффективности лечения детей больных острым герпетическим стоматитом по определению содержания минеральных веществ в ротовой жидкости. Коэффициент соотношения содержания меди к кальцию в ротовой жидкости детей больше 45 следует считать показателем эффективного лечения детей при герпетическом стоматите.*

**Ключевые слова:** белки; минеральные вещества; ротовая жидкость; герпетический стоматит.

**Для цитирования:** Реук С.Э., Терехина Н.А. Разработка способа оценки эффективности лечения детей больных герпетическим стоматитом. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65(5): 269-274. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-5-269-274>

Reuk S.E., Terekhina N.A.

#### DEVELOPMENT OF A METHOD FOR EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF CHILDREN WITH HERPETIC STOMATITIS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "E.A. Vagner Perm State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 614990, Perm, Russian Federation

*The high frequency of herpes infection in children determines the need to search for new diagnostic markers, evaluate treatment efficacy and predict relapse of the disease. The purpose of the work is to assess the possibility of using biochemical analysis of oral fluid to assess the effectiveness of treatment of children with acute herpetic stomatitis. In the oral fluid and blood plasma of 28 children of patients with acute herpetic stomatitis in the dynamics of the disease, the content of total protein, proteins of the acute phase of inflammation, as well as the concentrations of calcium, magnesium, copper and zinc was determined spectrophotometrically. Oral fluid and blood plasma of 45 practically healthy children were used as a control. In acute herpetic stomatitis, the content of C-reactive protein, orosomuoid, α1-antitrypsin, ceruloplasmin, prealbumin and microalbumin, as well as magnesium, calcium and zinc, increases in the oral fluid of children, but the level of total protein and transferrin decreases. In this blood plasma, the level of ceruloplasmin, orosomuoid, C-reactive protein, α1-antitrypsin is higher, and zinc is lower than in healthy children. The copper content in the oral fluid and blood plasma of children increases with moderate herpetic stomatitis, and significantly decreases with severe herpetic stomatitis. The degree of changes in the content of the proteins of acute phase of inflammation and indicators of mineral metabolism of the oral fluid and blood plasma of children with a herpetic infection of the oral cavity correlates with the severity of the disease. Highly significant correlations were revealed when comparing the concentrations of proteins of the acute phase of inflammation, electrolytes between the oral fluid and the blood plasma of children with acute herpetic stomatitis. After treatment of children with acute herpetic stomatitis, the content of minerals and proteins of the acute phase of inflammation in the oral fluid returned to normal only with a mild disease severity. A method has been developed for evaluating the effectiveness of treatment of children with acute herpetic stomatitis by determining the content of minerals in the*

*oral fluid. The ratio of copper to calcium in the oral fluid of children more than 45 should be considered an indicator of effective treatment of children with herpetic stomatitis.*

**Key words:** *proteins; minerals; saliva; herpetic stomatitis.*

**For citation:** *Reuk S.E., Terekhina N.A. Development of a method for evaluating the effectiveness of treatment of children with herpetic stomatitis. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020; 65 (5): 269-274. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-5-269-274>*

**Conflict of interest.** *The authors declare absence of conflict of interest.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsorship.*

Received 11.02.2020  
Accepted 06.03.2020

**Введение.** В конце XX века Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии герпетической инфекции в мире. Почти 70-90% детей инфицированы вирусом простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа [1, 2]. Острый герпетический стоматит у детей является клиническим проявлением первичного инфицирования вирусом [3-5]. За последние годы наблюдается учащение рецидивов и утяжеление герпетического стоматита [1,4]. У 70% детей, перенесших герпетический стоматит, инфекция в дальнейшем протекает с обострениями в форме хронического рецидивирующего герпетического стоматита [1, 3, 4], а также лабиального герпеса или офтальмогерпеса [3, 4, 6]. Высокая частота герпетической инфекции диктует необходимость поиска новых маркеров диагностики, прогнозирования рецидивов и оценки эффективности лечения заболеваний.

Латентное инфицирование ВПГ с периодической активацией изменяет метаболические процессы в инфицированных тканях организма, что приводит к размножению вируса и дальнейшим рецидивам заболевания [6,7]. В ходе эволюции у ВПГ выработалась стратегия, направленная на перестройку систем инфицированной им клетки. ВПГ в зараженной клетке способен угнетать синтез энзимов и белков, которые препятствуют его воспроизводству [7].

При герпетическом кератите усиливаются процессы свободнорадикального окисления, снижается антиоксидантная защита [8-11], нарушается обмен белков, активность ферментов [8,12-14], изменяется минеральный состав в слезной жидкости и тканях глаза [13-15]. Разработаны способы прогнозирования рецидива герпетического кератита у взрослых людей по определению в слезе активности дегидрогеназ [16], а у детей – гликозидаз [17].

При острой герпетической инфекции лимфоциты периферической крови содержат и транспортируют ВПГ [18]. При офтальмогерпесе в эритроцитах и лимфоцитах периферической крови интенсифицируются процессы свободнорадикального окисления и изменяется антиоксидантная защита. [18,19].

Состав ротовой жидкости (РЖ) тесно связан с метаболическими процессами, происходящими в тканях слизистой полости рта, и зависит от скорости ее секреции и способа получения [20-24]. Установлены возрастные особенности содержания минеральных веществ в РЖ здоровых детей [25]. Содержание минеральных веществ в РЖ увеличивается в 1,5-2 раза у

шестилетних детей и в 2-6 раз у подростков по сравнению с детьми трехлетнего возраста [25]. Исследование РЖ возможно для неинвазивного скрининга больших групп населения, тогда как использование образцов крови, особенно в педиатрической практике, может быть затруднительным [5,23,25,26]. РЖ является альтернативной плазме крови биологической жидкостью для оценки интенсивности воспаления при герпетическом стоматите у детей [2,5].

**Цель исследования:** оценить возможность использования биохимического анализа ротовой жидкости для оценки эффективности лечения детей больных острым герпетическим стоматитом.

**Материал и методы.** В ротовой жидкости и плазме крови 28 детей больных острым герпетическим стоматитом спектрофотометрически в динамике заболевания определяли содержание общего белка по [27], белков острой фазы воспаления: С-реактивного белка (СРБ),  $\alpha_1$ -антитрипсина, орозумукоида, преальбумина, трансферрина по [28], микроальбумина и альбумина по [29,30], церулоплазмину по [31], а также содержание кальция по [32], магния по [33], меди по [34], цинка по [35]. Образцы нестимулированной РЖ собирали до и после лечения герпетического стоматита натошак путем сплевывания. В качестве критериев включения считали наличие единичных или множественных типичных афтозных герпетических высыпаний на слизистой оболочке полости рта, зева и/или кайме губ у детей, отсутствие признаков гнойной инфекции. Критериями исключения являлись наличие сопутствующих стоматологических заболеваний. В контрольной группе использовали РЖ и плазму крови 45 практически здоровых детей.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программ табличного процессора Microsoft Office Excel® 2016, статистической программы MedCalc® 15.8 Portable. При выборе методов статистической обработки изучался характер нормальности распределения признаков с учетом значений показателей асимметрии, эксцесса и коэффициента вариации, а также поправки Ван дер Вардена. Для анализа количественных признаков при нормальном распределении исходных данных применялись средняя арифметическая ( $M$ ) и ошибка репрезентативности ( $m$ ). Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для выявления силы корреляционной связи между двумя параметрами использовали коэффициент корреляции Пирсона – ( $r$ ).

При этом величина  $|r| \geq 0,7$  свидетельствовала о сильной связи, средняя связь характеризовалась  $|r| = 0,69 - 0,3$ , при  $|r| < 0,3$  связь расценивалась как слабая.

**Результаты.** Содержание всех изученных белков в РЖ здоровых детей ниже, чем в плазме крови: СРБ и преальбумина почти в 3-4 раза, а общего белка, орозоумукоида,  $\alpha_1$ -антитрипсина, церулоплазмينا, трансферрина – более чем на порядок (табл. 1). С возрастом в РЖ здоровых детей уровень СРБ, церулоплазмينا увеличивается, а содержание микроальбумина, преальбумина,  $\alpha_1$ -антитрипсина снижается.

При остром герпетическом стоматите в РЖ детей уровень общего белка статистически значимо снижается почти в 2 раза по сравнению со здоровыми детьми, тогда как в плазме крови подобных изменений не наблюдается (табл. 1). В РЖ и плазме крови детей при этом заболевании по сравнению со здоровыми детьми увеличивается содержание СРБ, орозоумукоида, церулоплазмينا – в 3-4 раза,  $\alpha_1$ -антитрипсина – в 2 раза (см. табл. 1). Повышение уровня этих белков в плазме крови и РЖ зависит от интенсивности воспаления тканей пародонта. Наибольшее увеличение содержания белков острой фазы воспаления в РЖ детей наблюдается при тяжелом герпетическом стоматите. Содержание преальбумина и микроальбумина при герпетическом инфицировании тканей полости рта увеличивается почти в 2-3 раза только в РЖ, тогда как в плазме крови изменений концентрации этих белков не наблюдается. Вместе с тем, наряду с увеличением концентрации большинства изученных белков в РЖ детей, содержание трансферрина статистически значимо снижается в 2-3 раза при средней степени тяжести и тяжелом герпетическом стоматите.

Были выявлены высокозначимые корреляционные связи при сравнении концентраций орозоумукоида и микроальбумина/альбумина между РЖ и плазмой крови детей в период разгара острого герпетического стоматита (табл. 2). Прямая корреляционная зависимость средней силы выявлена в сравнении содержания СРБ,  $\alpha_1$ -антитрипсина, церулоплазмينا, трансферрина, преальбумина в РЖ и плазме крови при этом заболевании.

Многие гемопротеины, выполняя транспортную роль, участвуют в переносе из плазмы крови через

гистагематические барьеры ионов металлов. Так, церулоплазмин является белком - переносчиком ионов меди, альбумин участвует в транспорте магния, кальция, цинка, а трансферрин переносит трехвалентное железо. Уровень меди в РЖ здоровых детей идентичен содержанию этого элемента в плазме крови, а цинка в РЖ в 3-4 раза меньше, чем в крови. Уровень кальция и магния в плазме крови здоровых детей почти на порядок выше, чем в РЖ. При остром герпетическом стоматите в РЖ детей содержание магния увеличивается в 5-6 раз, содержание цинка повышается почти в 2 раза, а кальция – в 4 раза по сравнению со здоровыми детьми (табл. 3). Наибольшее увеличение содержания этих минеральных веществ в РЖ наблюдается при тяжелом и средней степени тяжести герпетическом стоматите. Содержание меди в РЖ и плазме крови детей при остром герпетическом стоматите средней степени тяжести увеличивается почти в 2 раза, а при тяжелом герпетическом стоматите достоверно снижается по сравнению с контролем. В плазме крови детей при герпетическом воспалении слизистой полости рта содержание кальция и магния не изменяется, а концентрация цинка снижается в 1,5 раза по сравнению со здоровыми детьми. Коэффициент корреляции Пирсона при оценке зависимости содержания изученных электролитов между РЖ и плазмой крови у детей при остром герпетическом стоматите показал прямую связь средней силы (см. табл. 2).

После лечения детей больных острым герпетическим стоматитом содержание минеральных веществ и белков острой фазы воспаления в РЖ нормализовалось лишь при легкой степени тяжести заболевания, а после тяжелого и средней степени тяжести герпетического стоматита изученные показатели оставались измененными у 40-70% пациентов.

Разработан способ оценки эффективности лечения детей больных острым герпетическим стоматитом по биохимическому анализу ротовой жидкости [36]. Для оценки эффективности лечения детей больных острым герпетическим стоматитом предложен коэффициент соотношения содержания меди к кальцию (Cu/Ca) в РЖ. Значение этого показателя в РЖ здоровых детей составляет 94–104. В период разгара легкого острого герпетического стоматита коэффици-

Таблица 1

Содержание белков в ротовой жидкости и плазме крови детей при остром герпетическом стоматите

Показатель	Ротовая жидкость			Плазма крови		
	контроль	до лечения	после лечения	контроль	до лечения	после лечения
Общий белок, г/л	4,42±0,27	2,78±0,25*	2,33±0,16*	74,82±2,48	68,42±1,95	70,67±2,19
СРБ, мг/л	1,10±0,11	3,22 ± 0,53*	2,07±0,25*	2,84±0,28	9,54±1,85*	4,65±0,81*
Орозоумукоид, мг/дл	2,81±0,44	11,18±0,92*	7,63±1,32*	71,0±6,46	173,11±13,78*	129,0±15,5*
$\alpha_1$ -антитрипсин, мг/дл	4,43±0,50	9,53±1,33*	6,38±0,78*	150,44±12,4	203,67±13,21*	173,0±7,47
Церулоплазмин, мг/л	20,27±5,21	80,80±10,6*	53,19±6,75*	290,48±14,52	672,63±56,30*	488,7±43,6*
Трансферрин, мг/дл	16,1±1,56	8,94±1,15*	10,38±1,07*	203,78±9,58	243,11±19,15	222,89±10,0
Преальбумин, мг/дл	5,71±0,55	10,84±1,18*	8,13±0,93	20,94 ± 2,69	23,72 ± 2,60	21,33±1,55
Микро-альбумин, мг/л	13,69±1,1	43,12±6,16*	38,67±4,16*	–	–	–
Альбумин, г/л	–	–	–	41,92±1,69	40,33±2,18	41,47±2,08

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Таблица 2

**Коэффициенты корреляции содержания белков и минеральных веществ в ротовой жидкости и плазме крови детей при остром герпетическом стоматите**

Показатель	До лечения	После лечения
Общий белок	r = 0,29	r = 0,27
СРБ	r = 0,52	r = 0,31
Орозомукоид	r = 0,83	r = 0,57
$\alpha$ 1-антитрипсин	r = 0,42	r = 0,6
Церулоплазмин	r = 0,34	r = 0,17
Трансферрин	r = 0,58	r = 0,36
Преальбумин	r = 0,4	r = 0,29
Микроальбумин/альбумин	r = 0,82	r = 0,16
Кальций	r = 0,43	r = 0,44
Магний	r = 0,6	r = 0,34
Цинк	r = 0,45	r = 0,53
Медь	r = 0,52	r = 0,54

ент Cu/Ca составляет больше 40, при средней степени тяжести – 10-30, а при тяжелом герпетическом стоматите – меньше 10. Содержание меди в РЖ нормализуется, а уровень кальция остается повышенным после лечения тяжелого и средней степени тяжести острого герпетического стоматита. О неэффективности терапии острого герпетического стоматита свидетельствует коэффициент Cu/Ca в РЖ равный или ниже 45.

**Обсуждение.** Установлены возрастные особенности содержания в РЖ здоровых детей не только минеральных веществ [25], но и показателей белкового спектра. Белки в РЖ попадают из слюнных желез или фильтруются из плазмы крови путем активного транспорта с помощью лиганд-связывающих рецепторов [20]. Увеличение в РЖ здоровых детей уровня высокомолекулярных белков и снижение содержания белков с низкой молекулярной массой (микроальбумина, преальбумина,  $\alpha$ 1-антитрипсина) связано с морфофункциональными особенностями гистогематических барьеров тканей пародонта, тонким эпителиальным покровом, низкой дифференцировкой структур соединительной ткани слизистой оболочки полости рта и селективной пропускной способностью гематосаливарного барьера у детей младшего возраста для белков острой фазы воспаления [1,26].

Возрастная динамика увеличения содержания изученных минеральных веществ в РЖ детей коррелирует со сроками прорезывания молочных и постоянных зубов, периодами активного роста и формирования костного скелета и твердых тканей полости рта, отражая морфофункциональные изменения структур тканей зуба.

При экспериментальном герпетическом инфицировании тканей полости рта крыс увеличивается содержание белков острой фазы воспаления в тканях независимо от места поражения: не только в герпесинфицированной, но и во внешне здоровой противоположной стороне слизистой оболочки полости рта [37]. В период разгара герпетического стоматита усиливается саливация, что объясняет снижение содержания общего белка в РЖ без изменений его концентрации в плазме крови. Увеличение содержания острофазовых гликопротеинов с относительно большой молекулярной массой – СРБ и орозомукоида – в РЖ и плазме крови при остром герпетическом стоматите свидетельствует об остроте воспаления под влиянием ВПГ слизистой оболочки полости рта. Небольшие стабильные периоды полувыведения СРБ и орозомукоида, составляющие всего от нескольких часов до нескольких дней, средняя и сильная прямая корреляционная зависимость уровня этих гликопротеинов между РЖ и плазмой крови позволяют считать эти белки чувствительными индикаторами воспаления и некроза слизистой полости рта при герпетическом стоматите. Определение концентрации СРБ и орозомукоида в РЖ и плазме крови позволяет использовать их для мониторинга активности процесса воспаления при остром герпетическом стоматите у детей. Высокий уровень  $\alpha$ -антитрипсина в РЖ детей до и после лечения герпетического стоматита позволяет сдерживать агрессивное влияние протеаз на ткани ротовой полости, что следует расценивать как прогностически благоприятный фактор, препятствующий хроническому течению воспаления слизистой полости рта. Повышение уровня низкомолекулярных белков – преальбумина и микроальбумина – в РЖ при остром герпетическом стоматите без изменений уровня этих протеинов в плазме крови связано с увеличением проницаемости гематосаливарного барьера для низкомолекулярных белков. Это является признаком

Таблица 3

**Содержание минеральных веществ в ротовой жидкости и плазме крови детей при остром герпетическом стоматите**

	Контроль	Ротовая жидкость				Плазма крови			
		ОГС	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Контроль	ОГС	Средняя степень	Тяжелая степень
Кальций, ммоль/л	0,18 ± 0,03	0,70 ± 0,05*	0,57 ± 0,08*	0,73 ± 0,08*	0,79 ± 0,07*	2,45 ± 0,06	2,18 ± 0,16	2,23 ± 0,19	2,08 ± 0,36
Магний, ммоль/л	0,06 ± 0,02	0,35 ± 0,04*	0,26 ± 0,07*	0,27 ± 0,03*	0,61 ± 0,08*	0,84 ± 0,04	0,91 ± 0,05	0,97 ± 0,06	0,80 ± 0,08
Медь, мкмоль/л	12,87 ± 1,59	25,28 ± 3,88*	27,41 ± 3,35*	32,24 ± 6,28*	8,54 ± 1,14*	16,10 ± 0,52	22,65 ± 4,81	29,73 ± 4,96*	8,48 ± 1,69*
Цинк, мкмоль/л	3,72 ± 0,34	6,90 ± 0,46*	5,97 ± 0,96*	6,40 ± 0,53*	8,75 ± 1,01*	14,76 ± 0,8	10,92 ± 0,9*	11,73 ± 1,22	9,32 ± 0,53*

изменения базальной мембраны и эндотелия сосудистого русла и свидетельствует о прогрессирующей мембранопатии тканей полости рта. Низкий уровень трансферрина в РЖ свидетельствует о снижении антиоксидантной защиты слизистой полости рта в период разгара стоматита.

Источником увеличения содержания церулоплазмينا в РЖ является его секреция через гистогематический барьер. При остром герпетическом стоматите множественные эрозивные элементы нарушают целостность слизистой оболочки полости рта, поэтому увеличение содержания антиоксиданта церулоплазмина в РЖ и плазме крови коррелирует с тяжестью заболевания. Повышенный уровень белков острой фазы воспаления в РЖ и плазме крови детей диктует необходимость продолжения лечения герпетического стоматита.

Концентрация большинства электролитов в смешанной слюне сопоставима с их содержанием в крови, а изменение минерального состава РЖ зависит от выраженности и интенсивности процессов воспаления тканей. Внутриклеточные элементы – кальций и магний – при деструкции слизистой полости рта под влиянием ВПП попадают в окружающие их биологические жидкости. По уровню увеличения содержания этих минеральных веществ в РЖ детей можно судить о площади деструкции, интенсивности и глубине поражения тканей полости рта под действием ВПП. Содержание меди в РЖ и плазме крови детей повышается при легкой и средней степени тяжести заболевания, но снижается при тяжелом герпетическом стоматите. При корреляционном анализе наиболее значимые положительные связи между РЖ и плазмой крови установлены для магния, что объясняет значительное увеличение содержания этого элемента в РЖ в разгар острого герпетического стоматита. Для меди и кальция коэффициент корреляции между РЖ и плазмой крови в динамике до и после лечения детей больных острым герпетическим стоматитом остается неизменным, что и позволило разработать способ оценки эффективности лечения заболевания по биохимическому определению в РЖ соотношения концентрации меди к уровню кальция. Значение того коэффициента больше или равно 45 позволяет считать терапию острого герпетического стоматита успешной.

**Заключение.** При герпетической инфекции степень изменений содержания белков острой фазы воспаления и показателей минерального обмена (кальция, магния, цинка и меди) ротовой жидкости детей коррелирует со степенью тяжести стоматита. Разработан способ оценки эффективности лечения детей больных острым герпетическим стоматитом по определению содержания минеральных веществ в ротовой жидкости. Коэффициент соотношения содержания меди к кальцию в ротовой жидкости детей больше 45 следует оценивать как показатель эффективного лечения детей при герпетическом стоматите.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (pp. 2, 5, 6, 9-11, 15, 21-24, 27-30, 32-35  
см. REFERENCES)

1. Елизарова В.М., Дробот'ко Л.Н., Страхова С.Ю. Острый герпетический стоматит у детей. *Пародонтология*. 2006; 41(4): 102-4.
3. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Разживина Н.В. Рецидивирующий герпетический стоматит. М.: Гозтар-Медиа; 2005.
4. Яновский Л.М., Ковтонюк П.А. Острый герпетический стоматит у детей: алгоритм лечебных мероприятий. *Сибирский медицинский журнал*. 2015; 1: 126-8.
7. Петрович Ю.А., Терехина Н.А. Ферментная стратегия вируса простого герпеса. *Успехи современной биологии*. 1990; 51(1): 77-89.
8. Терехина Н.А., Реук С.Э. Биохимический анализ слезы детей при герпетическом кератите. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2003; 12: 13-6.
12. Реук С.Э., Терехина Н.А. Гликопротеины слезы и ротовой жидкости при офтальмогерпесе. *Вестник офтальмологии*. 2016; 132(1): 31-5.
13. Терехина Н.А., Реук С.Э., Петрович Ю.А. Влияние вирусной инфекции на белковый и минеральный состав слезной жидкости. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007; 9: 75.
14. Петрович Ю.А., Терехина Н.А. Биохимия слезы и ее изменение при патологии. *Вопросы медицинской химии*. 1990; 36(3): 13-8.
16. Терехина Н.А., Петрович Ю.А., Гольдфельд Н.Г. Прогнозирование рецидивов герпетического кератита с помощью определения активности дегидрогеназ слезы. *Вестник офтальмологии*. 1988; 104(6): 42-5.
17. Терехина Н.А., Реук С.Э., Петрович Ю.А. Использование ферментного анализа слезной жидкости для прогнозирования рецидива герпетического кератита у детей. *Вестник офтальмологии*. 2007; 123(4): 23-4.
18. Терехина Н.А., Петрович Ю.А. Активность антиоксидантных ферментов и хемилуминесценция лимфоцитов периферической крови при инфицировании глаза вирусом простого герпеса. *Вопросы медицинской химии*. 1992; 38(5): 62-3.
19. Терехина Н.А., Караваев В.Г. Активность антиоксидантных ферментов эритроцитов при герпетическом кератите. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2003; 7: 38-9.
20. Петрович Ю.А., Подорожная Р.П., Киченко С.М. Гематосаливарный барьер (обзор литературы). *Российский стоматологический журнал*. 2004; 4: 39-45.
25. Петрович Ю.А., Терехина Н.А., Реук С.Э., Сухова Т.В. Прооксиданты, мексидол и другие антиоксиданты при герпетическом стоматите, гингивостоматите и хроническом генерализованном пародонтите. *Российский стоматологический журнал*. 2010; 3: 29-33.
26. Терехина Н.А., Реук С.Э., Петрович Ю.А., Атаманова Т.И. Белки острой фазы воспаления в слюне детей при герпетическом стоматите и гингивостоматите. *Российский стоматологический журнал*. 2010; 4: 17-9.
31. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск: Интерпрессервис; 2003.
36. Реук С.Э., Терехина Н.А., Атаманова Т.И. Способ оценки эффективности лечения острого герпетического стоматита у детей. Патент РФ № 2566070; 2015.
37. Реук С.Э., Терехина Н.А. Белки слизистой оболочки полости рта при экспериментальном герпетическом стоматите. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96(5): 854-7.

REFERENCES

1. Elizarova V.M., Drobot'ko L.N., Strahova S.Yu. Acute herpetic stomatitis in children. *Parodontologiya*. 2006; 41(4): 102-4. (in Russian)
2. Tamay Z., Ozcekert D., Onel M., Agacfidan A., Guler N. A child presenting with primary gingivostomatitis and eczema herpeticum. *Minerva Pediatr*. 2016; 68(1): 72-3.
3. Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Razzhivina N.V. Recurrent herpetic stomatitis. Moscow: Geotar-Media; 2005. (in Russian)

4. Yanovskiy L.M., Kovtonyuk P.A. Acute herpetic stomatitis in children: algorithm of therapeutic measures. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 1: 126-8. (in Russian)
5. Podder I., Das A. Herpetic gingivostomatitis. *Indian Pediatr*. 2014; 51(9): 764.
6. Shimomura Y. Herpes simplex virus latency, reactivation, and a new antiviral therapy for herpetic keratitis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2008; 112(3): 247-64.
7. Petrovich Yu.A., Terekhina N.A. Herpes simplex virus enzyme strategy. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 1990; 51(1): 77-89. (in Russian)
8. Terekhina N.A., Reuk S.E. Biochemical analysis of tears in children with herpetic keratitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2003; 12: 13-6. (in Russian)
9. Terekhina N.A. Antioxidant defense in herpetic keratitis. Proceedings of the 16th International Congress of Clinical chemistry. London; UK; 1996.
10. Terekhina N.A., Petrovich Yu.A., Reuk S.E. Antioxidants of tear in viral infection. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2003; 41(Suppl.): 191.
11. Terekhina N.A., Petrovich Yu.A., Solovyeva L.I. Antioxidant of tear in herpetic keratitis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2001; 39(Suppl.): 116.
12. Reuk S.E., Terekhina N.A. Glycoproteins of tears and oral fluid for ophthalmoherpes. *Vestnik oftal'mologii*. 2016; 132(1): 31-5. (in Russian)
13. Terekhina N.A., Reuk S.E., Petrovich Yu.A. The effect of viral infection on the protein and mineral composition of the tear fluid. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2007; 9: 75. (in Russian)
14. Petrovich Yu.A., Terekhina N.A. Biochemistry of a tear and its change in pathology. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 1990; 36(3): 13-8. (in Russian)
15. Terekhina N.A., Petrovich Yu.A., Reuk S.E. Mineral composition of tear in viral infection. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2002; 40(Suppl.): 298.
16. Terekhina N.A., Petrovich Yu.A., Gol'dfel'd N.G. Prediction of recurrence of herpetic keratitis by determining the activity of tear dehydrogenases. *Vestnik oftal'mologii*. 1988; 104(6): 42-5. (in Russian)
17. Terekhina N.A., Reuk S.E., Petrovich Yu.A. The use of enzymatic analysis of tear fluid to predict the recurrence of herpetic keratitis in children. *Vestnik oftal'mologii*. 2007; 123(4): 23-4. (in Russian)
18. Terekhina N.A., Petrovich Yu.A. The activity of antioxidant enzymes and the chemiluminescence of peripheral blood lymphocytes upon infection of the eye with herpes simplex virus. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 1992; 38(5): 62-3. (in Russian)
19. Terekhina N.A., Karavaev V.G. The activity of antioxidant enzymes of red blood cells with herpetic keratitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2003; 7: 38-9. (in Russian)
20. Petrovich Yu.A., Podorozhnaya R.P., Kichenko S.M. Hematosalivation barrier (literature review). *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal*. 2004; 4: 39-45. (in Russian)
21. Chiappin S., Antonelli G., Gatti R., de Palo E.F. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin. Chim. Acta*. 2007; 383(1-2): 30-40.
22. Pfaffe T., Cooper-White J., Beyerlein P., Kostner K., Punyadeera C. Diagnostic potential of saliva: current state and future applications. *Clin. Chem*. 2011; 57(5): 675-87.
23. Sindhu S., Jagannathan N. Saliva: a cutting edge in diagnostic procedures. *Journal of oral diseases*. 2014; 168584.
24. Elizarova V.M., Petrovich Yu.A., Podorozhnaya R.P., Terekhina N.A. Calcium and other ingredients in saliva of children during various pathological conditions. Proceedings of the International Congress of Pediatric Laboratory Medicine. Estoril; Portugal; 1998.
25. Petrovich Yu.A., Terekhina N.A., Reuk S.E., Sukhova T.V. Prooxidants, mexidol and other antioxidants for herpetic stomatitis, gingivostomatitis and chronic generalized periodontitis. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal*. 2010; 3: 29-33. (in Russian)
26. Terekhina N.A., Reuk S.E., Petrovich Yu.A., Atamanova T.I. Proteins of the acute phase of inflammation in the saliva of children with herpetic stomatitis and gingivostomatitis. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal*. 2010; 4: 17-9. (in Russian)
27. Weichselbaum T.E. An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. *Am. J. Clin. Pathol.* 1946; 7: 40-9.
28. Dati F., Shumann G., Thomas L., Agnazi F., Baudner S., Bienvenu J. et al. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference range for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP reference material. *Eur. J. Clin. Chem. Biochem.* 1996; 34: 517-20.
29. Bar J., Hod M., Erman A., Friedman S., Ovadia Y. Microalbuminuria: prognostic and therapeutic implications in diabetic and hypertensive pregnancy. *Diabetic Medicine*. 1995; 12: 649-56.
30. Doumas B.T., Watson W.A., Briggs H.G. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clin. Chim. Acta*. 1971; 31: 87-96.
31. Kamyshnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical laboratory diagnostics. Minsk: Interpresservis; 2003.
32. Barnett R.N., Skodon S.B., Goldberg M.H. Performance of 'kits' used for clinical chemical analysis of calcium in serum. *Am. J. Clin. Pathol.* 1973; 59: 836-45.
33. Mann C.K., Yoe J.H. Spectrophotometric determination of magnesium with sodium 1-azo-2-hydroxy-3-(2,4-dimethylcarboxanilido)-naphthalene-1-(2-hydroxybenzene-5-sulfonate). *Anal. Chem.* 1956; 28: 202-5.
34. Landers J.W., Zak B. Determination of serum copper and iron in a single small sample. *Am. J. Clin. Pathol.* 1958; 29(6): 590-2.
35. Homsher R., Zak B. Spectrophotometric investigation of sensitive complexing agents for the determination of zinc in serum. *Clin. Chem.* 1985; 31(8): 1310-3.
36. Reuk S.E., Terekhina N.A., Atamanova T.I. A method for evaluating the effectiveness of treatment of acute herpetic stomatitis in children. Patent RF № 2566070; 2015. (in Russian)
37. Reuk S.E., Terekhina N.A. Proteins of the oral mucosa in experimental herpetic stomatitis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 96(5): 854-7. (in Russian)

Поступила 11.02.20  
Принята к печати 06.03.20