

РЕЗЮМЕ

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ
ФСГ (FSHR) И E2 (ESR2) У ПАЦИЕНТОК С
ХРОНИЧЕСКИМИ ГИПЕРАНДРОГЕННОЙ
АНОВУЛЯЦИЕЙ, ТРЕБУЮЩИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
БЕСПЛОДИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ВРТ**

Е.Н. Борис

Украинский государственный институт репродуктологии
Национальной академии последилового образования
им. П.Л. Шупика

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, хроническая гиперандрогенная ановуляция, генетическое тестирование, генетический полиморфизм, ген **FSHR**, ген **ESR2**

В статье приведены результаты изучения полиморфизма генов рецепторов ФСГ (**FSHR**) и E₂ (**ESR2**) у пациенток с хронической гиперандрогенной ановуляцией, требующих при лечении бесплодия проведения ВРТ. Установлено, что наиболее характерными чертами полиморфизма генов рецепторов ФСГ и E₂ у пациенток с хронической гиперандрогенной ановуляцией является увеличение частоты генотипа SS для кодона 680 гена **FSHR** по сравнению с фертильными женщинами в 2,27 (p<0,0001) и генотипа GA для гена **ESR2** – в 24,88 раза (p<0,0001).

SUMMARY

**Gene polymorphism FSH RECEPTOR (FSHR) AND
E2 (ESR2) in patients with chronic hyperandrogenic
anovulation that require IN THE TREATMENT OF
INFERTILITY OF ART**

OM Boris

Ukrainian State Institute of Reproduction
National Academy of Postgraduate Education named
after PL Shupyk

Keywords: assisted reproductive technologies, chronic hyperandrogenic anovulation, genetic testing, genetic polymorphisms, gene **FSHR**, gene **ESR2**

In the article it were done the results of a study of gene polymorphism of FSH receptor (**FSHR**) and E₂ (**ESR2**) in patients with chronic hyperandrogenic anovulation in need in the treatment of infertility IVF. Found that the most characteristic features of the FSH receptor gene polymorphism and E₂ in patients with chronic hyperandrogenic anovulation is to increase the frequency of SS genotype for codon 680 **FSHR** gene compared with fertile women in 2.27 (p<0.0001) and genotype GA for gene **ESR2** in 24.88 times (p<0.0001).

УДК: 616.523:618.1]-08-031.81-085:615.37

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕГО СРЕДСТВА
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА У ЖЕНЩИН**

РЕЗНИЧЕНКО Н.А

Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького

В настоящее время одна из самых распространенных вирусных инфекций человека, представляющая собой острую медико-социальную проблему – это инфекция, вызываемая вирусом простого герпеса. Указанным возбудителем на данный момент инфицированы от 60 до 90% взрослого населения планеты. Рядом исследований последних лет показано, что распространенность герпетической инфекции коррелирует с возрастом, социально-экономическим статусом обследованных, местом проживания, особенностями половой жизни и многими другими факторами [1-3]. Генитальный герпес вызывают два серотипа вируса простого герпеса: ВПГ-1 и ВПГ-2, причем наиболее часто – ВПГ-2. Заболевание передается преимущественно половым путем. Рост заболеваемости, среди прочего, обусловлен изменением иммунной реактивности людей, связанным с влиянием экологических и социальных факторов на организм человека [4].

Противовирусная защита организма при герпесвирусной инфекции осуществляется с помощью многочисленных клеточных и гуморальных механизмов [5-8]. Поэтому мероприятия, направленные на борьбу с активной инфекцией, а

также предупреждение возникновения рецидивов, должны учитывать состояние отдельных звеньев иммунной системы, включать в себя средства, действие которых направлено на стимуляцию противовирусного иммунитета [9]. К таким препаратам можно отнести Ликолипид – синтетический аналог мурамилдипептида – активного фрагмента клеточной стенки всех известных бактерий, обладающий многогранным эффектом на иммунную систему человека, в частности стимуляция как клеточного, так и гуморального иммунного ответа [10], противоопухолевая и антивирусная активность [11], потенцирование действия антибиотиков, повышение цитотоксических свойств макрофагов [12].

В то же время, имеется не так много сведений об опыте применения Ликолипида при рецидивирующем генитальном герпесе, не определены четкие схемы использования данного препарата в схеме комплексной терапии.

Исходя из сказанного выше, целью работы было провести анализ эффективности применения Ликолипида в комплексном лечении рецидивирующего генитального герпеса у женщин, сравнение результатов различной длительности использования препарата.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В исследование были включены 67 женщин в возрасте от 20 до 30 лет с рецидивирующим генитальным герпесом в фазе обострения, подтвержденным с помощью полимеразной цепной реакции. Все обследованные характеризовались наличием 6-8 рецидивов заболевания в год с ремиссиями продолжительностью 2-6 нед. В исследование не были включены пациентки с нарушениями функций печени, почек, а также пациентки, получавшие иммунотерапию в течение предшествующих 6 мес.

Все обследованные были поделены на 3 группы.

Первая группа получала Ликопид по 10 мг утром за 30 минут до еды в течение 10 дней; затем Ацикловир 200 по 1 таблетке 5 раз в день и местно мазь Ацикловир 5 раз в день в течение 10 дней.

Вторая группа получала Ликопид в аналогичной дозировке в течение 20 дней; затем Ацикловир как per os, так и местно по схеме, аналогичной группе 1.

Третья группа получала только Ацикловир как per os, так и местно по схеме, аналогичной группам 1 и 2.

Все испытуемые были обследованы на наличие детекции ДНК ВПГ ½ типа через месяц после начала курса лечения, а также через 6 и

12 месяцев. Кроме того, до и после курса терапии у всех женщин определялись CD3+, CD4+, CD8+ – популяции лимфоцитов. Состояние местного иммунитета оценивали с помощью определения концентрации секреторных IgA во влагалищном секрете.

Проводимая при помощи программы «MedStat» статистическая обработка полученного материала включала анализ распределения. Рассчитывались медиана, ошибка медианы. При сравнении центральных тенденций двух независимых выборок использовался непараметрический W-критерий Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенной терапии установлено достоверное повышение показателей клеточного иммунитета (удельный вес и абсолютное число CD3+, CD4+ – лимфоцитов) во всех трех группах обследованных (табл. 1). При этом, показатели удельного веса и абсолютного числа CD3+, CD4+ – лимфоцитов в группе 3 оставались достоверно ниже аналогичных показателей в группах 1 и 2, которые, в свою очередь, существенно не отличались друг от друга. Удельный вес и абсолютное число CD8+ – лимфоцитов в динамике лечения практически не менялись во всех трех группах.

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета в группах обследованных до и после лечения

Показатель	Группа 1		Группа 2		Группа 3		
	до	после	до	после	до	после	
CD3+	%	67,0±0,7	75,0±1,1*	67,0±1,0	76,0±1,4*	68,0±0,6	71,0±0,5*†‡
	10 ⁹ /л	1,54±0,04	1,88±0,04*	1,58±0,04	1,89±0,04*	1,50±0,03	1,70±0,07*†‡
CD4+	%	24,0±0,7	32,0±1,1*	23,5±0,7	33,0±1,3*	23,0±0,6	28,0±0,5*†‡
	10 ⁹ /л	0,53±0,02	0,80±0,03*	0,55±0,02	0,80±0,04*	0,51±0,02	0,69±0,03*†‡
CD8+	%	20,0±0,6	20,0±1,1	21,0±0,6	19,5±1,3	22,5±0,5	21,0±0,5
	10 ⁹ /л	0,44±0,02	0,49±0,03	0,47±0,02	0,49±0,03	0,50±0,01	0,50±0,02

Примечание: * - p<0,05 в сравнении с аналогичным показателем «до лечения» внутри группы; † - p<0,05 в сравнении с показателем «после лечения» группы 1; ‡ - p<0,05 в сравнении с показателем «после лечения» группы 2.

Анализ концентрации секреторного IgA во влагалищном секрете показал достоверное его повышение во всех трех группах женщин (табл.2). При этом, в группах 1 и 2 в результате терапии содержание исследуемого маркера

составило 92,4±1,3 мг/л и 95,0±1,6 мг/л соответственно, что достоверно (p<0,05) в сравнении с итоговым показателем группы 3 (83,6±1,5 мг/л).

Таблица 2

Содержание sIgA со влагалищном секрете в группах обследованных до и после лечения, мг/л

Показатель	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	до	после	до	после	до	после
sIgA	68,2±1,4	92,4±1,3*	67,7±2,0	95,0±1,6*	68,0±1,6	83,6±1,5*†‡

Примечание: * - p<0,05 в сравнении с аналогичным показателем «до лечения» внутри группы; † - p<0,05 в сравнении с показателем «после лечения» группы 1; ‡ - p<0,05 в сравнении с показателем «после лечения» группы 2.

Анализ частоты регистрации положительной детекции ДНК ВПГ ½ типа через месяц, пол года и год после начала лечения показал, что в группе 3 имеет место повышение удельного веса женщин, у которых через месяц после начала терапии обнаружена активная герпесвирусная инфекция ($p < 0,05$ в сравнении с

аналогичным показателем группы 1 и $p < 0,1$ в сравнении с аналогичным показателем группы 2). Кроме того, зарегистрирована тенденция к повышению частоты детекции генома возбудителя через год после начала терапии в группе 3 в сравнении с группой 1 (табл.3).

Таблица 3

Частота положительной детекции ДНК ВПГ ½ типа после лечения в динамике, %

Срок обследования	Группа 1	Группа 2	Группа 3
1 месяц	12,0+6,5	15,0+8,0	45,5+10,6*†
6 месяцев	8,0+5,4	5,0+4,9	27,3+9,5
12 месяцев	8,0+5,4	10,0+6,7	31,8+9,9‡

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с аналогичным показателем группы 1; † - $p < 0,1$ в сравнении с аналогичным показателем группы 2; ‡ - $p < 0,1$ в сравнении с аналогичным показателем группы 1.

На рисунке 1 показаны данные о частоте рецидивов клинических проявлений генитального

герпеса у обследуемых в течение года после начала лечения.

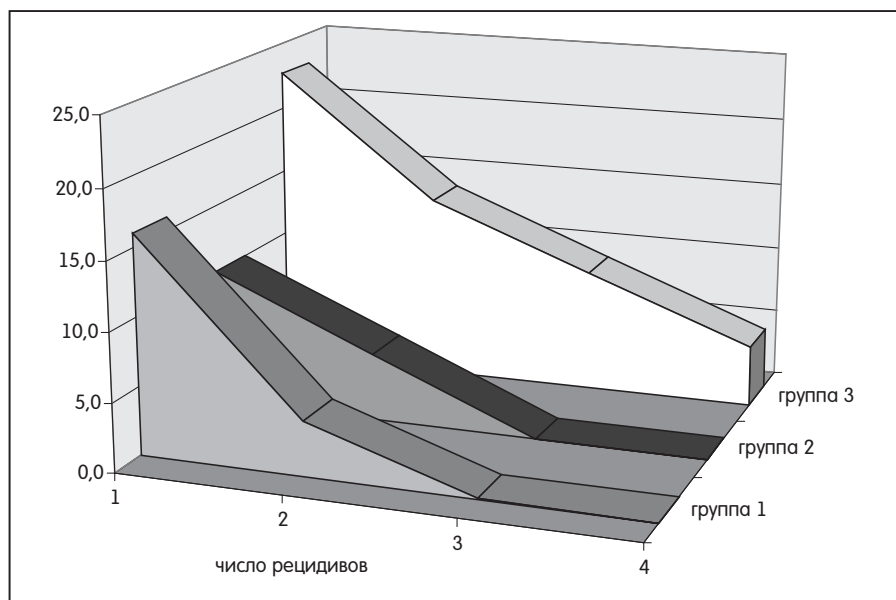


Рис. 1. Частота рецидивов клинических проявлений генитального герпеса у обследуемых в течение года после начала лечения, %.

Выяснено, что в первой группе заболевание рецидивировало у 5 пациенток (20%), причем у 4 из них – всего по 1 разу. Во 2 группе жалобы в течение года предъявляли 3 женщины (15%), из них одна – 2 раза, и две по одному. В группе 3 на обострение заболевания в течение года указывает 11 пациенток (50%), причем у одной из них было 4 рецидива, а у двух – по три (рис. 1).

Таким образом установлено, что применение Ликопида в комплексной терапии генитального герпеса у женщин оказывает достоверно ($p < 0,05$) более существенное влияние на показатели клеточного (удельный вес и абсолютное число CD3+, CD4+ – лимфоцитов), а также гуморального (содержание sIgA в содержимом

влагалища) иммунитета в сравнении с использованием только ацикловира. Кроме того, в группах женщин, использовавших в терапии генитального герпеса Ликопид установлено достоверное снижение частоты положительной детекции ДНК ВПГ ½ типа после лечения в динамике в сравнении с группой, пролеченной без Ликопида. Также применение ликопида приводило к существенному снижению частоты рецидивов заболевания в течение года от момента начала лечения. При этом, не установлено достоверных различий в проанализированных показателях в группах с различной длительностью приема Ликопида. С определенной долей вероятности можно утверждать, что для полноцен-

ного комплексного лікування рецидивуючого генітального герпеса вповне достатньо використовувати схему, передбачає прийом Лікопіда в течение 10 днів.

ВИВОДИ

1. Применение Ликопада в комплексной терапии генітального герпеса у женщин более эффективно влияет на показатели клеточного и гуморального иммунитета в сравнении с использованием только ацикловира.
2. Использование в терапии генітального герпеса Ликопада снижает частоту выявления ДНК ВПГ ½ типа и частоту рецидивов заболевания в сравнении со схемой без Ликопада.
3. Для полноценного комплексного лечения рецидивующего генітального герпеса вполне достаточно использовать схему, предусматривающую прием Ликопада в течение 10 днів.

ЛИТЕРАТУРА

1. Corey L. Synergistic copathogens – HIV-1 and HSV-2. / L.Corey // N Engl J Med. – 2007. – №356. – P.854-856.
2. Fatahzadeh M. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. / M.Fatahzadeh, R.A.Schwartz //J Am Acad Dermatol. – 2007. – Vol.57, №5. – P. 737-763.
3. Kimberlin D.W. Clinical practice. Genital herpes. / D.W.Kimberlin, D.J.Rouse // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 350, №19. – P. 1970-1977.
4. Beauman J.G. Genital herpes: a review. / J.G.Beauman //Am Fam Physician. – 2005. – Vol.72,№8. – P.1527-1534.
5. Ellermann-Eriksen S. Macrophages and cytokines in the early defence against herpes simplex virus. / S.Ellermann-Eriksen // Virology. – 2005. – №3. – P. 2-59.
6. Gill N. The role of tolllike receptor ligands / agonists in protection against genital HSV-2 infection. / N.Gill, E.J.Davies, A.A.Ashkar // Am J Reprod Immunol. – 2008. – №59. – P. 35-43.
7. Masihi K.N. Fighting infections using immunomodulatory agents. / K.N. Masihi // Expert Opin Biol Ther. – 2001. – Vol.1, №4. – P. 641-653.
8. Rhodes J. Discovery of immunopotentiatory drugs: current and future strategies. / J.Rhodes // Clin Exp Immunol. – 2002. – №130. – P. 363-369.
9. Резниченко Н.А. Современная комплексная терапия обострений хронической рецидивующей герпетической инфекции I, II, VI типов у девушек и женщин/ Н.А.Резниченко,

Н.А.Федорова, В.Н.Ширшова // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2010. – Т.149, №2. – С. 285-286.

10. Карабинская Л.Ф. Ликопад в лечении рецидивующего фурункулеза у детей / Л.Ф.Карабинская, П.Б.Чернецова, Г.А.Зотов // Тюменский медицинский журнал. – 2000. – №2. – С. 20-21.
11. Пинегин Б.В. Использование нового иммуномодулятора Ликопада (ГМДП) при лечении больных папилломавирусной инфекцией шейки матки / Б.В.Пинегин, Л.А.Минкина // Иммунология. – 1997. – №1. – С. 49-51.
12. Актуальные проблемы иммунологии и алергологии. // Тез. докладов 3-го съезда Белорусского научного общества иммунологов и алергологов. – Гродно 1995., С. 226-227.

РЕЗЮМЕ

ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОСТИМУЛЮЮЧОГО ЗАСОБУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГЕНІТАЛЬНОГО ГЕРПЕСУ У ЖІНОК

Резниченко Н.А

Донецький національний медичний університет ім.М.Горького

Проведено аналіз ефективності застосування Лікопіду в комплексному лікуванні рецидивуючого генітального герпесу у жінок. Встановлено, що застосування Лікопіду в комплексній терапії генітального герпесу більш ефективно впливає на показники клітинного та гуморального імунітету, знижує частоту виявлення ДНК ВПГ ½ типу та частоту рецидивів захворювання у порівнянні з використанням тільки ацикловіру. Для повноцінного комплексного лікування рецидивуючого генітального герпесу цілком достить використовувати схему, що передбачає прийом Лікопіду протягом 10 днів.

SUMMARY

USE OF IMMUNOSTIMULATORY AGENT IN COMPLEX TREATMENT OF GENITAL HERPES IN WOMEN

Reznichenko N.A.

M.Gorky Donetsk National Medical University

The analysis of the effectiveness of Likopid in treatment of recurrent genital herpes in women. It is established that the use of Likopid in the treatment of genital herpes more effectively influences the performance of cellular and humoral immunity, reduces the frequency of detection of HSV ½ type DNA and frequency of relapses, compared with only acyclovir. For a full comprehensive treatment of recurrent genital herpes is sufficient to use the scheme, providing reception Likopid within 10 days.