

29. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Овсянникова О.Н. и др. Холестероз желчного пузыря и атерогенная дислипидемия: цепь последовательных событий // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – №1. – С. 35-40.
30. Орлова Ю.Н., Быстровская Е.В., Гуляев В.В. и др. Холестероз желчного пузыря. Ультразвуковая характеристика и частота его выявления при ЖКБ // Российский гастроэнтерологический журнал. – 2001. – № 2. – С. 127.
31. Ильченко А.А., Орлова Ю.Н. Холестероз желчного пузыря: обзор литературы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – №6. – С. 83-90.
32. Звенигородская Л.А., Бабурова Н.В., Шепелева С.Д. и др. Клинико-морфологические изменения печени у больных с дислипидемией // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – № 3. – С. 29-33.
33. Шибяева Л.О., Ходарев Н.Н., Регинский А.Н. Оценка функционального состояния желчевыделительной системы при желчнокаменной болезни // Российский гастроэнтерологический журнал. – 2000. – № 4. – С. 161.
34. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Практич. Рук.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.
35. Петухов Н.А. Липидный дистресс-синдром. Диагностика и принципы лечения / под ред. акад. В.С.Савельева. – Москва: ВЕДИ, 2003. – 88с.
36. Wolf A., Busch B., Kuhlmann H. et al. Histological changes in the liver of morbidly obese patients: correlation with metabolic parameters // *Obes Surg.* – 2005. – №15. – P. 228-237
37. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодеооксиголевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // *Consilium medicum.* – 2003. – №6. – С. 318-322.
38. Сильвестрова С.Ю., Вихрова Т.В. Особенности липидного обмена у больных с билиарным сладжем // Российский гастроэнтерологический журнал. – 2000. – № 4. – С. 14757.
39. Нейко Е. М., Александрук О. Д., Островський М. М. // Галин, лікар, вісн. — 2000. — №4. — С. 153-158.
40. Николаенко А. Н. // 5-й Рос. конгр. «Человек и лекарство». — М., 1998. — С. 390
41. Николаенко А. Н. // Фармакол. вісн. — 1998. — № 6. — С. 69-74.
42. Фрейдлин И. С. // Иммунология. — 2001. — № 5. — С. 4-7.
43. Шичкин В. П. // Там же. — 1998. — № 2. — С. 9-13. 10. Ярилип А. А. // Там же. — 1997. — № 5. — С. 7-13

УДК 612.663.5:612.616.31:618.11-008.6.61-08

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ РЕЦЕПТОРІВ ФСГ (FSHR) ТА E₂ (ESR2) У ПАЦІЄНТОК З ХРОНІЧНОЮ ГІПЕРАНДРОГЕННОЮ АНОВУЛЯЦІЄЮ, ЩО ПОТРЕБУЮТЬ ПРИ ЛІКУВАННІ БЕЗПЛІДДЯ ПРОВЕДЕННЯ ДРТ

БОРИС О.М.

Український державний інститут репродуктології

Національної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Незважаючи на значний масив досліджень, спрямованих на виявлення молекулярно-генетичних маркерів, до сьогодні у світі не існує уніфікованих алгоритмів оцінки генетичної схильності до хронічної гіперандрогенної ановуляції та СПКЯ, а відтоді й до прогнозування виникнення цієї патології, тобто генетична етіологія хронічної гіперандрогенної ановуляції залишається невідомою. Є цілий ряд взаємопов'язаних факторів, які впливають на розвиток хронічної гіперандрогенної ановуляції, тому єдина її причина мало ймовірна.

Експресія рецепторів естрогену (**ERs**), а також активність 5-альфа-редуктази (**SRD5A1-2**

гени) були проаналізовані в гранульозних і текальних клітинах. Результати цього дослідження показують, що є істотні альтерації в експресії **ESR-α** і **ESR-β** при СПКЯ, які можуть бути пов'язані з ненормальним розвитком фолікулів [3].

Слід зазначити, що ген **ESR2** кодує цілу групу β-рецепторів до естрогенів та надсімейство транскрипційних факторів ядерних рецепторів. У відсутності естрогенів, рецептор, зв'язаний з білком теплового шоку HSP90, перешкоджає переходу рецептора в активний конформаційний стан. Приєднання гормону до рецептора викликає дисоціацію комплексу, у результаті

чого відбувається зміна конформаційного стану рецептора й передача внутрішньоклітинного сигналу на специфічні фактори транскрипції. Частота різних алельних варіантів у популяції складає для алеля G – 97,3% для алеля A – 2,7% [11, 14].

Зв'язок **SS** варіанту гена **FSHR** зі зниженою фертильністю жінок відомий досить давно [4,10,17]. На сьогодні відомо вже 911 однонуклеотидних функціональних поліморфізмів у гені **FSHR**. Переважна їх більшість належить до інтронних ділянок гену і лише невелика кількість – до екзону, тобто кодуєвої ділянки. Досліджений поліморфізм rs 6166 є наслідком заміни аденіну (A) на гуанідін (G) у позиції 2039 що веде до заміни аспарагіну на серин у кодоні 680. Це веде до зміни фенотипу у вигляді зниження експресії рецептора, більш вираженого при гомозиготному стані за даним поліморфізмом.

Основними цікавими та дискусійними питаннями для клінічної практики на сьогоднішній день є роль генетичних змін **FSHR** в розвитку гормональних порушень, у тому числі хронічної гіперандрогенної ановуляції, і як саме наявність варіацій генотипу **FSHR** впливає на результати лікування при включенні пацієнок в програмах ДРТ.

Частота поліморфізму **FSHR** у загальній популяції оцінюється на рівні 0,333, тобто вона є досить поширеною [15]. Частота гетерозиготного варіанту (**SN**) оцінюється різними авторами від 24% до 50%.

Недавня публікація G. Meduri et al. (2008) присвячена молекулярній патології **FSHR** [16]. Автори вказують, що маніпуляції з геномом миші дозволили встановити основні закономірності функціонування осі гонадотропінів, але отримані в експерименті дані не можуть бути повною мірою застосовані відносно людини. Вивчення мутацій генів, що кодуєть структуру гонадотропінів і рецепторів до них дозволяє дати пояснення їхнім фізіологічним ефектам. Так, кореляція клінічного фенотипу пацієнок з результатами досліджень *in vitro* на тваринах з модельними мутаціями рецепторів, які знижували їх функцію, була підтверджена гістологічними й імуногістологічними дослідженнями біоптатів тканини яєчника, що дозволяє зрозуміти які стадії розвитку фолікула перебувають під безпосереднім контролем ФСГ. Повна інактивація рецепторів до ФСГ викликає безплідність із блокадою дозрівання фолікулів на препубертатному рівні. Часткова інактивація **FSHR** характеризується наявністю яєчників нормального розміру, і розвиток фолікулів до антральної стадії, наступний розвиток фолікулів вимагає замісної терапії ФСГ. Успіх лікування безпліддя, таким чином, залежить від наявності фолікулярного резерву.

У дослідженні з моніторингом менструально-

го циклу у жінок з нормальними, моноовуляторними циклами [1] вдалося показати, що під час фолікулярно-лютеальної транзиції, сироваткові рівні E_2 , П і інгібіну були значно нижче і рівень ФСГ почав рости раніше у жінок з S/S генотипом в порівнянні з жінками, які несли N/N генотип поліморфізму **FSHR p.N680S**. Крім того, рівень ФСГ був постійно і значно вище під час фолікулярної фази в групі з S/S генотипом, хоча не було відмінностей між групами щодо E_2 , інгібіну В і швидкості росту домінантного фолікула. Це показує, що для досягнення овуляції у носіїв S/S генотипу необхідні більш високі рівні ендogenousного ФСГ. Часовий проміжок від лютеолізу до моменту овуляції був значно більш тривалим у жінок з генотипом S/S (13.6 ± 1.01 днів) у порівнянні з N/N (11.3 ± 0.61 днів). Таким чином, дане дослідження показало, що S/S генотип призводить до підвищення порога яєчників для ФСГ, зниження негативного зворотного зв'язку в гіпофізі і більш тривалого менструального циклу. Інші дослідження також виявили, що поліморфізм кодона 680 пов'язаний з відмінностями в тривалості циклу [18], базальним рівнем ФСГ [5-7, 9, 12], частотою настання вагітності та кількістю фолікулів / овоцитів [9].

Слід зазначити, що за даними різних авторів, наявність генотипу SS може бути асоційована із більш високим базальним рівнем ФСГ та меншою чутливістю органів-мішеней на стимуляцію даним гормоном. При цьому наявність подібного генотипу практично не впливає на рівень E_2 при призначенні препаратів ХГЛ та на кількість одержаних овоцитів. Основна відмінність полягає у тому, що жінки з генотипом SS за rs 6166 потребують відносно більших доз ФСГ, що має враховуватися при плануванні програм ДРТ для таких жінок.

Дослідження M. Perez Mayorga et al. (2000) у жінок з нормальною функцією яєчників переконливо продемонстрували, що **SNPs** в екзоні 10 модулюють функції **FSHR** відповіддю яєчників на ФСГ. Цей ефект був вперше виявлений в частково ретроспективному, нерандомізованому дослідженні німецьких жінок, що отримували контрольовану стимуляцію яєчників для запліднення. Кількість ФСГ необхідна для контрольованої стимуляції яєчників для досягнення аналогічного піку рівня E_2 була значно нижче у жінок з N/N генотипом у позиції 680 гена **FSHR** в порівнянні з жінками, які несли S/S або N/S генотипи, що вказує на більш низьку чутливість яєчників до ФСГ *in vivo* для S680 алелі [18].

Пізніше аналогічні результати були отримані іншими дослідниками, які вивчали населення з різних етнічних груп (S. Sudo et al. (2002) [12]; F. de Castro et al, (2003, 2004) [14, 19], H.M. Behre et al. (2005) [20]; H. Falconer et al. (2005) [6]; J.K. Jun (2006) [5]; D. Loutradis et al. (2006)

[9]). При дослідженні впливу генетичного контролю **FSHR** генотипу р.**N680S** на результат ЕКЗ F. повідомлено, що жінки з S/S генотипом мають значно вищий рівень скасування циклу і слабку реакцію в порівнянні з носіями N/S або N/ N генотипів. Такі відповідні результати в різних популяціях показують, що наслідки поліморфізму **FSHR** р.**N680S** не залежить від етнічної приналежності, а також можуть бути присутніми і в інших, раніше не обстежених групах населення. Було показано, що серед жінок, включених в програми ДРТ, клінічна частота настання вагітності у жінок з N/N генотипом значно вище в порівнянні з носіями S/S генотипу. Тим не менш, інші дослідження, використовуючи однаковий дизайн дослідження, показали протилежні результати, з більш високою частотою настання вагітності у жінок з S/S генотипом. Ці контрастні дані слід інтерпретувати з обережністю, повинні проводитися великі, добре продумані і правильно організовані дослідження, перш ніж робити висновки про вплив генотипу **FSHR** на частоту настання вагітності.

Вважається, що жінки з доброю відповіддю на гормональну стимуляцію у програмах ДРТ частіше мають саме гетерозиготний генотип за поліморфізмом rs 6166 (D. Loutradis et al. (2006) [9]), однак в літературі є свідчення, що спростовують цю точку зору. По-перше, преваленс гетерозиготного генотипу суттєво залежить від функціонального стану осі «гіпоталамус-гіпофіз-яєчники» та оваріального резерву. Зокрема, у жінок з ановуляцією, в тому числі асоційованої з гіперандрогенією, збільшується частота генотипу SS [8].

У роботі O. Valkenburg et al. (2009) [13] проведено дослідження 518 жінок з СПКЯ жінок і 2996 контролю. Порівнювалися нуклеотидний поліморфізм ГнРГ (**Trp16Ser** [rs6185]), ФСГ-рецепторів (**FSHR**, Ala307Thr [rs6165] і Asn680Ser [rs6166]) і ЛГ-рецепторів (18insLQ, Asn291Ser [rs12470652] і Ser312Asn [rs2293275]). Встановлено, що поліморфізм **FSHR** Ser (680) пов'язаний з більш високим рівнем гонадотропних гормонів.

H. Binder et al. (2008) виявили, що варіації в генах **FSHR** і гена **CYP19A1** пов'язані як з розвитком безпліддя, так і з СГЯ [2]. У їхньому дослідженні взяли участь 91 пацієнтка з розвиненому після ДРТ СГЯ, 88 пацієнток після ДРТ, що не мали ускладнень, і 97 здорових жінок того ж віку. У них оцінювалася наявність SNP-поліморфізму по алелям Asn680Ser (rs6166), Ala189Val, Ile160Thr, Thr449Ile (rs28928870) і мутації rs10046 **CYP19A1** за допомогою real-time ПЦР. Додатково, у двох пацієнток із спонтанною гіперреакторною лютеїнізацією був секвенований 10-й екзон гена **FSHR**. Автори встановили, що частота гомозиготних алелей Ser680/Ser680 (p=0.035) і гете-

розиготних Thr160/Ile160 (p=0.039) була значно більше низькою у здорових жінок, у порівнянні з тими, хто одержував лікування із приводу безпліддя. Частота поліморфізму Ile160Thr у жінок основної й контрольної групи не відрізнялася (6,7 і 6,1% відповідно). В обох пацієнток із гіперреакторною лютеїнізацією виявлені гомозиготні крапкові мутації Ser680/Ser680 і гетерозиготні Ile160Thr, а також **CYP19A1** rs10046. На думку авторів, наявність мутацій Asn680Ser і/або Ile160Thr може бути пов'язана з розвитком безпліддя у жінок. Інші види поліморфізму **FSHR** і **CYP19A1** rs10046 швидше за все не пов'язані з етіологією ятрогенного СГЯ, але для остаточного рішення даного питання необхідні подальші дослідження.

Метою дослідження стало вивчення поліморфізму генів рецепторів ФСГ (**FSHR**) та E_2 (**ESR2**) у пацієнток з хронічною гіперандрогенною ановуляцією, що потребують при лікуванні безпліддя проведення ДРТ.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Обстежено 205 безплідних пацієнток з хронічною гіперандрогенною ановуляцією групи ХГА, що були включені до програми ДРТ; 130 безплідних пацієнток групи ДРТ без хронічної гіперандрогенної ановуляції, а також 99 жінок з нормальною плідністю, з самостійними вагітностями в анамнезі, які закінчилися пологами, контрольної групи К.

Геномна ДНК із зразків крові була виділена за допомогою наборів GenyJet DNA purification Kit (Fermentas). Вимірювання концентрації виділеної із зразків крові ДНК проводили на флуориметре Nanodrop с використанням барвника SybrGreenI. Ампліфікацію проводили методом мультиплексної TouchDown ПЛР з HotStartTag DNA Polymerase з використанням набору Maxima Hot Start PCR master mix (Fermentas) і 10 пкмоль специфічних праймерів для аналізованих SNP досліджуваних генів: 95°C 15 хв, 10 циклів 95°C – 30 сек, 65°C – 1 хв., з пониженням температури на 1,0 градус / цикл.; 30 циклів, 95°C 30 сек.; 60°C – 30сек, 72°C – 45 сек., 72°C – 10 хв на термоциклер MJR і ICycler. Дизайн праймерів був зроблений за допомогою програми PSQ Assay Desing (Biotage). Синтез праймерів було проведено фірмою Синтол (Росія).

Аналіз SNP був проведений методом піросеквенування з використанням набору Pyro Gold Reagents фірми Qiagen і 0.3 мМ специфічних секвенуючих праймерів до досліджуваних SNP згідно з методикою піросеквенування (Qiagen). Аналіз поліморфізму проводили на приладі PyroMark Q96 MA.

Одержані результати обробляли на ЕОМ типу IBM PC з застосуванням електронної таблиці «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх пацієнток було проведено дослідження алелей і генотипів для кодона 680 гена **FSHR** і гена **ESR2** (табл. 1 і 2).

Таблиця 1

Частоти алелей і генотипів для кодона 680 гена *FSHR* в обстежених групах, n (P, %)

Група	Частоти алелей		Частоти генотипів		
	S	N	SS	SN	NN
ХГА, n=205	238(58,05%) ^к	172(41,95%) ^к	80(39,02%) ^к	78(38,05%)	47(22,93%) ^к
II, n=130	132(50,77%) ^к	128(49,23%) ^к	33(25,38%) ^к	66(50,77%) ^к	31(23,85%) ^к
K, n=99	78(39,39%) ^{ХГА,II}	120(60,61%) ^{ХГА,II}	17(17,17%) ^{ХГА,II}	44(44,44%) ^{ХГА,II}	38(38,38%) ^{ХГА,II}

Примітки: 1. n – для частот алелей визначає число хромосом;
2. ^{ХГА, II, к} – статистично вірогідна різниця з показниками груп ХГА, II, K (p<0,05).

Таблиця 2

Частоти алелей і генотипів гена *ESR2* у обстежених жінок, n (P, %)

Група	Частоти алелей		Частоти генотипів		
	G	A	GG	GA	AA
ХГА, n=205	262(63,90%) ^к	148(36,10%) ^к	80 (39,02%) ^к	102(49,76%) ^{к,II}	23(11,22%) ^{к,II}
II, n=130	241(92,69%) ^{к,ХГА}	19(7,31%) ^{к,ХГА}	114(87,69%) ^{к,ХГА}	13(10,00%) ^{к,ХГА}	3(2,31%) ^{ХГА}
K, n=99	192(97,97%) ^{ХГА,II}	6(3,03%) ^{ХГА,II}	95(95,00%) ^{ХГА,II}	2(2,00%) ^{ХГА,II}	2(2,00%) ^{ХГА}

Примітки: 1. n – для частот алелей визначає число хромосом;
2. ^{ХГА, II, к} – статистично вірогідна різниця з показниками груп ХГА, II, K (p<0,05).

Як видно з табл. 1, частоти алелей для поліморфізму S⁶⁸⁰N становили 58,05% S і 41,95% N у групі пацієнток з хронічною гіперандрогенною ановуляцією, що порівняно з відповідними частотами в контрольній групі плідних жінок для алеля S було більше в 1,47 (p_{к1}<0,0001), а для алеля N – менше в 1,44 рази (p_{к1}<0,0001). Відмінності між цими частотами не були статистично достовірними при порівнянні контрольної групи пацієнток програм ДРТ з групою пацієнток з хронічною гіперандрогенною ановуляцією.

Частоти генотипів гена **FSHR** в положенні 680 у групі пацієнток з хронічною гіперандрогенною ановуляцією становили 39,02% SS; 38,05% SN і 22,93% NN, що порівняно з відповідними частотами в контрольній групі плідних жінок для генотипу SS було більше в 2,27 (p_{к1}<0,0001), а для алелей SN і NN – менше відповідно в 1,17 (p_{к1}<0,05) та 1,67 рази (p_{к1}<0,005) (див. табл. 1). Знову ж таки, відмінності між цими частотами не були статистично достовірними при порівнянні контрольної групи пацієнток програм ДРТ з пацієнток з хронічною гіперандрогенною ановуляцією.

Як видно з табл. 2, у групі пацієнток з хронічною гіперандрогенною ановуляцією частоти алелей для поліморфізму GA гена **ESR2** склали 63,90% G і 36,10% A, що для алеля G було менше, ніж в контрольній групі плідних жінок в 1,53 рази (p_{к1}<0,0001), а для алеля A – більше в 11,91 рази (p_{к1}<0,0001). При порівнянні частоти алелей у контрольній групі пацієнток програми ДРТ з групою пацієнток з хронічною гіперандрогенною ановуляцією зареєстровано зменшення в останній частоти алелі G в 1,45 рази (p<0,0001) і збільшення алелі A в 4,94 рази (p<0,0001).

Частоти генотипів гена **ESR2** становили 39,02% GG; 49,76% GA і 11,22% AA, що для генотипу GG було менше, ніж в контрольній групі плідних жінок в 2,43 рази (p_{к1}<0,0001), а для генотипів GA і AA – більше відповідно в 24,88 (p_{к1}<0,0001) і 5,61 рази (p_{к1}<0,007). При порівнянні частоти генотипів у контрольній групі пацієнток програми ДРТ з групою пацієнток з хронічною гіперандрогенною ановуляцією зареєстровано зменшення в останній частоти генотипу GG в 2,25 рази (p<0,0001), збільшення частоти генотипів GA в 4,98 (p<0,0001) і AA – в 4,86 рази (p<0,003) (див. табл. 2).

ВИСНОВКИ

Найбільш характерними рисами поліморфізму генів рецепторів ФСГ і E_2 у пацієток з хронічною гіперандрогенною ановуляцією є збільшення частоти генотипу SS для кодона 680 гена **FSHR** порівняно з плідними жінками в 2,27 ($p < 0,0001$) і генотипу GA для гена **ESR2** в 24,88 рази ($p < 0,0001$).

ЛІТЕРАТУРА

1. A common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the human follicle stimulating hormone receptor is a major determinant of length and hormonal dynamics of the menstrual cycle / [Greb R.R., Grieshaber K., Gromoll J. et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 4866–4872.
2. Association of FSH receptor and CYP19A1 gene variations with sterility and ovarian hyperstimulation syndrome / [Binder H., Dittrich R., Hager I. et al.] // Reproduction. – 2008. – Vol. 135 (1). – P. 107–116.
3. Estrogen receptor alpha and beta expression in theca and granulosa cells from women with polycystic ovary syndrome / [Jakimiuk A.J., Weitsman S.R., Yen H.W. et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87 (12). – P. 5532–5538.
4. Family-based analysis of candidate genes for polycystic ovary syndrome / [Ewens K.G., Stewart D.R., Ankener W. et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95 (5). – P. 2306–2315.
5. Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphism and ovarian responses to controlled ovarian hyperstimulation for IVF-ET / [Jun J.K., Yoon J.S., Ku S.Y. et al.] // J. Hum. Genet. – 2006. – Vol. 51. – P. 665–670.
6. Follicle-stimulating hormone receptor polymorphisms in a population of infertile women / [Falconer H., Andersson E., Aanesen A., Fried G.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2005. – Vol. 84. – P. 806–811.
7. Follicle-stimulating hormone receptor polymorphisms in women with normogonadotropic anovulatory infertility / [Laven J.S., Mulders A.G., Suryandari D.A. et al.] // Fertil. Steril. – 2003. – Vol. 80. – P. 986–992.
8. Follicle-stimulating hormone receptor polymorphisms in women with normogonadotropic anovulatory infertility / [Laven J.S., Mulders A.G., Suryandari D.A. et al.] // Fertil. Steril. – 2003. – Vol. 80 (4). – P. 986–992.
9. FSH receptor gene polymorphisms have a role for different ovarian response to stimulation in patients entering IVF/ICSI-ET programs / [Loutradis D., Patsoula E., Minas V. et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. – 2006. – Vol. 23. – P. 177–184.
10. Functional and clinical consequences of mutations in the FSH receptor. / [Gromoll J., Simoni M., Nordhoff V. et al.] // Mol. Cell. Endocrinol. – 1996. – Vol. 125 (1-2). – P. 177–182.
11. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part I: Polycystic ovary syndrome and ovarian response / [Simoni M., Tempfer C.B., Destenaves B., Fauser B.C.] // Hum. Reprod. Update // 2008. – Vol. 14 (5). – P. 459–484.
12. Genetic and functional analyses of polymorphisms in the human FSH receptor gene / [Sudo S., Kudo M., Wada S. et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 8. – P. 893–899.
13. Genetic polymorphisms of GnRH and gonadotrophic hormone receptors affect the phenotype of polycystic ovary syndrome / [Valkenburg O., Uitterlinden A.G., Piersma D. et al.] // Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 24, № 8. – P. 2014–2022.
14. Human controlled ovarian hyperstimulation outcome is a polygenic trait / [de Castro F., Moron F.J., Montoro L. et al.] // Pharmacogenetics. – 2004. – Vol. 14. – P. 285–293.
15. Influence of follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) Ser680Asn polymorphism on ovarian function and in-vitro fertilization outcome: a meta-analysis / [Yao Y., Ma C.H., Tang H.L., Hu Y.F.] // Mol. Genet. Metab. – 2011. – Vol. 103 (4). – P. 388–393.
16. Molecular pathology of the FSH receptor: new insights into FSH physiology. / [Meduri G., Bachelot A., Cocca M.P. et al.] // Mol. Cell. Endocrinol. – 2008. – Vol. 282 (1-2). – P. 130–142.
17. Ovarian response to follicle-stimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype. / [Perez Mayorga M., Gromoll J., Behre H.M. et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000.
18. Ovarian response to follicle-stimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype / [Perez Mayorga M., Gromoll J., Behre H.M. et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 3365–3369.
19. Role of follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism in the efficacy of follicle-stimulating hormone / [de Castro F., Ruiz R., Montoro L. et al.] // Fertil. Steril. – 2003. – Vol. 80. – P. 571–576.
20. Significance of a common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene for the ovarian response to FSH: a pharmacogenetic approach to controlled ovarian hyperstimulation / [Behre H.M., Greb R.R., Mempel A. et al.] // Pharmacogenet. Genomics. – 2005. – Vol. 15. – P. 451–456.

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 Ликопид – 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 противовирусная активность [11], потенцирование действия антибиотиков, повышение цитотоксических свойств макрофагов [12].

В то же время, имеется не так много сведений об опыте применения Ликопида 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 Ликопида в комплексном лечении рецидивирующего генитального герпеса у женщин, сравнение результатов различной длительности использования препарата.