

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИНФЕКЦИОННЫЕ МАРКЕРЫ БЕСПЛОДИЯ

Е.А. Левкова<sup>1</sup>, С.З. Савин<sup>2</sup>, Э.Б. Емельянова<sup>3</sup>, И.В. Смиренина<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный университет путей сообщения, г. Хабаровск, Россия

<sup>2</sup> ФБГУН Вычислительный центр ДВО РАН, г. Хабаровск, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>4</sup> КГБОУ ДПО Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края, г. Хабаровск, Россия

**Резюме.** Представлены результаты собственных исследований наиболее значимых факторов в генезе различных форм стерильности. Пятьдесят супружеских пар обследовались с учетом возможной этиологической структуры данных форм патологии — герпетических инфекций, обусловленных вирусами простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов, цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), и генетического распределения по антигенам главного комплекса гистосовместимости второго класса (HLA II класса): HLA-DRB1, HLA-DQA1 и HLA-DQB1. Приведены собственные данные по генетическому типированию супружеских пар по HLA II класса, которые позволяют соотнести эти данные с клинико-лабораторными признаками герпесвирусных инфекций. Генетические особенности, определяющие репродуктивные возможности семейной пары, ассоциируются и с чувствительностью к определенным инфекционным агентам. Показано, что у доминирующего большинства семейных пар определялся ген HLA-DRB1, который с большей частотой ассоциировался с герпесвирусными инфекциями. Несмотря на то, что уровень ПЦР-положительных результатов в группе семейных пар с первичным бесплодием был выше, чем в семейных парах со вторичной стерильностью (100 и 92% соответственно), максимальные значения титров специфических антител к герпесвирусам, в том числе и частота обнаружения маркеров обострения инфекции (IgM-антител) в группе семейных пар со вторичной стерильностью были выше, чем в группе семейных пар с первичным бесплодием, и значительно выше, чем в семейных парах с нормальной фертильностью. Следовательно, именно данный антиген гистосовместимости — HLA-DRB1 — ассоциируется со значительной частотой стерильности и инфекционной контаминацией герпесвирусами (ВПГ 1, 2 типов, ЦМВ, ВЭБ) у семейных пар со вторичным бесплодием. Маркер HLA-DRB1, наиболее часто встречающийся в семейных парах с бесплодием, в том числе и с идиопатическим, ассоциируется у данного контингента не только со значительной контаминацией герпесвирусами, но и наличием хронического инфекционного процесса в стадии реактивации. Проведенные клинико-иммунологические исследования наглядно демонстрируют необходимость комплексного обследования женщин с функциональными нарушениями в системе иммуногенеза с обязательной оценкой уровня инфекционной (вирусной) контаминации. Анализ результатов собственных клинико-иммунологических исследований позволяет предложить алгоритм комплексного обследования при функциональных нарушениях в системе иммуногенеза, включив в него изучение уровня вирусной нагрузки в качестве необходимого компонента.

**Ключевые слова:** генетический маркер, иммунитет, HLA-типирование, герпетические инфекции, бесплодие, супружеские пары.

---

**Адрес для переписки:**

Левкова Елена Анатольевна  
680021, Россия, г. Хабаровск, ул. Серышева, 47,  
ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный  
университет путей сообщения.  
Тел.: 8 (4212) 40-70-37 (служебн.).  
E-mail: elenaalevkova@gmail.com

**Contacts:**

Elena A. Levkova  
680021, Russian Federation, Khabarovsk, Serysheva str., 47,  
Far Eastern State Transport University.  
Phone: +7 (4212) 40-70-37 (office).  
E-mail: elenaalevkova@gmail.com

**Библиографическое описание:**

Левкова Е.А., Савин С.З., Емельянова Э.Б., Смиренина И.В.  
Генетические и инфекционные маркеры бесплодия // Инфекция  
и иммунитет. 2018. Т. 8, № 2. С. 235–240. doi: 10.15789/2220-7619-2018-  
2-235-240

**Citation:**

Levkova E.A., Savin S.Z., Emelyanova E.B., Smirenina I.V. Genetic and  
infectious markers of infertility // Russian Journal of Infection and Immunity =  
Infektsiya i immunitet, 2018, vol. 8, no. 2, pp. 235–240. doi: 10.15789/2220-  
7619-2018-2-235-240

© Левкова Е.А. и соавт., 2018

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2018-2-235-240>

## GENETIC AND INFECTIOUS MARKERS OF INFERTILITY

Levkova E.A.<sup>a</sup>, Savin S.Z.<sup>b</sup>, Emelyanova E.B.<sup>c</sup>, Smirenina I.V.<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Far Eastern State Transport University, Khabarovsk, Russian Federation

<sup>b</sup> Computer Centre of FEB RAS, Khabarovsk, Russian Federation

<sup>c</sup> S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>d</sup> Institute of Training of Health Professionals, Khabarovsk, Russian Federation

**Abstract.** The report presents the results of own research of the most important factors in the genesis of various forms of sterility. A married couples ( $n = 50$ ) was examined with regard to possible etiological structure of these forms of pathology — infections of the family herpes (Herpes simplex types 1, 2, Cytomegalovirus hominis (CMV), Epstein–Barr virus (EBV) and genetic distribution for the second class of histocompatibility (HLA II class): HLA-DRB1, HLA-DQA1 и HLA-DQB1. The authors present own data on genetic typing of the couples for the second class of histocompatibility, which allow to correlate these data with clinical and laboratory associations with infectious agents (infections of the herpes family). The genetic characteristics that determine the reproductive ability of the couple are associated with susceptibility to certain infectious markers. It is shown that the dominant majority of couples determined the HLA-DRB1 gene, which is more frequently associated with infections of the herpes family. Despite the fact that the level of positive PCR results in the group of couples with primary infertility was higher than in couples with secondary sterility (100 and 92%, respectively), maximum titers of specific antibodies to infections of the herpes family, including the frequency of markers of exacerbation, definition of IgM was higher than in the group of couples with primary infertility, and significantly higher than in couples with normal fertility. So, this antigen histocompatibility (HLA-DRB1) is associated with significant frequency of sterility, especially the secondary one, and infectious contamination infections of the family of herpes — HSV 1, 2 types, CMV, EBV in the study group — couples with secondary infertility. Marker HLA-DRB1, the most frequent in couples with infertility, including idiopathic, associated in this group not only with significant contamination of infectious of the herpes family, but the presence of a chronic infectious process at the stage of reactivation. Conducted clinical and immunological studies clearly demonstrate the need for a comprehensive survey of women with disabilities in the system of immunogenesis with the mandatory assessment of the level of infectious (viral) contamination. Analysis of the results of their clinical and immunological studies allows us to propose an algorithm of complex examination in functional disorders in the system of immunogenesis, including the study of viral load as a necessary component.

**Key words:** genetic markers, immune status, HLA-typing, herpes infection, infertility, couples.

## Введение

В условиях демографического кризиса в России и продолжающейся депопуляции населения актуальным остается вопрос об использовании всех ресурсов повышения рождаемости. Особое значение придается снижению частоты бесплодия, минимальный уровень которого в среднем составляет 10%, а критический, придающий проблеме общегосударственное значение, — 15% [10, 11]. Научные исследования, проведенные по эпидемиологии бесплодного брака, этиопатогенетическим аспектам данных нозологических форм стерильности, демонстрируют значительную роль иммунных факторов в генезе бесплодия, как у женщин, так и у мужчин. Изменения иммунологической толерантности по типу «реакции трансплантат против хозяина» при патологии гестационного процесса были описаны В.И. Говалло [2, 3, 4]. Антигены HLA II класса играют ключевую роль в развитии приобретенного иммунного ответа на антигены чужеродных белков, их основная физиологическая функция как генов иммунного ответа — обеспечение устойчивости человека к инфекциям. Есть предположения, что оборотной стороной устойчивости

к инфекциям являются аутоиммунные заболевания, подтверждающим признаком которых является наличие HLA-«маркеров» — определенных вариантов генов HLA класса II, ассоциированных с чувствительностью или устойчивостью к аутоиммунным заболеваниям. Еще одна важная физиологическая функция белков HLA II класса — их участие в репродуктивных процессах, результатом чего является рождение жизнеспособного, разнообразного в генетическом отношении потомства и, наоборот, снижение вероятности рождения детей от родителей, имеющих кровное родство или родителей с гомологичным набором вариантов генов HLA класса II. Следствием сходства родителей по вариантам генов HLA класса II является большая вероятность появления гомозиготного по генам HLA класса II потомства. Этот фактор является неблагоприятным с точки зрения естественного отбора [1]. Видимо поэтому природа выработала механизмы, препятствующие возможности появления такого потомства на каждом из этапов репродуктивного процесса. Есть также предположения, что эмбрион от гомологичных по генам HLA родителей недостаточно стимулирует супрессорные механизмы иммунитета, которые в течение физиологической беременности

блокируют иммунные реакции матери против эмбриона. Недостаточная супрессия этих иммунных реакций может привести к спонтанному аборту. Таким образом, генетические особенности, определяющие репродуктивные возможности семейной пары, ассоциируются и с чувствительностью к определенным инфекционным маркерам. Ведущее место в этиологии бесплодия отводится инфекционным агентам — герпесвирусам: вирусам простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов, цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ). Причиной развития инфекционно-ассоциированных форм бесплодия являются нарушения в иммунной системе, которые варьируются от иммунокомпроментации до тяжелых вторичных иммунодефицитов. Ни в практической медицине, ни в научном мире нет единого мнения, как обследовать женщин с бесплодием на этапах прегравидарной подготовки. При этом самыми дискуссионными вопросами являются: 1) что включать в TORCH-комплекс; 2) как интерпретировать данные иммуноферментного анализа. В этой связи целью проспективного исследования стало изучение распределения генов HLA II класса среди семейных пар, страдающих различными формами стерильности, и их ассоциация с герпесвирусными инфекциями.

## Материалы и методы

Проспективные исследования семейных пар с различными формами бесплодия и разной степенью инфекционной контаминации были начаты авторами в 2005 г. Основной клинической базой для проведения исследований была медицинская клиника ООО «Иммуно-реабилитационный центр». Общее количество семейных пар с бесплодием, представленных в данной статье — 50 (100 человек). Средний возраст супружеских пар —  $32,93 \pm 4,84$  лет. Все женщины в исследовании были в возрасте от 25 лет и старше. Среднее количество лет первичной стерильности —  $5,91 \pm 1,41$  (у 24 женщин), вторичной стерильности —  $8,55 \pm 2,02$  (у 26 женщин). Обследование семейных пар проводилось согласно приложению к приказу МЗ РФ № 556н от 30 октября 2012 г. [11]. При исключении всех причин бесплодия и постановки диагноза «Бесплодие неясного генеза (N97)» семейным парам предлагалось проведение иммунотипирования по II классу гистосовместимости. Группу контроля составили 23 фертильные супружеские пары того же возраста. Отягощенный гинекологический и акушерский анамнез имели соответственно 30,4% (7 человек) и 21,7% (5 человек). Инфекционный индекс низкий, частота герпеса (лабиальный и генитальный вариант) — не более 1 раза в год у 9 семейных пар (39,1%).

По данным литературы [1, 6, 9, 10, 14], наибольшее значение в клинической практике имеют 3 гена HLA класса II: главный среди генов II класса ген DRB1 (более 600 аллельных вариантов), а также гены DQA1 (26 аллельных вариантов) и DQB1 (80 аллельных вариантов). На протяжении ряда лет авторами проводилась аналитическая работа по обследованию женщин с бесплодием на герпесвирусные инфекции.

Исследования проводились молекулярно-биологическими методами: сиквенс-специфических праймеров — при проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) или гибридизация с мечеными олигонуклеотидными зондами — после окончания ПЦР. При этом из герпесвирусных инфекций в TORCH-комплекс входит не только ВПГ, но и ВЭБ. При комплексной программе обследования учитываются результаты ИФА с определением концентрации специфических антител (IgG и IgM) и их оценки в динамике с учетом периода полураспада IgG при серопозитивности обследуемого контингента [10, 12].

Оценка инфекционной контаминации и активности инфекционного процесса проводилась в динамике обследования (с учетом периода полураспада IgG) через 21 день. Оценка уровня специфических антител (IgG, IgM) к ВПГ 1 и 2 типов, ЦМВ, ВЭБ — проводилась методом ИФА, результаты ПЦР в биологическом материале (мазки) из цервикального канала, уретры, влагалища.

Методами для этиологических исследований на ВПГ 1 и 2 типов, ЦМВ и ВЭБ стали определение в ИФА специфических иммуноглобулинов IgG, IgM и исследования биологических субстратов (содержимое цервикального канала) методом ПЦР.

## Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных авторы исходили из основной интерпретации сопряжения генетических маркеров с разнообразными патонезологическими формами. Представленные в работе генетические маркеры имеют следующие ассоциации с известными примерами [1, 10].

Следует отметить, что наши исследования имеют новизну не только в части оценки частоты встречаемости «генетического» фактора у супружеских пар с бесплодием, но и в части оценки сопряжения данных маркеров с инфекционной контаминацией герпесвирусами. В классических источниках литературы [2, 3, 5, 14] чаще всего определяют HLA-фенотип супругов по антигенам I класса. При HLA-типировании, проведенном у партнеров с бес-

плодным браком была выявлена частичная гистосовместимость (индекс гистосовместимости превышал 0 на 50 (2 идентичных гена) и более процентов. Характеристика групп сравнения показана на рисунке.

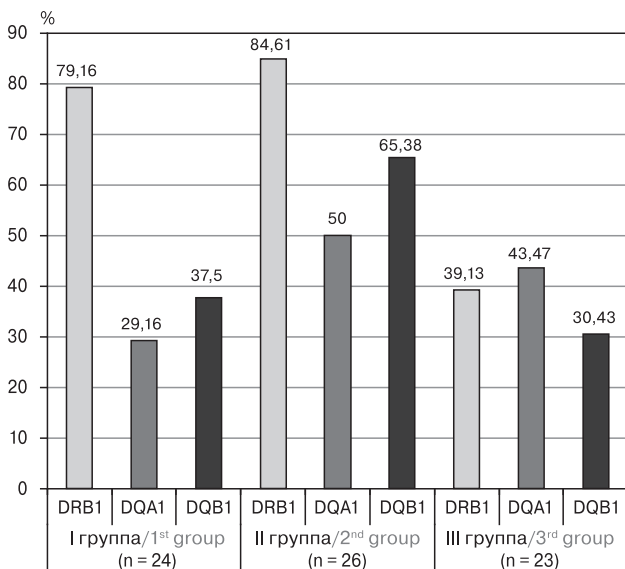
В цикле работ, посвященных герпесвирусным инфекциям, мы неоднократно приводили свои результаты и данные отечественных и зарубежных авторов [1, 10, 13, 15] о запуске иммунопатологических реакций, направленных против организма человека и проявляющихся в виде вирусиндуцированной иммуносупрессии [2, 4, 12, 13]. Далее представлены полученные нами статистические данные по распределению специфических антител и позитивности в ПЦР. В группе супружеских пар с первичным бесплодием серопозитивность определялась в 100% случаев (24 семейные пары), со вторичным — 92% (26 семейных пар). В одной семейной паре из группы сравнения была установлена серонегативность к ЦМВ, частота инфекционной контаминации составила 95,65%.

При нормативных значениях титров специфических антител к ВПГ 1 и 2 типов, с учетом геометрической прогрессии, при хронических неактивных инфекционных процессах — IgG 1:800, IgM — отрицательные; результаты ПЦР исследования — отрицательные. При хронической латентной (неактивной) ВЭБ-инфекции

IgM не определялся к капсидному антигену (VCA), а уровень титров антител к IgG к VCA определялся в низких значениях.

IgG к раннему антигену (EA) имели как отрицательные, так и положительные значения — титры менее 1. IgG к ядерному или нуклеарному или позднему антигену (EBNA) определялись в диагностически незначимых титрах [7, 8]. В группах семейных пар с первичным и вторичным бесплодием результаты ПЦР у супругов (мужчин) были отрицательными. У семи женщин с первичным бесплодием определялась положительная реакция на ВПГ 1 и 2 типов (29,16%) в мазках цервикальном канале и во влагалище, у четырех пациенток диагностировались положительные реакции на ЦМВ (16,6%) в мазках цервикального канала. Результаты на ВЭБ были (точка пропущена) отрицательные. У пациенток с вторичным бесплодием (26 человек) положительный результат ПЦР на ВПГ 1 и 2 типов был получен в 11 случаях (42,3%) в мазках цервикального канала и во влагалище, при этом в 3 случаях из 11 положительный результат определялся в уретре. В группе супружеских пар (23) у одного мужчины ПЦР была положительная из уретры на ВПГ1,2 типов (4,34%). У всех женщин (23 человека) результаты ПЦР на герпесвирусные инфекции были отрицательными.

Необходимо отметить еще одну закономерность в соотношении результатов ИФА и ПЦР на герпесвирусные инфекции у описываемого контингента супружеских пар с различными типами бесплодия. В группе женщин с первичным бесплодием уровень титров специфических антител класса IgG был повышен к ВПГ 1 и 2 типа и ЦМВ и достигал 1:3200 в 21 случае (91,3%), а в динамике (через 42 дня) в 8 случаях уровень титров специфических антител увеличился и составил 1:6400. При этом у всех ПЦР-позитивных к ВПГ 1 и 2 типов и ЦМВ женщин IgM-антитела не определялись. Положительные значения IgM-антител по ВПГ 1 и 2 типов были зафиксированы у одной пациентки, и еще у одной определялись положительные значения IgM-антител к ЦМВ. В группе женщин со вторичным бесплодием были установлены аналогичные закономерности: ни у одной из пациенток с положительными результатами ПЦР к ВПГ 1 и 2 типов и ЦМВ не были выявлены IgM-антитела. При этом частота определения IgM-антител в этой группе была несколько выше, чем у женщин с первичным бесплодием: они определялись у 4 женщин (15,38%), в том числе у троих — к ВПГ 1 и 2 типов, у одной — к ЦМВ. Титры специфических антител у 7 пациенток определялись на уровне 1:3200 (26,92%), у остальных (19 женщин) на уровне 1:6400 и выше. В динамике через 42 дня у 2 пациенток титры увеличились до 1:12 800 (7,69%), у 9 жен-



**Рисунок. Частота распределения маркеров II класса гистосовместимости среди семейных пар**

Figure. The frequency distribution of markers II class histocompatibility among couples

**Примечания:** I группа — группа с первичной стерильностью; II группа — группа с вторичными формами бесплодия; III группа — группа контроля.

Notes: I group — a group of primary sterility; II group — group with secondary forms of infertility; III group — control group.

щин — до 1:6400 (34,61%), у остальных титры сохраняли стабильно высокие значения в диапазоне от 1:3200 до 1:6400.

Отдельно необходимо остановиться на ВЭБ у пациенток с различными формами бесплодия. При изучении распределения специфических антител к ВЭБ, по соотношению которых можно определить стадию течения хронического инфекционного процесса, учитывались данные [10]. Уточняя характер распределения и количественные значения титров специфических антител к ВЭБ, нужно отметить и общие закономерности в группах сравнения. Во всех 73 семейных парах (из которых 23 пары — с неизменной фертильностью) при ИФА крови IgM-антитела не определялись. Из 146 человек (73 семейные пары) 139 (95,2%) были инфицированы, что соответствует данным литературы о значительном инфицировании населения земного шара герпесвирусами [10, 13, 15].

Особенности распределения заключались в следующем. В группе семейных пар с первичным бесплодием (24 семейные пары) IgG-антитела к Anti-VCA определялись у 18 человек (35,5%), к Anti-EA — у 26 человек (54,16%), к Anti-EBNA — у 47 человек (97,91%). При этом титры IgG-антител к Anti-EBNA не менее чем в 4 раза превышали нормативные значения и составляли 80 и более условных единиц. В 26 семейных парах со вторичным бесплодием IgG-антитела к Anti-VCA определялись у 20 человек (38,46%), к Anti-EA — у 29 человек (55,76%), к Anti-EBNA — у 49 человек (94,23%). При этом титры IgG-антител к Anti-EBNA также не менее чем в 4 раза превышали нормативные значения и составляли 80 и более условных единиц.

Третьим этапом исследования стало определение соотношения генетических маркеров

второго класса гистосовместимости со степенью инфекционной контаминации. Из 3 генов HLA класса II наибольшую частоту имел HLA-DRB1, ассоциированный, по данным литературы [1, 10, 14], с большим спектром патонозологий, в том числе с предрасположенностью к инфекционным заболеваниям.

На наш взгляд, параметры этого маркера имеют определенные особенности по отношению к инфекционной контаминации. Несмотря на то, что уровень положительных результатов ПЦР в группе семейных пар с первичным бесплодием был выше, чем в семейных парах со вторичной стерильностью (100 и 92% соответственно), максимальные значения титров специфических антител к герпесвирусным инфекциям, в том числе и частота маркеров обострения — IgM-антител, были выше, чем в группе семейных пар с первичным бесплодием, и значительно выше, чем в семейных парах с нормальной фертильностью. Следовательно, именно данный антиген гистосовместимости — HLA-DRB1 — ассоциируется со значительной частотой стерильности, особенно вторичной, и инфекционной контаминацией герпесвирусными инфекциями (ВПГ 1 и 2 типов, ЦМВ, ВЭБ) в данной группе исследования.

Таким образом, в работе представлены собственные данные о том, что определенные варианты генов HLA класса II ассоциированы, вероятно, с различными типами иммунного ответа. Маркер HLA-DRB1, наиболее часто встречающийся в семейных парах с бесплодием, в том числе и с идиопатическим, ассоциируется у данного контингента не только со значительной инфекционной контаминацией герпесвирусными инфекциями, но и наличием хронического инфекционного процесса в стадии реактивации.

## Список литературы/References

1. Болдырева М.Н., Гуськова И.А., Богатова О.В., Янкевич Т.Э., Хромова Н.А., Кабдулова Д.Д., Евсева И.В., Осокина И.В., Алексеев Л.П. HLA-генетическое разнообразие населения России и СНГ. II. Народы европейской части // Иммунология. 2006. Т. 27, № 4. С. 198–202. [Boldyreva M.N., Gus'kova I.A., Bogatova O.V., Yankevich T.E., Khromova N.A., Kabdulova D.D., Evseeva I.V., Osokina I.V., Alexeev L.P. HLA-gene diversity among population of Russia and FIS. II. Populations of Euro-Asia. *Immunologiya = Immunology*, 2006, vol. 27, no. 4, pp. 198–202. (In Russ.)]
2. Говалло В.И. Иммунология репродукции. М.: Медицина, 1987. 304 с. [Govallo V.I. *Immunologiya reproduksii [Immunology of reproduction]*. Moscow: Meditsina, 1987. 304 p.]
3. Говалло В.И. Почему мы не похожи друг на друга: очерки о биологической индивидуальности. М.: Знание, 1984. 192 с. [Govallo V. I. *Pochemu my ne pokhozhi drug na druga: ocherki o biologicheskoi individual'nosti [Why we don't like each other: essays on biological individuality]*. Moscow: Znanie, 1984. 192 p.]
4. Говалло В.И., Сидельникова В.М. Иммунизация беременных женщин аллогенными лимфоцитами мужа как метод профилактики самопроизвольных выкидышей // Акушерство и гинекология. 1983. № 12. С. 25–27. [Govallo V.I., Sidelnikova V.M. Immunization of pregnant women allogeneic lymphocytes husband as a method of preventing spontaneous abortion. *Akusherstvo i ginekologija = Obstetrics and Gynecology*, 1983, no. 12, pp. 25–27. (In Russ.)]
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Одесса: АстроПринт, 1999. 603 с. [Drannik G.N. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya [Clinical immunology and allergology]*. Odessa: AstroPrint, 1999. 603 p.]
6. Есина Е.В., Логина Н.Ю., Аляутдина О.С. Роль иммунных взаимодействий в развитии бесплодия: обзор литературы // Русский медицинский журнал. Акушерство и гинекология. 2013. № 1. С. 44–48. [Esina E.V., Logina N.Yu., Alyautdina O.S. Role of immune interactions in the development of infertility: a review of the literature. *Russkii meditsinskii zhurnal. Akusherstvo i ginekologiya = Russian Medical Journal. Obstetrics and Gynecology*, 2013, no. 1, pp. 44–48. (In Russ.)]

7. Левкова Е.А. Иммунодефицитные болезни: классификационные вопросы. Хабаровск: Изд-во «Дальпечать», 2005. 130 с. [Levkova E.A. Immunodefitsitnye bolezni — klassifikatsionnye voprosy [Immunodeficiency diseases: classification questions]. Khabarovsk: Publishing house “Dal’pechat”, 2005. 130 p.]
8. Левкова Е.А., Савин С.З. Герпес-индуцированные иммунодефицитные болезни у детей (на примере 4 типа герпеса) // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5. [Levkova E.A., Savin S.Z. Herpes-induced immunodeficiency disorders in children (for case of human herpes virus type 4). *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*, 2016, no. 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25135> (01.02.2017) (In Russ.)]
9. Лобзин Ю.В., Белозеров Е.С., Беляева Т.В., Волжанин В.М. Вирусные болезни человека. СПб.: СпецЛит, 2015. 399 с. [Lobzin Yu.V., Belozеров E.S., Belyaeva T.V., Volzhanin V.M. Virusnye bolezni cheloveka [Viral diseases of man]. *St. Petersburg: SpetsLit*, 2015. 399 p.]
10. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш., Жарова М.А., Литвиненко Е.Н., Щепеткова И.Н., Чистова Л.И., Пичужкина О.В., Гусева Т.С., Паршина О.В. Клинические формы хронической Эпштейн–Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач. 2003. № 9. С. 32–38. [Malashenkova I.K., Didkovsky N.A., Sarsania J.S., Zharova M.A., Litvinenko E.N., Shepetkov N.I., Chistova L.I., Pichuzhkina O.V., Guseva T.S., Parshina O.V. Clinical forms of chronic Epstein–Barr virus infection: diagnosis and treatment. *Lechashchii vrach = The Attending Physician*, 2003, no. 9, pp. 32–38. (In Russ.)]
11. Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий: Приложения к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 октября 2012 г. № 556н. [Ob utverzhdenii standarta meditsinskoj pomoshchi pri besplodii s ispol’zovaniem vspomogatel’nykh reproductivnykh tekhnologii: Prilozheniya k prikazu Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii No. 556n. [On approval of the standard of care for infertility using assisted reproductive technologies: Application to the order of Ministry of health of the Russian Federation no. 556n]. 30 October 2012.]
12. Ринчиндоржиева М.П., Колесников С.И., Сутурина Л.В., Лабыгина А.Б., Даржаев З.Ю., Шипхинеева Т.Н., Дашиев Б.Г., Цыренов Т.Б. Эпидемиология женского бесплодия городского населения республики Бурятия // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, 2011, № 4–2. С. 295–298. [Rinchindorzhiyeva M.P., Kolesnikov S.I., Suturina L.V., Labigina A.V., Darzhayev Z.J., Shiphineyeva T.I., Dashiev B.G., Tsirenov T.B. Epidemiological of women infertility among urban population of the republic of Buryatia. *Byulleten’ Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Centre of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2011, no. 4–2, pp. 295–298. (In Russ.)]
13. Brunham R.C., Gottlieb S.L., Paavonen J. Pelvic inflammatory disease: from diagnosis to prevention. *N. Engl. J. Med.*, 2015, vol. 372, pp. 2039–2048. doi: 10.1056/NEJMra1411426
14. Cruchley A.T., Williams D.M., Niedobitek G. Epstein–Barr virus: biology and disease. *Oral Dis.*, 1997, no. 3, suppl. 1, pp. S153–S156.
15. Human herpesviruses: biology, therapy, and immunoprophylaxis. Eds. Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P.S., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K. *Cambridge: Cambridge University Press*, 2007. 1432 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47376> (01.02.2017)

**Авторы:**

**Левкова Е.А.**, д.м.н., профессор, директор психологического центра ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный университет путей сообщения, г. Хабаровск, Россия;  
**Савин С.З.**, к.т.н., зав. лабораторией медицинской информатики ФБГУН «Вычислительный центр ДВО РАН, г. Хабаровск, Россия;  
**Емельянова Э.Б.**, зав. клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва, Россия;  
**Смиренина И.В.**, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики и профилактической медицины КГБОУ ДПО Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, г. Хабаровск, Россия.

**Authors:**

**Levkova E.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director of the Psychological Center, Far Eastern State Transport University, Khabarovsk, Russian Federation;  
**Savin S.Z.**, PhD (Engineering), Head of the Laboratory of Medical Informatics, Computer Centre of Far-Eastern Branch of RAS, Khabarovsk, Russian Federation;  
**Emelyanova E.B.**, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation;  
**Smireniina I.V.**, PhD (Medicine), Associate Professor of General Medical Practice And Preventive Medicine Department, Institute of Health Professionals Training, Khabarovsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 31.01.2018  
 Принята к печати 02.03.2018

Received 31.01.2018  
 Accepted 02.03.2018