

РОЛЬ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЛУЧЕВОГО ОРОФАРИНГЕАЛЬНОГО СИНДРОМА

Государственный педиатрический медицинский университет
(Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2);

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6)

Разработаны экспериментальные модели лучевого орофарингеального синдрома при изолированном (радиационном) и комбинированном (радиационном, химическом и герпесвирусном) поражении лабораторных животных. Предварительное, перед химиолучевым воздействием, инфицирование экспериментальных животных вирусом герпеса простого 1-го типа усиливало поражающее действие ионизирующих излучений на слизистую оболочку полости рта крыс, способствовало значительному утяжелению орального мукозита, что приводило к гибели около 40 % особей. Лечебно-профилактическое применение иммуномодулятора с противовирусными свойствами препарата «Моликсан» уменьшало (в 2–3 раза) частоту развития и выраженность клинических проявлений орофарингеального синдрома и способствовало сохранению жизни всем животным опытной группы.

Ключевые слова: облучение, цисплатин, герпесвирусная инфекция, оральный мукозит, лучевой орофарингеальный синдром.

Введение

Одной из важнейших проблем радиобиологии и медицинской радиологии в целом является поиск лекарственных средств, применение которых способствовало бы успешной профилактике и лечению лучевого орофарингеального синдрома (ОФС). К настоящему времени достаточно полно изучены основные закономерности клинического течения типичной формы острой лучевой болезни, обусловленной относительно равномерным общим облучением тела человека [4]. Между тем, анализ условий облучения людей при аварийных ситуациях показывает, что в большинстве случаев имело место неравномерное распределение поглощенных доз по телу, что, в свою очередь, обуславливало особенности клинической картины поражения [2].

Клинические проявления ОФС у людей, подвергшихся неравномерному облучению, зависят от целого ряда факторов, что в значительной степени определяет их выраженность и время развития синдрома. Наиболее полное пред-

ставление о характере клинического течения ОФС в условиях комбинированного радиационно-химического воздействия можно получить при исследовании синдромосходных состояний у больных раком головы и шеи, подвергающихся химиолучевой терапии.

Согласно существующим в настоящее время представлениям, определяющую роль в развитии рака слизистой оболочки полости рта (орофарингеальной области) играет герпесвирусная инфекция [13]. Простой герпес представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Это одна из самых распространенных вирусных инфекций человека: около 70 % населения нашей планеты инфицировано вирусом простого герпеса и примерно у 10–20 % инфицированных имеются те или иные клинические проявления герпетической инфекции [18, 20].

Основным лечебным подходом в противоопухолевой терапии злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки в большинстве случаев считается одновременная химиолучевая терапия [19]. Наиболее частым и ран-

Антушевич Анна Александровна – ассистент каф. стоматологии Гос. педиатр. мед. ун-та (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2), канд. мед. наук, e-mail: antu-anna@yandex.ru.

Антушевич Александр Евгеньевич – ст. науч. сотр. науч.-исслед. лаб. (воен. терапии) Науч.-исслед. центра Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова (194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6), д-р мед. наук проф.

Гребенюк Александр Николаевич – нач. каф. воен. токсикологии и мед. защиты Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова – гл. токсиколог-радиолог Минобороны России, д-р мед. наук проф., e-mail: grebenuk_an@mail.ru.

Степанов Александр Валентинович – нач. отд. Науч.-исслед. испытат. центра (мед.-биол. защиты) Науч.-исслед. испытат. ин-та воен. медицины Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова (195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4), д-р мед. наук.

Антонов Виктор Георгиевич – доцент каф. клинич. биохимии и лаб. диагностики Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова, д-р мед. наук доц.

Климов Андрей Геннадьевич – зав. каф. стоматологии Гос. педиатр. мед. ун-та, канд. мед. наук доц.

ним токсическим осложнением химиолучевого лечения, ограничивающим его эффективность, являются тяжелые стоматиты III–IV степени, частота развития которых достигает 70 % и более [1, 12]. Для успешного поиска лекарственных средств профилактики и лечения осложнений химиолучевой терапии возникает настоятельная необходимость в выяснении возможной роли герпесвирусной инфекции в возникновении и характере течения экспериментального лучевого ОФС в условиях дополнительной нагрузки герпесвирусной инфекцией.

Цель исследования – изучить характер течения экспериментального лучевого орофарингеального синдрома в условиях комбинированного воздействия на организм повреждающих факторов химической, радиационной и герпесвирусной природы.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования выполнены на 100 белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г, полученных из питомника Российской академии медицинских наук «Рапполово» (Ленинградская обл.) и выдержанных 2 нед до начала эксперимента в карантине. Животных содержали в стандартных условиях вивария, кормление осуществляли *ad libitum* в первой половине дня. Исследования проводили согласно требованиям нормативно-правовых документов о порядке проведения экспериментальных работ с применением животных.

Комбинированное химиолучевое воздействие моделировали введением экспериментальным животным цитостатика алкилирующего действия препарата «Цисплатин» («Teva», Израиль) с последующим (через 24 ч) краниокаудальным гамма-облучением крыс в дозе 10 Гр. Цисплатин вводили однократно подкожно в дозе 7 мг/кг (максимально переносимая доза для данного вида животных). Облучение осуществляли с помощью исследовательской установки ИГУР-1 с источником гамма-квантов ^{137}Cs при мощности дозы 21,07 Гр/мин.

Дополнительным повреждающим фактором явилась вирусная инфекция, вызываемая вирусом герпеса простого. Для экспериментов был использован вирус герпеса простого 1-го типа (ВГП-1), патогенный штамм УС, исходный титр вируса 10^2 – 10^3 ЛД₅₀/мл. Моделирование инфекции осуществляли путем внутрибрюшинного введения животным суспензии ВГП-1 в объеме 0,5 мл в дозе, не вызывающей гибель особей в случае изолированного применения вируса, за 5 дней до облучения. Выбор срока введения ВГП-1 был обусловлен тем, что длитель-

ность инкубационного периода развития экспериментальной генерализованной герпесвирусной инфекции в условиях эксперимента на мелких лабораторных животных (мыши, крысы) обычно составляет 5–7 сут [9].

Для уточнения роли герпесвирусной инфекции в тяжести течения орофарингеального химиолучевого синдрома в качестве фармакологического зонда был применен иммуномодулятор с выраженной противовирусной активностью – фармакопейный препарат «Моликсан». Препарат вводили крысам внутрибрюшинно в дозе 30 мг/кг сразу после инфицирования ВГП-1, через 24, 48 и 72 ч после заражения, сразу после облучения и далее, начиная с 1-х суток после облучения, через день на протяжении 15 сут (на 1-, 3-, 5-, 7-, 9-, 11-, 13-е и 15-е сутки наблюдения).

Животные были разделены на 5 экспериментальных групп по 20 крыс в каждой:

- 1-я – облучение в дозе 10 Гр;
- 2-я – введение цисплатина в дозе 7 мг/кг;
- 3-я – введение цисплатина в дозе 7 мг/кг + облучение в дозе 10 Гр;
- 4-я – инфицирование ВГП-1 + введение цисплатина в дозе 7 мг/кг + облучение в дозе 10 Гр;
- 5-я – инфицирование ВГП-1 + введение цисплатина в дозе 7 мг/кг + облучение в дозе 10 Гр + лечение моликсаном.

В ходе эксперимента животных наблюдали в течение 30 сут после облучения, ежедневно оценивая общее состояние (двигательную активность, пищевую возбудимость, изменение массы тела) и клиническую картину мукозита (стоматита) слизистой оболочки полости рта.

Полученные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0. Рассчитывали среднее значение и ошибку средней величины ($M \pm m$). Ошибку средней величины частоты встречаемости признаков (в процентах) с доверительным интервалом для вероятности 95 % определяли с помощью таблиц В.С. Генеса, достоверность различий средних значений относительных показателей оценивали с использованием точного метода Р.А. Фишера [3]. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их анализ

Экспериментальные исследования показали, что у крыс, облученных в дозе 10 Гр, клиническая картина орофарингеального мукозита (лучевого стоматита) выражалась в появлении гиперемии, единичных или сливных петехий, сухости и оте-

ности слизистой оболочки полости рта (табл. 1). К 10–15-м суткам наблюдалось полное восстановление целостности эпителия слизистой оболочки полости рта.

У животных, получивших однократно цисплатин в дозе 7 мг/кг, оральный мукозит практически не развивался, что может свидетельствовать об отсутствии токсичности у цитостатика в данной дозе в отношении слизистой оболочки полости рта (см. табл. 1).

При моделировании химиолучевого стоматита установлено, что цисплатин способствует снижению дозового порога радиационного воздействия для развития у крыс лучевого орального мукозита. Так, при облучении животных в дозе 10 Гр на фоне введения цисплатина в субтоксической дозе 7 мг/кг уже на 3-и сутки наблюдения у животных развивалась выраженная клиническая картина ОФС (см. табл. 1). Общее состояние животных было угнетенным, около 50 % крыс были малоподвижны и отказывались от приема пищи. При осмотре полости рта от-

мечалась диффузная гиперемия зубодесневого края у резцов нижней челюсти и дна полости рта. На 5-е сутки выраженное угнетение двигательной активности наблюдалось у 60 % крыс, снижение пищевой возбудимости – почти у 80 % животных.

На слизистой оболочке полости рта у 50 % особей образовались петехии, а у 20–30 % – эрозии и даже язвы. К 5-м суткам наблюдения эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки полости рта выявлено у 60–70 % экспериментальных животных. Слизистая оболочка десен и щек была бледной, отечной, рыхлой, отделяемая слюна – вязкой. Клиническая картина выраженного эрозивно-язвенного стоматита сохранялась у 60–70 % крыс до 15-х суток наблюдения, явления дезэпителизации нарастали. Выраженность клинических проявлений химиолучевого стоматита уменьшилась лишь к 20-м суткам после воздействия, тогда же наступило улучшение общего состояния, нормализовалась пищевая возбудимость.

Таблица 1

Частота развития клинических проявлений орофарингеального синдрома у крыс при комбинированном воздействии факторов физической, химической и биологической (герпесвирусной) природы ($M \pm m$), %

Симптом	Группа опытов	Срок исследования после облучения, сут			
		3-и	5-е	10-е	15-е
Снижение двигательной активности	Облучение	0 ± 7	10 ± 8	40 ± 7	10 ± 10
	Цисплатин	10 ± 6	15 ± 7	30 ± 6	10 ± 8
	Цисплатин + облучение	50 ± 7*	60 ± 6*	70 ± 8*	70 ± 8*
	ВГП-1 + цисплатин + облучение	80 ± 5*	100 ± 8*#	100 ± 8*#	100 ± 8*#
Снижение пищевой возбудимости	Облучение	0 ± 6	20 ± 5	30 ± 5	30 ± 8
	Цисплатин	0 ± 6	15 ± 5	20 ± 5	15 ± 8
	Цисплатин + облучение	30 ± 6*	80 ± 6*	80 ± 8*	80 ± 8*
	ВГП-1 + цисплатин + облучение	100 ± 7*#	100 ± 5*	100 ± 8*	100 ± 5*
Снижение массы тела	Облучение	0 ± 6	10 ± 5	30 ± 5	20 ± 7
	Цисплатин	0 ± 6	10 ± 5	20 ± 6	15 ± 6
	Цисплатин + облучение	30 ± 8	50 ± 6*	75 ± 6*	100 ± 8*
	ВГП-1 + цисплатин + облучение	100 ± 6*#	100 ± 5*#	100 ± 8*#	100 ± 5*
Петехии	Облучение	30 ± 6	10 ± 6	10 ± 8	0 ± 5
	Цисплатин	10 ± 10	10 ± 7	10 ± 6	10 ± 6
	Цисплатин + облучение	50 ± 8	60 ± 10*	40 ± 10*	40 ± 7*
	ВГП-1 + цисплатин + облучение	100 ± 6*#	100 ± 9*#	100 ± 8*#	80 ± 7*#
Эрозии	Облучение	15 ± 5	20 ± 10	10 ± 7	10 ± 10
	Цисплатин	10 ± 7	20 ± 6	20 ± 7	15 ± 6
	Цисплатин + облучение	50 ± 8*	65 ± 6*	60 ± 10*	50 ± 6*
	ВГП-1 + цисплатин + облучение	80 ± 5*	100 ± 5*#	100 ± 8*#	100 ± 5*#
Очаговый и сливной эпителиит	Облучение	10 ± 6	10 ± 5	10 ± 6	10 ± 10
	Цисплатин	10 ± 10	10 ± 5	10 ± 6	10 ± 10
	Цисплатин + облучение	50 ± 6	70 ± 8*	80 ± 9*	60 ± 10
	ВГП-1 + цисплатин + облучение	100 ± 5*#	100 ± 8*#	100 ± 8	100 ± 8*#
Язвы	Облучение	10 ± 10	20 ± 7	30 ± 8	10 ± 10
	Цисплатин	10 ± 10	15 ± 6	20 ± 7	10 ± 8
	Цисплатин + облучение	30 ± 8	70 ± 8*	70 ± 8*	60 ± 8
	ВГП-1 + цисплатин + облучение	80 ± 5*#	100 ± 8*#	100 ± 8*#	100 ± 8*#

* По сравнению с группой «облучение», $p < 0,05$.

По сравнению с группой «цисплатин + облучение», $p < 0,05$.

Полученные результаты могут свидетельствовать о радиосенсибилизирующем действии цитостатиков [5, 17].

При моделировании химиолучевого стоматита на фоне герпесвирусной инфекции выраженные явления орального мукозита у лабораторных животных проявлялись уже через 1 сут после радиационного воздействия. У зараженных ВГП-1 животных на фоне введения цисплатина и последующего облучения развивалась яркая клиническая картина ОФС. Общее состояние крыс было угнетенным, около 80 % животных были малоподвижны и отказывались от приема пищи. При осмотре полости рта отмечалась диффузная гиперемия зубодесневого края у резцов нижней челюсти и дна полости рта. На 3-и сутки выраженное угнетение двигательной активности и пищевой возбудимости наблюдалось у 100 % крыс.

В этот же период у 100 % особей на слизистой оболочке полости рта образовались петехии, а у 80 % – глубокие эрозии и язвы. К 5-м суткам выраженные явления орального мукозита в виде эрозий и язв были выявлены у 100 % экспериментальных животных. До 15-х суток наблюдения явления дезэпителизации нарастали, проявлялись в виде сливного эпителиита и язвенно-некротического мукозита. Развитие химиолучевого орального мукозита III–IV стадии привело к гибели 40 % крыс. У остальных животных клинические проявления сохранялись вплоть до 30-х суток, после чего наступило некоторое улучшение общего состояния, нормализовались пищевая возбудимость и двигательная активность.

Обращает на себя внимание тот факт, что предварительное инфицирование эксперимен-

тальных животных ВГП-1 утяжеляло течение химиолучевого орального мукозита, что может свидетельствовать о существенной роли герпесвирусной инфекции в формировании и клинических проявлениях мукозита слизистой оболочки полости рта. Для уточнения высказанного предположения были выполнены исследования с применением иммуномодулятора с выраженным противовирусным действием – препарата «Моликсан».

Как видно из данных, представленных в табл. 2, применение моликсана способствовало 2–3-кратному снижению частоты развития ОФС у животных, подвергнутых комбинированному воздействию повреждающих факторов химиолучевой терапии и инфекционного (герпесвирусного) агента. Так, на 3-и сутки наблюдения угнетение двигательной активности и пищевой возбудимости отмечено лишь у 20–25 % особей, получавших моликсан, при 80–100 % в контрольной группе. Клиническая картина орального мукозита в виде эрозивно-язвенного эпителиита встречалась у животных опытной группы в 3–4 раза реже, чем в контроле. Подобная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. Следует также отметить, что лечебно-профилактическое применение моликсана уменьшало выраженность клинических проявлений ОФС и способствовало сохранению жизни всем животным опытной группы при 40 % гибели в контроле.

На основании изложенного можно заключить, что дополнительная герпесвирусная нагрузка к повреждающему действию химиолучевых факторов усиливает промукозитное действие последних. Такого рода данные могут свидетель-

Таблица 2

Влияние моликсана на частоту развития клинических проявлений орофарингеального синдрома у крыс при комбинированном воздействии факторов физической, химической и биологической (герпесвирусной) природы ($M \pm m$), %

Симптом	Группа опытов	Срок исследования после облучения, сут			
		3-и	5-е	10-е	15-е
Снижение двигательной активности	ВГП-1 + цисплатин + облучение	80 ± 5	100 ± 8	100 ± 8	100 ± 8
	ВГП-1 + цисплатин + облучение + моликсан	20 ± 8*	40 ± 8*	50 ± 4*	40 ± 10*
Снижение пищевой возбудимости	ВГП-1 + цисплатин + облучение	100 ± 7	100 ± 5	100 ± 8	100 ± 5
	ВГП-1 + цисплатин + облучение + моликсан	25 ± 4*	40 ± 5*	40 ± 8*	30 ± 7*
Снижение массы тела	ВГП-1 + цисплатин + облучение	100 ± 6	100 ± 5	100 ± 8	100 ± 5
	ВГП-1 + цисплатин + облучение + моликсан	20 ± 7*	40 ± 6*	50 ± 5*	40 ± 9*
Петехии	ВГП-1 + цисплатин + облучение	100 ± 6	100 ± 9	100 ± 8	80 ± 7
	ВГП-1 + цисплатин + облучение + моликсан	50 ± 5*	50 ± 7*	40 ± 6*	30 ± 4*
Эрозии	ВГП-1 + цисплатин + облучение	80 ± 5	100 ± 5	100 ± 8	100 ± 5
	ВГП-1 + цисплатин + облучение + моликсан	40 ± 8*	50 ± 6*	50 ± 10*	40 ± 5*
Очаговый и сливной эпителиит	ВГП-1 + цисплатин + облучение	100 ± 5	100 ± 8	100 ± 8	100 ± 8
	ВГП-1 + цисплатин + облучение + моликсан	20 ± 7*	30 ± 5*	20 ± 4*	20 ± 3*
Язвы	ВГП-1 + цисплатин + облучение	80 ± 5	100 ± 8	100 ± 8	100 ± 8
	ВГП-1 + цисплатин + облучение + моликсан	20 ± 7*	30 ± 8*	40 ± 8*	40 ± 8*

* По сравнению с группой «ВГП-1 + цисплатин + облучение», $p < 0,05$.

ствовать о значимой роли герпесвирусного инфицирования организма в тяжести течения химиолучевого орального мукозита. Разработанная модель позволяет не только ответить на поставленный вопрос о роли герпесвирусной инфекции в развитии и тяжести течения лучевого ОФС, но и может быть использована при оценке средств профилактики и лечения осложнений химиолучевой терапии.

Согласно данным литературы, при герпесвирусной инфекции, вызываемой ВГП-1, имеет место развитие дисфункций систем иммунореактивности, которые возникают, как правило, вторично и являются одним из ведущих звеньев патогенеза данного заболевания [18, 20]. В условиях вторичных иммунодефицитов, обусловленных комбинированным воздействием на организм поражающих факторов герпесвирусной, химической и радиационной природы, в основе клинических проявлений ОФС лежит функциональная дезорганизация систем иммунореактивности, наиболее значимым проявлением которой является снижение уровня врожденного иммунитета, в частности, ингибирование синтеза антимикробных пептидов (дифензинов и кателицидинов) [6, 7, 14].

В качестве иммунных модуляторов дифензины HNP-1, -2 и -3 стимулируют продукцию фактора некроза опухолей альфа (TNF- α) и интерлейкина-1 (IL-1) в человеческих моноцитах, активированных бактериями [8, 10]. Более того, антимикробные пептиды HNP-1 и -2 способны напрямую уничтожать грамотрицательные и грамположительные бактерии [10, 11], грибки *Candida albicans* [8, 15], а также оболочечные вирусы, в частности, представителей семейства Herpes [14–16]. Это особенно важно, так как в патогенезе оральных мукозитов определяющая роль принадлежит активации условно патогенной микрофлоры, в частности кандид, а также стимуляции воспалительных и угнетению пролиферативных процессов в слизистой оболочке полости рта [17].

Положительный лечебно-профилактический эффект иммуномодулятора моликсан можно связать с иммуностропным действием препарата, а именно, с его реставрационными способностями по отношению к возникающим иммунокомпрометирующим состояниям в процессе развития герпесвирусной инфекции. Кроме того, не исключено, что препарат может оказывать непосредственное действие по нормализации синтеза антимикробных пептидов с последующим восстановлением баланса микробиоценоза в облученной слизистой оболочке полости рта и активацией репаративных про-

цессов. Продемонстрированная эффективность моликсана также может служить доказательством важной роли герпесвирусной инфекции в формировании лучевого ОФС.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенных нами экспериментальных исследований установлено, что предварительное (перед химиолучевым воздействием) инфицирование экспериментальных животных ВГП-1 в несмертельной дозе усиливало поражающее действие гамма-облучения на слизистую оболочку полости рта крыс и способствовало значительному утяжелению орального мукозита, что в итоге, за счет возникновения феномена взаимного отягощения, приводило к гибели около 40 % особей. Лечебно-профилактическое применение иммуномодулятора с противовирусными свойствами препарата «Моликсан» уменьшало (в 2–3 раза) частоту развития и выраженность клинических проявлений ОФС и позволяло сохранить жизнь всем животным опытной группы.

На основании изложенного можно заключить, что вирус герпеса простого является пусковым звеном в цепи формирования морфофункциональных нарушений местного врожденного иммунитета в слизистой оболочке полости рта, вызываемых химиолучевым воздействием, с последующим изменением баланса микробиоценоза и формированием лучевого орофарингеального синдрома.

Литература

1. Канаев С.В., Гершанович М.Л. Роль препарата Тантум верде в профилактике и лечении поражений слизистой оболочки полости рта при цитостатической терапии и облучении у онкологических больных // *Вопр. онкологии.* – 2004. – Т. 50, № 5. – С. 618–622.
2. Основы медицинской радиобиологии / Н.В. Бутомо [и др.]; под ред. И.Б. Ушакова. – СПб. : Фолиант, 2004. – 384 с.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ Statistica. – М. : Медисфера, 2002. – 312 с.
4. Синдромы острой лучевой болезни. Клинические проявления, профилактика и лечение / Г.М. Аветисов [и др.]. – М. : ВЦМК «Защита», 2003. – 244 с.
5. Сравнительная оценка реакций слизистой оболочки при разнофракционной химиолучевой терапии рака полости рта и ротоглотки / М.У. Раджапова [и др.] // *Сиб. онкол. журн.* – 2011. – № 1 (43). – С. 12–15.
6. A cationic peptide, TAT-Cd⁺, inhibits herpes simplex virus type 1 ocular infection in vivo / G.G. Jose

[et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2013. – Vol. 54, N 2. – P. 1070–1079.

7. A modified zinc acetate gel, a potential nonantiretroviral microbicide, is safe and effective against simian-human immunodeficiency virus and herpes simplex virus 2 infection in vivo / J. Kenney [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – Vol. 57, N 8. – P. 4001–4009.

8. Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides / M.H. Braff, A. Bardan, V. Nizet, R.L. Gallo // *J. Invest. Dermatol.* – 2005. – Vol. 125. – P. 9–13.

9. Herpes simplex virus glycoproteins gH/gL and gB bind Toll-like receptor 2, and soluble gH/gL is sufficient to activate NF- κ B / V. Leoni [et al.] // *J. Virol.* – 2012. – Vol. 86, N 12. – P. 6555–6562.

10. Keratinocyte production of cathelicidin provides direct activity against bacterial skin pathogens / M.H. Braff [et al.] // *Infect. Immun.* – 2005. – Vol. 73. – P. 6771–6781.

11. Lehrer R.I., Lichtenstein A.K., Ganz T. Defensins: antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells // *Ann. Rev. Immunol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 105–128.

12. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systemic literature review / A. Trotti [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2003. – Vol. 66, N 3. – P. 253–263.

13. Murrah V.A. Virus and oral cancer // *Oral Oncology.* – 1995. – Vol. 4. – P. 231–235.

14. Peptide inhibitors against herpes simplex virus infections / S. Galdiero [et al.] // *J. Pept. Sci.* – 2013. – Vol. 19, N 3. – P. 148–158.

15. Schroder J.M., Harder J. Antimicrobial skin peptides and proteins // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2006. – Vol. 63. – P. 469–486.

16. Schroder J.M., Harder J. Human beta-defensin-2 // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 1999. – Vol. 31. – P. 645–651.

17. Sonis S.T. The pathobiology of mucositis // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – Vol. 4, N 4. – P. 277–284.

18. Stewart M.W. Herpetic (non-cytomegalovirus) retinal infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome // *Curr. HIV Res.* – 2013. – Vol. 11, N 3. – P. 210–219.

19. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature / J.A. Langendijk [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 4604–4612.

20. Villa A., Treister N.S. Intraoral herpes simplex virus infection in a patient with common variable immunodeficiency // *Oral Surg. Med. Pathol. Radiol.* – 2013. – Vol. 116, N 4. – P. 277–279.

Antushevitch A.A., Antushevitch A.E., Grebenyuk A.N., Stepanov A.V., Antonov V.G., Klimov A.G. The role of herpes virus infection in clinical manifestations and severity of experimental radiation oropharyngeal syndrome // *Mediko-biologicheskie i socialno-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyah* [Medical-Biological and Social-Psychological Issues of Safety in Emergency Situations]. – 2013. – N 4. – P. 70–75.

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (Russia, St. Petersburg, Litovskaya Str., 2);
The Kirov Military medical academy (Russia, St. Petersburg, Academica Lebedeva Str., 6)

Experimental models of radiation oropharyngeal syndrome were developed for both isolated (radiation) and combined (radiation, chemical and herpes virus) exposure of laboratory animals. Preliminary infecting the tested animals with herpes simplex type 1 virus (HVS-1) before chemical and radiation exposure increased radiation lesions in mucous membrane of the oral cavity in rats, thus aggravating oral mucositis with about 40 % death rate. When Molixan, possessing immunomodulating and antiviral properties, was used for treatment and prevention, radiation oropharyngeal syndrome incidence decreased by 2–3 times, along with symptom severity, thus enabling all the tested animals to survive.

Keywords: radiation, cisplatin, herpes virus infection, oral mucositis, radiation oropharyngeal syndrome.

Antushevitch Anna Aleksandrovna – Ph, assistant of Stomatology Department, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya Str., 2); e-mail: *antu-anna@yandex.ru*.

Antushevitch Alexander Evgenjevich – MD, Prof., senior scientist of Research Laboratory (military therapy), Research Center of Kirov Military medical Academy (194044, Russia, St. Petersburg, Academica Lebedeva Str., 6).

Grebenyuk Alexander Nikolaevich – MD, Prof., Head Toxicologist-Radiologist of Defence Ministry of Russia, Head of Military Toxicology and Medical Protection, Kirov Military medical Academy (194044, St. Petersburg, Academica Lebedeva Str., 6), e-mail: *grebenyuk_an@mail.ru*

Stepanov Aleksandr Valentinovich – MD, Head of the Research test center (medico-biological defence) Department, Research probationary Institute of Military Medicine, Kirov Military medical Academy (195043, Russia, St. Petersburg, Lesoparkovaja Str., 4).

Antonov Victor Georgievich – MD, senior lecturer of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnosis Department, Kirov Military medical Academy (194044, St. Petersburg, Academica Lebedeva Str., 6).

Klimov Andrei Gennadievich – Ph, senior lecturer, Head of Stomatology Department, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya Str., 2)