

Абдулмеджидова А.Г.^{1*}, Мельниченко А.В.², Цибилов А.С.², Краснополянская К.В.³, Львов Н.Д.²

АНТИТЕЛА КЛАССА IgG К ВИРУСУ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА ТИПА 1 И 2 И НАРУШЕНИЕ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

¹Клиника ОАО "Медицина", 125047, Москва; ²ФГБУ "НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского" Минздрава РФ, 123098, Москва;
³ГБУ "Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии"
Минздрава Московской области, 101000, Москва

*Абдулмеджидова Анисат Газиевна. E-mail: anisat2011@gmail.ru

♦ В представленной работе приведены данные сравнительного анализа уровней IgG-антител в сыворотках позитивных в отношении вируса простого герпеса (ВПГ) женщин репродуктивного возраста в двух выборках: у 89 женщин до 12 нед беременности и у 123 пациенток с бесплодием в браке. Вирусоспецифические антитела и их avidность у инфертильных пациенток и беременных женщин определяли при одновременном исследовании сывороток методом иммуноферментного анализа (ИФА). Концентрации антител выражали в коэффициентах позитивности (КП) и в титрах. Среднее значение концентрации сывороточных IgG-антител у пациенток с бесплодием было статистически значимо выше (КП $6,67 \pm 3,48$; титр 1:800—1:3200), чем у беременных (КП $2,29 \pm 1,48$; титр 1:100; $p = 0,001$). Анализ содержания противовирусных антител у пациенток с бесплодием в зависимости от эффективности программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) показал, что наиболее высокую частоту наступления беременности — 36,1% (30/83) наблюдали у пациенток с низким уровнем антител ($n = 83$, КП $3,48 \pm 2,4$; титр 1:800), тогда как у пациенток с высоким уровнем IgG-анти-ВПГ ($n = 40$, КП $10,0 \pm 2,05$; титр 1:3200) этот показатель составил 17,5% (7/40; $p = 0,039$). Было сделано предположение о том, что высокий уровень IgG-анти-ВПГ ассоциирован с частыми эпизодами продуктивной герпес-вирусной инфекции. Для подтверждения этого допущения проведены эксперименты с животными. Оценивали динамику уровня IgG-антител в сыворотке половозрелых самок мышей DBA/2J, инфицированных референс-штаммом L2 ВПГ1 интравагинально, в двух группах: животным 1-й группы ($n = 14$) вирус вводили однократно, животным 2-й группы ($n = 14$) — двукратно с интервалом 4 нед. Концентрацию антител оценивали методом ИФА с использованием парных сывороток животных, у которых брали кровь дважды через каждые 4 нед после инокуляции вируса. Из 28 животных обеих групп серонегативными (антитела не выявлены в цельной сыворотке) были 6 мышей (22%), серопозитивными (КП > 1,0, титр 1:50) — 22 (78%) мыши. Из 22 иммунных мышей только у 4 (19%) самок наблюдали выраженный противовирусный иммунный ответ (КП > 4,0), тогда как у 81% животных (18 из 22) уровень синтеза указанных иммуноглобулинов был существенно ниже (КП $1,7 \pm 0,41$). Прирост концентрации IgG-антител происходил только в группе с двукратным введением ВПГ (титр 1:200—1:400). Содержание сывороточных антител у самок с однократным инфицированием с течением времени не менялось. Эти данные указывают на то, что в подавляющем большинстве случаев увеличение уровня IgG-антител обусловлено синтезом вирусных антигенов *de novo*. Суммируя полученные данные, можно заключить, что высокая концентрация IgG-анти-ВПГ свидетельствует о продуктивной герпес-вирусной инфекции и имеет большую диагностическую значимость, чем считалось ранее. Тот факт, что уровень указанных антител статистически значимо выше в выборке женщин с бесплодием, указывает на негативное влияние вируса на женскую репродуктивную систему.

Ключевые слова: вирус простого герпеса; герпес-вирусная инфекция; бесплодие; беременность; антитела; экстракорпоральное оплодотворение.

Abdulmedjidova A.G.¹, Melnitchenko A.V.², Tzibisov A.S.², Krasnopol'skaya K.V.³, Lvov N.D.²

THE ANTIBODIES OF CLASS IGG TO VIRUS OF SIMPLE HERPES TYPE I AND II AND DISORDERS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

¹The clinic "Meditsina", 125047 Moscow, Russia; ²The D.I. Ivanovskiy research institute of virology of Minzdrav of Russia, 123098 Moscow, Russia; ³The Moscow oblast research institute of obstetrics and gynecology of Minzdrav of Moscow oblast, 101000 Moscow, Russia

♦ The article presents results of comparative analysis of levels of IgG-antibodies in serums of women who are positive to simple herpes virus. All female respondents were of reproductive age and were divided in two samplings i.e. women up to 12 weeks of pregnancy ($n = 89$) and women with barrenness in marriage ($n = 123$). In infertile female patients and pregnant women the virus-specific antibodies and their avidity were detected under simultaneous analysis of serums using method of enzyme-linked immunosorbent assay. The concentration of antibodies was expressed min coefficients of positivity and in titers. The mean value of concentration of serum IgG-antibodies in female patients with barrenness was statistically higher (coefficient of positivity = 6.67 ± 3.48 ; titer 1:800—1:3200) than in pregnant women (coefficient of positivity = 2.29 ± 1.48 ; titer 1:100, $p = 0.001$). The analysis of content of antiviral antibodies in female patients with barrenness depending on effectiveness of programs of extra-corporal fertilization demonstrated that highest rate of pregnancy onset (36.1%, 30/83) was observed in female patients with low level of antibodies ($n = 83$, coefficient of positivity = 3.48 ± 2.4 ; titer 1:800). Whereas, in female patients with high level of IgG-antibodies to simple herpes virus ($n = 40$, coefficient of positivity = 10.0 ± 2.05 ; titer 1:3200) this indicator consisted 17.5% (7/40, $p = 0.039$). The supposition was made that high level of IgG-antibodies to simple herpes virus is associated with frequent episodes of productive herpes viral infection. To confirm this assumption the experiments with lab animals were organized. The evaluation was made of dynamics of levels of IgG-antibodies in serum of pubertal females mice DBA/2J infected with reference-strain L2 of simple herpes virus type I intravaginally in two groups. Virus was introduced to animals from first group ($n = 14$) once and to animals from second group ($n = 14$) twice with interval of 4 weeks. The concentration of antibodies was evaluated using method of enzyme-linked immunosorbent assay with application of pair serums of animals with twice outtake of blood after every 4 weeks after virus inoculation. Out of 28 animals of both groups 6 mice (22%) were seronegative (no detection of antibodies in whole serum), 22 mice (78%) were seropositive (coefficient of positivity > 1.0, titer 1:50). Out of 22 immune mice only 4 female mice (19%) had expressed antiviral immune response (coefficient of positivity > 4.0) whereas in 18 out of 22 mice (81%) level of synthesis of mentioned immunoglobulins was significantly lower (coefficient of positivity = 1.7 ± 0.41). The increase of concentration of IgG-antibodies occurred only in the group with two-time introduction of simple herpes virus (titer 1:200—1:400). The content of serum antibodies in female mice with single infection had no changes in course of time. These data indicates that in overwhelming majority of cases increase of level of IgG-antibodies is conditioned by synthesis of viral antigens *de novo*. Summing up obtained results makes it possible to conclude that high concentration of IgG-antibodies to simple herpes virus testifies productive herpes viral infection and has greater diagnostic value than it considered before. The fact that level of mentioned antibodies is statistically higher in sampling of women with barrenness indicates the negative effect of virus on female reproductive system.

Keywords: simple herpes virus; herpes viral infection; pregnancy; barrenness; antibodies; extra corporal fertilization.

В течение последних лет увеличилось количество работ, убедительно свидетельствующих о том, что обнаружение вируса простого герпеса типа 1 и 2 (ВПГ1 и ВПГ2) в органах репродуктивной системы человека ассоциировано с нарушением ее функции [1—6]. При этом в подавляющем большинстве случаев данные получены с применением методов ПЦР, ПЦР *in situ* и быстрого культурального метода [7].

В то же время рутинным методом исследования ВПГ является определение сывороточных антител к белкам вируса с применением иммуноферментного анализа (ИФА). Наиболее часто используют тест-системы для определения иммуноглобулинов классов М и G (IgM и IgG), связывающихся с иммунодоминантными гликопротеинами gB, gC, gD или вируса gH/gL. Изолированное выявление IgM-антител к белкам ВПГ (анти-ВПГ) свидетельствует о первичном инфицировании [8]. Данные иммунные маркеры появляются в сыворотке крови через 4—7 дней после контакта человека с вирусом и циркулируют в течение нескольких недель [9]. Реактивация герпес-вирусной инфекции (ГИ) в 30% случаев сопровождается появлением IgM-антител [10]. Это указывает на то, что у ВПГ-позитивных лиц клиническую значимость имеет факт обнаружения IgM-анти-ВПГ в сыворотке крови, тогда как их отсутствие не является строгим критерием латентной фазы инфекции [11].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, частота детекции IgG-анти-ВПГ в разных странах различается. Так, обнаружение IgG к ВПГ1 составляет по разным данным, от 43% [12] до 87% [13] и не имеет гендерных различий [14]. Выявление антител к ВПГ2 колеблется от 9,3% [15] до 87% [16], при этом частота детекции антител у женщин выше, чем у мужчин [17]. Рост ВПГ-позитивных лиц в популяции наблюдается с увеличением возраста [12] и количества половых партнеров [13]. IgG-анти-ВПГ обнаруживают в сыворотке крови начиная с 10-х суток после инфицирования, они присутствуют в крови пожизненно, поэтому их выявление указывает на перенесенную инфекцию [19]. Серологическое исследование с использованием парных сывороток показало, что обострение инфекции сопровождается увеличением титров IgG-антител к ВПГ1 или ВПГ2 [20]. Эти данные свидетельствуют о том, что концентрация указанного класса антител является непрямым маркером активности ГИ. Было сделано предположение о том, что, если ВПГ-инфекция оказывает негативное влияние на женскую репродуктивную систему, то не только частота обнаружения IgG-анти-ВПГ, но и их концентрация может быть выше у пациенток с бесплодием, чем у фертильных женщин.

Цель данной работы заключалась в сравнительном анализе уровня IgG-антител в сыворотке ВПГ-позитивных женщин репродуктивного возраста в двух выборках: у женщин до 12 нед беременности и у пациенток с бесплодием в браке.

Были изучены данные о 212 ВПГ-позитивных женщинах репродуктивного возраста, наблюдавшихся в МОНИИАГ. Из них 123 пациентки с бесплодием обратились для проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и 89 женщин — для родового наблюдения в сроке до 12 нед беременности. Показанием к проведению ЭКО явилось первичное или вторичное бесплодие различной этиологии (трубно-перитонеальный фактор, эндометриоз, эндокринные нарушения, мужской фактор, а также бесплодие неясного генеза). Критериями включения в группу пациенток с бесплодием были возраст не менее 19 и не более 38 лет (в среднем $32,9 \pm 4,1$ года), базальный уровень фолликулостимулирующего гормона не более 9 МЕ/л, отсутствие генетических нарушений, тяже-

лой формы патозооспермии у партнера. Эффективность программ ЭКО оценивали по количеству полученных у пациенток ооцитов, частоте их оплодотворения, частоте дробления эмбрионов и частоте наступления беременности в циклах с переносом эмбрионов.

Критериями включения в группу беременных женщин были возраст не менее 19 и не более 38 лет (в среднем $33,1 \pm 5,3$ года), отсутствие генетических нарушений, тяжелого акушерско-гинекологического анамнеза.

Материал от пациенток. Для исследования брали 5 мл венозной крови у пациенток с бесплодием при вступлении в программу ЭКО и у женщин при постановке на учет до 12 нед беременности. Клинический материал собирали на основании добровольного информированного согласия пациенток и в соответствии со стандартами, утвержденными этическим комитетом ФГБУ "НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского" Минздрава РФ.

Экспериментальные животные. Эксперименты с животными проводили в соответствии с правилами, утвержденными этическим комитетом ФГБУ "НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского" Минздрава РФ. Самки мышей линии DBA/2J массой 16—18 г были разделены на две группы: в 1-ю включены животные ($n = 14$), которых однократно инфицировали ВПГ интравагинально, во 2-ю — животные ($n = 14$), инфицированные двукратно.

Для инфицирования мышей вирусом использовали ВПГ1 референс-штамм L2, любезно предоставленный ФГБУ "НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского" Минздрава РФ из Государственной коллекции вирусов. Концентрация вируса соответствовала инфекционной множественности 10^5 бляшкообразующих единиц в 1 мл. Вирус вводили животным интравагинально в объеме 30 мкл на 1 самку.

Материал от зараженных мышей. Для исследования концентрации сывороточных IgG-антител у животных обеих групп кровь брали дважды: через 4 нед после первого инфицирования всех мышей и спустя 4 нед после повторного инфицирования мышей 2-й группы. Детекцию антител проводили методом ИФА с использованием парных сывороток.

ИФА для количественного анализа антител к белкам ВПГ (анти-ВПГ) в пробах сыворотки женщин и иммунных животных проводили с помощью сертифицированных коммерческих наборов для ИФА фирмы "Диагностические системы" (Россия) согласно инструкции производителя. Для определения антител пробы сыворотки пациенток разводили 1:100 и титровали с шагом 2 до разведения 1:5000. Для исследования противовирусного иммунного ответа у мышей сыворотку использовали в следующих разведениях: цельные сыворотки, 1:50 и далее с шагом 2 до разведения 1:1600. В качестве вторых антител применяли кроличий антимышинный конъюгат ("Сорбент", Россия) в разведении 1:500. В качестве отрицательного контроля использовали сыворотку не иммунной мыши DBA/2J. Оптическую плотность (ОП) измеряли при длине волны 450 нм (спектрофотометр "Униплан", Россия). Анализ и интерпретацию результатов осуществляли в соответствии с инструкциями фирмы-производителя. Результаты выражали в коэффициентах позитивности (КП) в разведении 1:100 и в титрах. В таблицах уровня иммуноглобулинов представлены в КП для удобства приведения данных статистических обработки.

Определение avidности антител. Индекс avidности специфических IgG в сыворотке пациенток определяли с помощью набора "ДС—ИФА—Анти-ВПГ-1,2—С-Авидность" фирмы НПО "Диагностические системы" (Россия). Результаты оценивали согласно рекомендациям фирмы-производителя.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программы Статистика 6.1. Критерий Шапиро—Уилка использовали для оценки присутствия нормального распределения признаков. Достоверность различий оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента, парного критерия Стьюдента и χ^2 . Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

У 123 пациенток с бесплодием в результате трансвагинальной пункции яичников получен 1081 ооцит. Количество ооцитов варьировало от 1 до 42 (в среднем $8,8 \pm 10,1$ клеток на пациентку). В результате проведения ЭКО оплодотворились 869 (81%, 869/1081) ооцитов, из которых дробились 768 (89%, 768/869) эмбрионов. Всего пациенткам перенесено 295 эмбрионов (в среднем $2,4 \pm 0,85$ на пациентку). Эффективность лечения бесплодия методом ЭКО составила 30% (37/123).

Ведение беременности осуществляли в соответствии с приказом Минздрава РФ № 50 от 10 февраля 2003 г. "О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях". У всех обследованных женщин беременность протекала без патологии.

Концентрацию IgG-антител к ВПГ у инфертильных пациенток и беременных оценивали при одновременном исследовании проб сыворотки методом ИФА. Изучение индекса авидности IgG показало, что у всех женщин обнаружены высокоавидные вирусоспецифические антитела (индекс авидности ≥ 90). Уровни антител, выраженные в КП, представлены в табл. 1.

Анализ результатов показал, что концентрация сывороточных IgG-антител у пациенток с бесплодием статистически значимо выше, чем у беременных ($p = 0,001$). По данным метода титрования противовирусных антител у беременных активность IgG была в пределах 1:100, тогда как у женщин с нарушением функции репродуктивной системы антитела разводились от 1:800 до 1:3200. Как видно из табл. 1, у пациенток с бесплодием среднее значение КП составило $6,67 \pm 3,48$. У 83 (68%) из 123 инфертильных пациенток содержание противовирусных антител было ниже данного значения (низкий уровень IgG, КП $3,48 \pm 2,4$; титр 1:800), у 40 (32%) пациенток из 123 — выше (высокий уровень IgG, КП $10,0 \pm 2,05$; титр 1:3200). Анализировали результаты лечения бесплодия методом ЭКО у пациенток в зависимости от концентрации сывороточных IgG-анти-ВПГ (табл. 2).

Как видно из табл. 2, эффективность программ ЭКО у пациенток с высоким уровнем противовирусных антител статистически значимо ниже, чем у пациенток с низким уровнем сывороточных IgG ($p = 0,039$). В то же время различия в частоте оплодотворения ооцитов и дробления эмбрионов не установлены.

Представляло интерес изучить связь между концентрацией не прямых маркеров ВПГ в сыворотке крови и с функцией репродуктивной системы. Нами было сделано предположение о том, что высокий уровень IgG-анти-ВПГ ассоциирован с частыми эпизодами продуктивной ГИ в результате реактивации вируса в организме или реинфицирования ВПГ. Для подтверждения этого допущения проведены эксперименты с животными. Полученные данные представлены в табл. 3.

Результаты серологического исследования, проведенного через 4 нед после первого введения вируса, показали, что подавляющее большинство самок мышей инфицируются при интравагинальном введении ВПГ1 (табл. 3). Из 28 животных обеих групп серонегативными (КП $\leq 1,0$) были 6 (22%) мышей. У этих животных IgG-антитела не обнаружены в цельной сыворотке. Серопозитивными были 22 мыши (22 из 28, 78%), у кото-

рых КП $> 1,0$ при разведении проб сывороток 1:50. Из 22 иммунных мышей у 4 (19%) самок наблюдали выраженный противовирусный иммунный ответ (КП $> 4,0$), тогда как у других 18 (81%) животных уровень синтеза указанных иммуноглобулинов был существенно ниже (КП $1,7 \pm 0,41$).

Результаты серологического исследования, проведенного спустя 4 нед после повторного инфицирования животных 2-й группы (в табл. 3 данные представлены в графе 8 нед), позволили установить, что прирост уровня IgG-антител происходит только в группе с двукратным введением ВПГ, тогда как содержание сывороточных антител у самок с однократным инфицированием с течением времени не менялось. Титрование антител пока-

Таблица 1

Сравнительный анализ уровней IgG-антител к ВПГ у беременных и пациенток с бесплодием

Женщины репродуктивного возраста ($n = 212$)	Концентрация IgG антител, КП	Статистическая значимость (критерий Стьюдента)
Беременные ($n = 89$)	$2,29 \pm 1,48$	$p = 0,001$
Пациентки с бесплодием ($n = 123$)	$6,67 \pm 3,48$	

Таблица 2

Оценка эффективности программ ЭКО у пациенток с бесплодием в зависимости от уровня сывороточных IgG-антител к ВПГ

Показатель	Пациентки	
	с низким уровнем IgG-антител ($n = 83$)	с высоким уровнем IgG-антител ($n = 40$)
Коэффициент позитивности IgG-антител	$3,48 \pm 2,4^*$	$10,0 \pm 2,05^*$
Количество ооцитов	779	302
Частота оплодотворения, %	84 (651/779)	73 (218/302)
Частота дробления, %	90 (583/651)	85 (185/218)
Частота наступления беременности, %	$36,1 (30/83)^{**}$	$17,5 (7/40)^{**}$

Примечание. * — статистическая значимость, критерий Стьюдента, $p = 0,019$; ** — статистическая значимость, критерий χ^2 , $p = 0,039$.

Таблица 3

Анализ изменения концентраций IgG-антител к белкам ВПГ в пробах сыворотки самок мышей при однократном и двукратном инфицировании животных

1-я группа (1-кратное инфицирование ВПГ; $n = 14$)		2-я группа (2-кратное инфицирование ВПГ; $n = 14$)	
4 нед	8 нед	4 нед*	8 нед*
1,9	2,1	4,0	11,2
1,4	1,7	1,7	2,5
1,7	1,6	1,7	2,0
0,9	1,1	0,9	2,1
1,9	1,6	1,9	2,2
1,0	1,2	1,6	2,4
0,8	0,9	1,7	3,3
1,7	1,4	1,1	0,9
2,1	2,4	2,0	1,7
2,8	2,6	1,1	2,3
13,8	13,8	1,6	4,5
0,8	0,9	9,0	17,4
0,8	0,7	1,2	2,1
7,6	6,7	7,4	17,5

Примечание. * — статистическая значимость, парный критерий Стьюдента, $p = 0,017$.

зало, что иммуноглобулины были активны в разведении 1:200—1:400.

В настоящей работе представлены новые данные относительно IgG-антител к белкам ВПГ в сыворотке инфицированных женщин. Диагностическая значимость указанных иммунных маркеров широко обсуждается. По данным одних авторов, частота детекции IgG-анти-ВПГ2 у пациенток с бесплодием статистически значимо выше, чем у фертильных женщин [21], по данным других — выявление IgG-анти-ВПГ2 достоверно выше в выборке пациенток с первичным бесплодием [22]. Однако известно, что к генитальному герпесу приводит инфицирование ВПГ1 и ВПГ2 [18]. В связи с этим в представленной работе изучали концентрацию IgG-антител к вирусу двух типов у ВПГ-позитивных женщин репродуктивного возраста.

Проведенный сравнительный анализ показал, что у пациенток с бесплодием концентрация изученных маркеров статистически значимо выше, чем у беременных женщин ($p = 0,001$). Представляло интерес изучить выявленную связь между высоким уровнем непрямым маркером ВПГ и нарушением функции женской репродуктивной системы. Высокая концентрация IgG-анти-ВПГ в сыворотке крови может быть обусловлена выраженным иммунным ответом на первичную ГИ или повторяющимися эпизодами инфекции [23]. Таким образом, результаты проведенного исследования можно объяснить двумя предположениями: 1) в данной выборке пациенток с бесплодием, сформированной случайным образом, были женщины с выраженным иммунным ответом на первичную ГИ; 2) увеличение концентрации антител у инфертильных женщин вызвано процессами частой реактивации ГИ или повторным вирусным инфицированием.

С целью получения ответа на поставленные вопросы проведены опыты с экспериментальными животными. Установлено, что интравагинальное введение ВПГ1 приводит к активной инфекции у самок мышей DBA/2J. Результаты исследования иммунитета мышей свидетельствуют об индивидуальной выраженности В-клеточного ответа на вирус. У 19% инфицированных животных наблюдали высокий уровень синтеза IgG-антител (КП > 4,0), однако у 81% мышей при первичной герпес-вирусной инфекции активность формирования указанного пула антител была существенно ниже (КП $1,7 \pm 0,41$). В эксперименте получены убедительные доказательства того, что уровень противовирусных IgG-антител не менялся с течением времени, если в организм не поступала новая порция вируса. Напротив, у повторно инфицированных животных наблюдали рост концентрации изученных антител. Эти данные указывают на то, что в подавляющем большинстве случаев увеличение уровня IgG-антител обусловлено синтезом вирусных антигенов *de novo*.

Таким образом, можно предположить, что наиболее вероятными причинами высоких концентраций противовирусных антител у пациенток с бесплодием являются хронически активное течение заболевания либо частые эпизоды инфекции, либо реинфицирование вирусом. Показано, что для женщин с проблемами зачатия ребенка характерны хронический стресс и депрессивное состояние [24], приводящие к иммуносупрессии и как следствие к обострению ГИ [25]. В то же время продуктивная ВПГ-инфекция является самостоятельным фактором снижения фертильности в результате прямого и опосредованного воздействия вируса на эмбрион. Известно, что ВПГ относится к группе возбудителей внутриутробной инфекции [26] и поражает эмбрион при контакте с инфицированными клетками эндометрия. Непрямое негативное влияние вируса на ранних сроках беременности связано с усилением цитотоксического звена

иммунитета [27] и подавлением процесса ангиогенеза [28], что приводит к нарушению имплантации эмбриона или прерыванию беременности. Эти данные согласуются с другим важным результатом представленного исследования: впервые продемонстрировано, что эффективность лечения бесплодия методом ЭКО существенно выше ($p = 0,039$) на фоне низкого содержания противовирусных антител. Отсутствие статистически значимых различий между уровнем IgG-анти-ВПГ и количеством полученных ооцитов, частотой их оплодотворения и дробления эмбрионов указывает на то, что у женщин с высоким содержанием антител снижение эффективности программ ЭКО обусловлено имплантационными потерями.

Суммируя полученные данные, можно заключить, что высокая концентрация IgG-антител свидетельствует об активной герпес-вирусной инфекции и имеет большую диагностическую значимость, чем считалось ранее. Тот факт, что уровень указанных антител статистически значимо выше в выборке женщин с бесплодием, указывает на негативное влияние вируса на женскую репродуктивную систему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tata S., Johnston C., Huang M.L., Selke S., Magaret A., Corey L. et al. Overlapping reactivations of herpes simplex virus type 2 in the genital and perianal mucosa. *J. Infect. Dis.* 2010; 201 (4): 499—504.
2. McIver C.J., Rismanto N., Smith C., Naing Z.W., Rayner B., Lusk M.J. et al. Multiplex PCR testing detection of higher-than-expected rates of cervical mycoplasma, ureaplasma, and trichomonas and viral agent infections in sexually active australian women. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47 (5): 1358—63.
3. McGill A.L., Bavaro M.F., You W.B. Postpartum herpes simplex virus endometritis and disseminated infection in both mother and neonate. *Obstet. Gynecol.* 2012; 120 (2, Pt 2): 471—3.
4. Климова Р.Р., Чичев Е.В., Науменко В.А., Годжиева З.С., Цибизов А.С., Адиева А.А. и др. Вирус простого герпеса и цитомегаловирус в эякуляте мужчин: вирус простого герпеса чаще встречается при идиопатическом бесплодии и коррелирует со снижением показателей нормы. *Вопросы вирусологии.* 2010; 55(1): 27—31.
5. Цибизов А.С., Абдулмеджидова А.Г., Краснополянская К.В., Годжиева З.С., Куш А.А. Обнаружение вируса простого герпеса в сперматозоидах человека коррелирует со снижением частоты формирования бластоцист и частоты имплантации эмбрионов при экстракорпоральном оплодотворении. *Онтогенез: Журнал биологии развития.* 2011; 42(6): 447—52.
6. Dhont N., van de Wijgert J., Luchters S., Muvunyi C., Vyankandondera J., Temmerman M. Sexual violence, HSV-2 and HIV are important predictors for infertility in Rwanda. *Hum. Reprod.* 2010; 25 (10): 2507—15.
7. Науменко В.А., Куш А.А. Герпесвирусы и мужское бесплодие: есть ли связь? *Вопросы вирусологии.* 2013; 3: 4—9.
8. Coleman M.R., Pereira L., Bailey P.D., Dondero D. et al. Determination of herpes simplex virus type-specific antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol.* 1983; 18 (2): 287—91.
9. Львов Н.Д. *Разработка противогерпетических препаратов и диагностических тест-систем*: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 1992.
10. Hashido M., Kawana T. Herpes simplex virus-specific IgM, IgA and IgG subclass antibody responses in primary and nonprimary genital herpes patients. *Microbiol. Immunol.* 1997; 41(5): 415—20.
11. Choudhry S., Ramachandran V.G., Das S., Bhattacharya S.N., Mogha N.S. Serological profile of HSV-2 in patients attending STI clinic: evaluation of diagnostic utility of HSV-2 IgM detection. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2009; 52(3): 353—6.
12. Gorfinkel I.S., Aoki F., McNeil S., Dionne M., Shafran S.D., Zickler P. et al. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 antibodies in Canadian women screened for enrolment in a herpes simplex virus vaccine trial. *Int. J. STD AIDS.* 2013; 24(5): 345—9.
13. Arama V., Cercel A.S., Vladareanu R., Mihai C., Mihailescu R., Rankin J. et al. Type-specific herpes simplex virus-1 and herpes simplex virus-2 seroprevalence in Romania: comparison of prevalence and risk factors in women and men. *Int. J. Infect. Dis.* 2010; 14 (Suppl. 3): e25—31.

14. Vilibic-Cavlek T., Kolaric B., Ljubin-Sternak S., Mlinaric-Galinovic G. Herpes simplex virus infection in the Croatian population. *Scand. J. Infect. Dis.* 2011; 43(11–12): 918–22.
15. Doi Y., Ninomiya T., Hata J., Yonemoto K., Tanizaki Y., Arima H. et al. Seroprevalence of herpes simplex virus 1 and 2 in a population-based cohort in Japan. *J. Epidemiol.* 2009; 19(2): 56–62.
16. Agabi Y.A., Banwat E.B., Mawak J.D., Lar P.M., Dashe N., Dashen M.M. et al. Seroprevalence of herpes simplex virus type-2 among patients attending the Sexually Transmitted Infections Clinic in Jos, Nigeria. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2010; 4; 4(9): 572–5.
17. Page W.F., Chubb M., Feng X., Fan L.Y., Li Y., Weber N.S. et al. National estimates of seroincidence and seroprevalence for herpes simplex virus type 1 and type 2 among US military adults aged 18 to 29 years. *Sex. Transm. Dis.* 2012; 39(4): 241–50.
18. Papini M. Herpes genitalis without frontiers: from clinical aspects to viral identification. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2012; 147(5): 475–81.
19. LeGoff J., Mayaud P., Gresenguet G., Weiss H.A., Nzambi K., Frost E. et al. Performance of HerpeSelect and Kalon assays in detection of antibodies to herpes simplex virus type 2. *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46 (6): 1914–8.
20. Баринский И.Ф. Опасный знакомый: герпетическая инфекция: клиника, диагностика, лечение. М.: Знание; 1989.
21. Hettmann A., Gerle B., Barcsay E., Csiszár C., Takács M. Seroprevalence of HSV-2 in Hungary and comparison of the HSV-2 prevalence of pregnant and infertile women. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2008; 55(4): 429–36.
22. Adamson P.C., Krupp K., Freeman A.H., Klausner J.D., Reingold A.L., Madhivanan P. Prevalence & correlates of primary infertility among young women in Mysore, India. *Indian J. Med. Res.* 2011; 134: 440–6.
23. Dowd J.B., Haan M.N., Blythe L., Moore K., Aiello A.E. Socioeconomic gradients in immune response to latent infection. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167(1): 112–20.
24. El Kissi Y., Romdhane A.B., Hidar S., Bannour S., Ayoubi Idrissi K., Khairi H. et al. General psychopathology, anxiety, depression and self-esteem in couples undergoing infertility treatment: a comparative study between men and women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 167(2): 185–9.
25. Dhabhar F.S. Psychological stress and immunoprotection versus immunopathology in the skin. *Clin. Dermatol.* 2013; 31(1): 18–30.
26. Anzivino E., Fioriti D., Mischitelli M., Bellizzi A., Barucca V., Chiarini F. et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virol. J.* 2009; 6: 40–51.
27. Абдулмеджидова А.Г., Цибизов А.С., Краснополянская К.В., Померанцева Е.И., Красова Н.К., Куш А.А. Высокие уровни интерлейкина 2 и интерферона гамма в фолликулярной жидкости и в сыворотке крови коррелируют со снижением эффективности лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения. *Российский иммунологический журнал.* 2012; 6(15), 1: 35–44.
28. Cinatl J.Jr., Michaelis M., Driever P.H., Jaroslav Cinatl J., Hrabeta J., Suhan T. et al. Multituted herpes simplex virus G207 is a potent inhibitor of angiogenesis1. *Neoplasia.* 2004; 6(6): 725–35.
29. Naumenko V.A., Kushch A.A. Herpesviruses and male infertility: is there a relationship? *Voprosy virusologii.* 2013; 3; 4–9. (in Russian)
30. Coleman M.R., Pereira L., Bailey P.D., Dondero D. et al. Determination of herpes simplex virus type-specific antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol.* 1983; 18 (2): 287–91.
31. L'vov N.D. *Development of antiherpetic drugs and diagnostic test kits.* Diss. Moscow; 1992. (in Russian)
32. Hashido M., Kawana T. Herpes simplex virus-specific IgM, IgA and IgG subclass antibody responses in primary and nonprimary genital herpes patients. *Microbiol. Immunol.* 1997; 41(5): 415–20.
33. Choudhry S., Ramachandran V.G., Das S., Bhattacharya S.N., Mogha N.S. Serological profile of HSV-2 in patients attending STI clinic: evaluation of diagnostic utility of HSV-2 IgM detection. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2009; 52(3): 353–6.
34. Gorfinkel I.S., Aoki F., McNeil S., Dionne M., Shafran S.D., Zickler P. et al. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 antibodies in Canadian women screened for enrolment in a herpes simplex virus vaccine trial. *Int. J. STD AIDS.* 2013; 24(5): 345–9.
35. Arama V., Cercel A.S., Vladareanu R., Mihailescu R., Rankin J. et al. Type-specific herpes simplex virus-1 and herpes simplex virus-2 seroprevalence in Romania: comparison of prevalence and risk factors in women and men. *Int. J. Infect. Dis.* 2010; 14 (Suppl. 3): e25–31.
36. Vilibic-Cavlek T., Kolaric B., Ljubin-Sternak S., Mlinaric-Galinovic G. Herpes simplex virus infection in the Croatian population. *Scand. J. Infect. Dis.* 2011; 43(11–12): 918–22.
37. Doi Y., Ninomiya T., Hata J., Yonemoto K., Tanizaki Y., Arima H. et al. Seroprevalence of herpes simplex virus 1 and 2 in a population-based cohort in Japan. *J. Epidemiol.* 2009; 19(2): 56–62.
38. Agabi Y.A., Banwat E.B., Mawak J.D., Lar P.M., Dashe N., Dashen M.M. et al. Seroprevalence of herpes simplex virus type-2 among patients attending the Sexually Transmitted Infections Clinic in Jos, Nigeria. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2010; 4; 4(9): 572–5.
39. Page W.F., Chubb M., Feng X., Fan L.Y., Li Y., Weber N.S. et al. National estimates of seroincidence and seroprevalence for herpes simplex virus type 1 and type 2 among US military adults aged 18 to 29 years. *Sex. Transm. Dis.* 2012; 39(4): 241–50.
40. Papini M. Herpes genitalis without frontiers: from clinical aspects to viral identification. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2012; 147(5): 475–81.
41. LeGoff J., Mayaud P., Gresenguet G., Weiss H.A., Nzambi K., Frost E. et al. Performance of HerpeSelect and Kalon assays in detection of antibodies to herpes simplex virus type 2. *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46 (6): 1914–8.
42. Barinskiy I.F. *Dangerous familiar: herpes infection: clinical features, diagnosis, treatment* [Opasnyy znakomyy: gerpeticheskaya infektsiya: klinika, diagnostika, lechenie]. Moscow; 1989. (in Russian)
43. Hettmann A., Gerle B., Barcsay E., Csiszár C., Takács M. Seroprevalence of HSV-2 in Hungary and comparison of the HSV-2 prevalence of pregnant and infertile women. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2008; 55(4): 429–36.
44. Adamson P.C., Krupp K., Freeman A.H., Klausner J.D., Reingold A.L., Madhivanan P. Prevalence & correlates of primary infertility among young women in Mysore, India. *Indian J. Med. Res.* 2011; 134: 440–6.
45. Dowd J.B., Haan M.N., Blythe L., Moore K., Aiello A.E. Socioeconomic gradients in immune response to latent infection. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167(1): 112–20.
46. El Kissi Y., Romdhane A.B., Hidar S., Bannour S., Ayoubi Idrissi K., Khairi H. et al. General psychopathology, anxiety, depression and self-esteem in couples undergoing infertility treatment: a comparative study between men and women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 167(2): 185–9.
47. Dhabhar F.S. Psychological stress and immunoprotection versus immunopathology in the skin. *Clin. Dermatol.* 2013; 31(1): 18–30.
48. Anzivino E., Fioriti D., Mischitelli M., Bellizzi A., Barucca V., Chiarini F. et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virol. J.* 2009; 6: 40–51.
49. Абдулмеджидова А.Г., Цибизов А.С., Краснополянская К.В., Померанцева Е.И., Красова Н.К., Куш А.А. The high levels of interleukin 2 and interferon gamma in follicular fluid and blood serum correlate with decrease in efficiency of infertility treatment by method of in vitro fertilization. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal.* 2012; 6 (15), 1: 35–44. (in Russian)
50. Cinatl J.Jr., Michaelis M., Driever P.H., Jaroslav Cinatl J., Hrabeta J., Suhan T. et al. Multituted herpes simplex virus G207 is a potent inhibitor of angiogenesis1. *Neoplasia.* 2004; 6(6): 725–35.

REFERENCES

Поступила 15.10.13
Received 15.10.13