

© ДМИТРИЕНКО К. В., ЯВОРСКАЯ С. Д., ИГИТОВА М. Б., ЛЕБЕДЕВА Е. И.

УДК: 618.3-06:616.98

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-24-29

Роль вируса папилломы человека в генезе акушерских и перинатальных осложнений (обзор литературы)

К. В. Дмитриенко, С. Д. Яворская, М. Б. Игитова, Е. И. Лебедева

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул 656038, Российская Федерация

Резюме. Проведен анализ литературных данных с использованием баз данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, SciELO, eLibrary. Интерес был направлен на исследования, оценивающие влияние вируса папилломы человека (ВПЧ) на репродукцию и перинатальные исходы. Частота ВПЧ инфицирования в популяции составляет 29,4%, беременных женщин 15%. Персистирующая ВПЧ-инфекция у мужчин и женщин, это не только риск развития неоплазий половых органов, но и фактор повышенного риска инфертильности, невынашивания и недонашивания беременности, формирования первичной плацентарной дисфункции, реализующейся в виде задержки роста плода, повышенной частоты перинатальной заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, мужское бесплодие, женское бесплодие, акушерские и перинатальные исходы, результаты ВРТ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Дмитриенко КВ, Яворская СД, Игитова МБ, Лебедева ЕИ. Роль вируса папилломы человека в генезе акушерских и перинатальных осложнений (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(2):24-29. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-24-29

Human papilloma virus: spotlight on the reproduction and obstetric outcomes (a literature review)

K. V. Dmitrienko, S. D. Yavorskaya, M. B. Igitova, E. I. Lebedeva

Altai State Medical University, Barnaul 656038, Russian Federation

Abstract. Analysis of literature data was performed using the PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, SciELO and eLibrary databases. Studies evaluating the interaction between human papilloma virus (HPV) infection and its influence on preproduction and obstetrical outcomes were the object of interest. The frequency of HPV infection in the population is 29.4%, and is 15% among pregnant women. Persistent HPV infection in men and women is not only the risk of developing genital neoplasia, but also a risk factor for infertility, miscarriage and prematurity, the formation of primary placental insufficiency, which assumes the form of intrauterine growth restriction, as well as increased perinatal morbidity and mortality rate.

Key words: human papillomavirus, male infertility, female infertility, obstetric and perinatal outcomes, IVF results.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Dmitrienko KV, Yavorskaya SD, Igitova MB, Lebedeva EI. Human papilloma virus: spotlight on the reproduction and obstetric outcomes (a literature review). *Siberian Medical Review*. 2024;(2):24-29. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-24-29

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – одно из самых распространенных современных вирусных заболеваний, передающихся половым путем. Роль некоторых штаммов семейства ВПЧ в образовании злокачественных новообразований в аногенитальном тракте и глотке уже подтверждены многими исследованиями [1, 2, 3]. Однако влияние персистенции этих вирусов на фертильность супругов, результаты вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и последующее течение беременности остается не до конца изученными.

Цель данного литературного обзора – обобщить данные российских и мировых исследований о влиянии ВПЧ на мужскую и женскую фертильность, акушерские и перинатальные исходы.

Был проведен поиск баз данных научных поисковых систем PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, and SciELO, eLibrary. Отобрано 51 исследование, преимущественно проведенные в период 2018-2023. Поиск публикаций осуществлялся с использованием ключевых слов: вирус папилломы человека, мужское бесплодие, женское бесплодие, акушерские и перинатальные исходы, результаты ВРТ.

Вопросы, касающиеся частоты инфицирования ВПЧ различных групп пациентов, уровня фертильности и качества спермы у пациентов – носителей высокоонкогенных штаммов ВПЧ, остаются спорными и противоречивыми [4]. Суммируя данные исследований, можно сделать вывод, что средняя инфицированность в популяции составляет до 29,4 %, у пациентов с наличием аногенитальных бородавок – до 58-100%. Причем инфицированность мужчин Европы и Америки выше, чем в странах Азии [4]. При анализе спермы доноров ДНК ВПЧ была обнаружена только в 26 % образцах [4]. При исследовании спермы бесплодных пар планирующих ВРТ, носительство ВПЧ высокоонкогенных штаммов составляет до 16 % и наиболее часто выявляется ВПЧ 16 типа и является фактором риска развития астенозооспермии и мужского бесплодия [4]. Mansour Moghimi et al. (2019) в исследовании копия-пара сравнили 70 здоровых и 70 мужчин с бесплодием и обнаружили ВПЧ высокоонкогенных штаммов только у пациентов с бесплодием [5].

Доказано, что ДНК ВПЧ можно идентифицировать во всех фракциях семенной жидкости: сперматозоидах,

соматических клетках и семенной плазме. Различные образцы могут содержать ДНК ВПЧ в разных фракциях, и сразу несколько генотипов ВПЧ могут быть обнаружены в одной фракции [6]. Инфицирование базального слоя сперматозоида возможно даже при низкой вирусной нагрузке в 1-10 вирионов. Вирионы ВПЧ могут физически связываться с головкой сперматозоида и вызывать повреждение ДНК сперматозоидов [7].

Ряд исследователей утверждает, что инфицированность мужчины ВПЧ ассоциирована с плохим качеством спермы, а именно со снижением жизнеспособности клеток, уменьшением подвижности сперматозоидов, уменьшением амплитуды бокового смещения головки, уменьшением общего количества клеток и снижением количества сперматозоидов с нормальной морфологией, а также повышением уровня антиспермальных антител в семенной жидкости [8].

Работы J. Moreno-Sepulveda et al. (2021) показали, что ВПЧ 18 типа способен изменять структуру сперматозоида путем фрагментации экзона 5, в то время как экзон 8 изменяется при воздействии ВПЧ 16 типа [4]. ВПЧ вызывает фрагментацию ДНК сперматозоидов, что является сигналом к апоптозу и/или приводит к дефектам генотипа. При этом выраженность проявлений зависит от типа вируса. В свою очередь Tiatou Souho et al. (2015) считают, что ВПЧ 16, 6, 11 типов вызывает более выраженное поражение сперматозоидов, чем ВПЧ 18, 31, 33 типов [8]. Giorgia Pellavio et al. (2020) продемонстрировали, что ВПЧ-инфекция поражает сперматозоиды путем влияния на экспрессию и функциональность системы аквапоринов (AQP) приводя к дистрессу и дисфункции сперматозоидов. В норме плазматическая мембрана и внутриклеточные структуры сперматозоидов человека экспрессируют различные аквапорины (AQP3, 7, 8, 11), участвующие в регуляции объема клеток во время созревания сперматозоидов, а также элиминации свободных форм кислорода, купируя повреждающее влияние оксидативного стресса на сперматозоиды [9]. Повышение показателей оксидативного стресса в семенной жидкости более выражено у ВПЧ позитивных мужчин. Так, уровень супероксид дисмутазы и показатели перекисного окисления липидов в сперме ВПЧ инфицированных мужчин превышают таковые у ВПЧ негативных пациентов, что вызывает повреждение сперматозоидов и может отразиться на их оплодотворяющей способности [10, 11].

Сперматозоиды способны адсорбировать частицы ВПЧ преимущественно в двух разных местах чаще на головке сперматозоида и в экваториальной области [10, 12]. Это в основном происходит при помощи связывания с первичным рецептором синдекан-1, являющимся протеогликаном гепарансульфатом [10]. Адсорбция часто не влияет на оплодотворяющую способность сперматозоидов [10, 12]. Но остается до конца неясно, влияет ли инфицирование ВПЧ на этапы оплодотворения и развития плодного яйца.

При обследовании мужчин с необструктивными формами азооспермии Jens Fedder et al. (2019) из ткани яичек выделили ДНК ВПЧ в 7 % случаев [13]. Более поздние исследования Yuki Kato et al. (2021) не нашли существенных различий в распространенности ВПЧ между субъектами с азооспермией и без таковых, однако выявили значительно более низкую подвижность и концентрацию сперматозоидов по сравнению с ВПЧ негативными пациентами [10]. Более высокий уровень фрагментации сперматозоидов обнаружен у ВПЧ положительных мужчин в исследованиях, проведенных Christophe Depuydt Gilbert Donders [14].

Качество сперматозоидов оказывает существенное влияние на оплодотворение и последующую имплантацию. Метаанализ May Weinberg et al. (2020) и данные других исследователей демонстрируют значительно более низкую частоту наступления беременности и более высокую частоту выкидышей среди супружеских пар, в которых мужчины имеют ВПЧ положительный статус [7, 14, 15], в связи с чем разрабатываются методы специальной «промывки» сперматозоидов перед процедурами ВРТ в случаях ВПЧ позитивных мужчин для достижения лучших результатов [16].

Вопросы женской фертильности и ВПЧ-инфекции также активно изучаются. Инфицирование может происходить как на прегравидарном этапе, так и на этапе оплодотворения. Считается, что риск однократного инфицирования женщины в популяции составляет 50 % [17], у 20 % инфицированных развивается длительное носительство [18]. Ряд исследований продемонстрировал снижение фертильности у женщин, инфицированных ВПЧ [19] и эффективности внутриматочной инсеминации по частоте наступления беременности в 6 раз [20].

При проведении метаанализа было установлено, что в странах Европы при инфицировании супругов ВПЧ-инфекцией неудачи ВРТ составляют до 57 % [4]. Российские ученые так же отметили, что у пациенток-носительниц ВПЧ инфекции эффективность программ ВРТ была значительно ниже, чем у ВПЧ-отрицательных пациенток, и не превышала 22 % [21].

Долгое время считалось, что полость матки является стерильной, однако исследования последних лет о микробиоте человека опровергли этот факт [22, 23]. Наоборот, полноценный микробиом полости матки является необходимым условием для полноценной инвазии трофобласта в спиральные сосуды матки с последующей их модификацией, играет значимую роль в развитии плаценты, включая васкулогенез и ангиогенез в первом триместре беременности [24]. Нарушение микробиома полости матки может быть одним из ключевых факторов неполноценной инвазии трофобласта, что лежит в основе многих осложнений гестации, включая развитие спонтанного выкидыша [25].

Сперма, инфицированная ВПЧ, способна передавать вирусную ДНК ооциту, далее экспрессироваться в развивающейся бластоцисте. ВПЧ может

увеличивать апоптоз трофобласта и уменьшить имплантацию трофобластических клеток в эндометрий, тем самым теоретически увеличивая шанс развития выкидыша [26]. Показано, что при наступлении беременности у ВПЧ позитивных женщин частота невынашивания достигает 62,5 % [27]. При этом значимым предиктором является не факт носительства ВПЧ-инфекции, а инфицирование тканей трофобласта [25, 28].

Рядом исследователей были обнаружены ДНК ВПЧ в клетках Хофбауэра (НВС) [29], которые, являясь макрофагами, защищают плаценту и плод от инфекции. При инфицировании плаценты и развитии воспалительного процесса клетки Хофбауэра продуцируют провоспалительные цитокины и медиаторы, повреждающие клеточный барьер ворсинок, способствуют хронизации процесса и образованию фиброза [30]. НВС могут служить вирусным резервуаром внутри плаценты. Живые вирионы, расположенные в клетках Хофбауэра способны передаваться на эпителиальные клетки, что предполагает контакт-зависимую трансинфекцию [31]. Возможно инфицирование клеток Хофбауэра, ВПЧ приводит к развитию хронического воспаления в полости матки, негативно влияющего на рост ворсинок плаценты и ремоделирование сосудов.

Установлено, что геномы четырех различных типов ВПЧ (11, 16, 18, 31) претерпевают полные жизненные циклы в клетках трофобласта (трофобласты 3А), а наличие ВПЧ-31 способствует уменьшению общего количества клеток трофобласта. Установлено, что скорость апоптоза в инфицированных ВПЧ клетках трофобласта в 4-6 раз выше, чем в неинфицированных, что, возможно, препятствует полноценной инвазии трофобласта и приводит в дальнейшем к реализации больших акушерских синдромов [32].

Так, исследования ряда авторов подтвердили гипотезу о негативном влиянии ВПЧ на количество клеток трофобласта, используя ткани трофобласта, показали способность вируса ингибировать способность клеток трофобласта прикрепляться к клеткам эндометрия. Ими доказано, что при введении в трофобласт белков E6, так и E7 происходит ослабление связи клеток эндометрия и эмбриона, их ускоренная гибель. Что подтверждает ранее высказанную гипотезу о том, что эти белки способствуют апоптозу трофобласта, а могут привести к экспульсии эмбриона или нарушению плацентации, приводя к осложнениям гестации [33, 34].

Длительное время бессимптомное носительство ВПЧ инфекции во время беременности оставалось без внимания специалистов, и считалось, что ВПЧ не влияет на прогрессирование беременности. Инфицированность беременных, по данным различных литературных источников, составляет до 15 % [35]. Mauro Tognon et al. (2020) работая с тканями ворсин хориона и мононуклеарными клетками, не установили корреляционную связь ВПЧ инфекции

и повышения частоты спонтанных выкидышей и преждевременных родов, что подтверждено и другими исследованиями [36, 37].

Роль инфекции в генезе преждевременных родов общеизвестна: происходит активация врожденной иммунной системы, которая, используя рецепторы распознавания образов (pattern recognition receptors (PRR)) для идентификации ассоциированных с патогенами молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns (PAMP)) на микроорганизмах, а затем происходит высвобождение провоспалительных и хемотаксических цитокинов, увеличивается синтез простагландинов, что, в свою очередь, повышает сократительную способность матки. Инфекционный агент может проникнуть к плаценте и плодному яйцу восходящим путем через эндоцервикальный канал, гематогенным – диссеминация через материнскую кровь либо распространяться ретроградно из брюшной полости через фаллопиевы трубы [38].

В большинстве исследований, касающихся обследования беременных женщин, забор материала на ВПЧ проведен из экзоцервикса. Однако в дальнейшем исследователи обнаружили ДНК ВПЧ в плаценте, амниотической жидкости и пуповине, что может указывать на вертикальную передачу инфекции ребенку [39, 40].

Доказательства участия вирусных инфекций в запуске механизмов преждевременных родов ограничены из-за того, что вирусные инфекции оставляют после себя мало характерных или специфически узнаваемых следов. Одним из возможных механизмов влияния ВПЧ-инфекции на исход беременности может быть связан с фактом участия ВПЧ в нарушении биоценоза влагалища, что, в свою очередь, приводит к каскаду иммуновоспалительных реакций и инициации преждевременных родов [41]. Существует и другая теория об опосредованном воздействии путем формирования плацентарной дисфункции на фоне ВПЧ инфицирования клеток трофобласта, где он может легко размножаться и потенцировать преждевременные роды [40].

Метаанализ Yi-Quan Xiong et al. (2018) подтвердил вовлечение ВПЧ-инфекции в развитие основных осложнений гестации, где доли самопроизвольных абортов (OR 2,24 (95 % ДИ 1,37–3,65)), преждевременных родов (OR 2,84 (95 % ДИ 1,95–4,14)), преждевременного излития околоплодных вод (OR, 2,380; 95 % CI, 1.103–5.134) были существенно выше у ВПЧ позитивных пациенток [37], что также подтверждено и другими исследованиями, в том числе включавшими пациенток, ранее пролеченных по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) [42, 43].

Задержка роста плода (ЗРП) в разных популяционных группах встречается от 17 до 31 % и не имеет тенденции к снижению [44]. ЗРП возникает при отсутствии адекватного прироста в соответствии со сроком гестации и диагностируется, когда масса плода ниже 10-го перцентиля для его гестационного

возраста является одним из значимых факторов риска перинатальной заболеваемости и смертности [45].

В формировании ЗРП особое место отводится инфекции, особенно инфекционным агентам TORCH – группы, включающей наличие *Toxoplasma gondii*, вирусов краснухи, цитомегаловируса, простого герпеса 1 и 2 типов и др. Накапливается доказательная база отрицательного влияния на течение беременности, в том числе формирования ЗРП, вируса ветряной оспы, бледной трепонемы, малярийного плазмодия и парвовируса B19 [46, 47]. Механизм формирования ЗРП в данном случае связан с развитием воспалительных реакций в области маточно-плацентарного ложа. Кроме того, некоторые инфекционные агенты способны индуцировать цитолитическую реакцию клеток-мишеней, повреждая тем самым различные органы плода.

Исследования последних лет подтвердили роль материнской ВПЧ-инфекции в формировании задержки роста плода (ЗРП). Так, A. Karowicz-Bilińska (2008) одним из первых проанализировал 54 случая ЗРП у беременных и установил прямую корреляционную связь между наличием высокоонкогенных ВПЧ матери, подтвержденных положительными мазками Папаниколау, и наличием вируса в плацентарной ткани [48]. T.L. Slatter et al. (2015) исследовали когорт из 339 беременных, изучая ткани плаценты, обнаружили, что ВПЧ-инфекция коррелирует не только с более высокими показателями ЗРП у новорожденных, но и с острым хориоамнионитом в 75 % случаев [49]. J.H. Ford et al. (2019) провели исследование с участием 31827 женщин, из них 1311 ВПЧ-позитивных. Наблюдение проводилось в течение двух лет с прегравидарного периода до наступления беременности и родов. Ученые обнаружили, что матери с аномальными мазками Папаниколау имели повышенный риск рождения детей с ЗРП (показатели фетометрии ниже третьего процентиля) с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) [50]. Канадские ученые в своем мета-анализе обобщили данные 36 исследований и подтвердили негативную роль ВПЧ инфекции в развитии осложнений гестации, связанных с плацентарной дисфункцией: преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод, задержки внутриутробного роста плода, рождением новорожденных с низкой массой тела и гибели плода [42].

Кроме того, является доказанным фактом, что наличие остроконечных кондилом большого размера у беременных могут препятствовать вагинальным родам и приводить к возникновению рецидивирующего респираторного папилломатоза у новорожденного [51].

Таким образом, персистирующая ВПЧ-инфекция у мужчин и женщин – это не только риск развития неоплазий половых органов, но и фактор повышенного риска infertility, невынашивания и недонашивания беременности, формирования первичной плацентарной дисфункции, реализующейся в акушерстве в виде задержки роста плода, перинатальной

заболеваемости и смертности. Информация доказательной базы о негативном влиянии ВПЧ-инфекции на фертильность, акушерские и перинатальные исходы может быть дополнительным мотивом для вакцинации от ВПЧ-инфекции девушек, еще не вступивших в половые отношения с мужчинами, и для полноценного обследования супружеских пар на прегравидарном этапе с целью догестационного выявления ВПЧ-инфекции и проведения при необходимости противовирусной терапии.

Литература / References

1. Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. *Cancer Medicine*. 2018; 7(10):5217-5236. DOI:10.1002/cam4.1501
2. Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2020; (65):98-108. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008
3. Giraldi L, Collatuzzo G, Hashim D, Franceschi S, Herrero R, Chen Ch, Stephen M Schwartz SM, Elaine Smith E, Kelsey K, McClean M, Gillison M, Boccia S, Hashibe M, Y.A. Infection with Human Papilloma Virus (HPV) and risk of subsites within the oral cancer. *Cancer Epidemiology*. 2021; (75):102020. DOI: 10.1016/j.canep.2021.102020
4. Moreno-Sepulveda J, Rajmil O. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2021; 9(2):478-502. DOI: 10.1111/andr.12948
5. Moghimi M, Zabihi-Mahmoodabadi S, Kheirkhah-Vakilabad A, Kargar Z. Significant Correlation between High-Risk HPV DNA in Semen and Impairment of Sperm Quality in Infertile Men. *International Journal of Fertility and Sterility*. 2019; 12(4): 306-309. DOI:10.22074/ijfs.2019.5421
6. Capra G, Schillaci R, Bosco L, Roccheri MC, Perino A, Ragusa MA. HPV infection in semen: results from a new molecular approach. *Epidemiology and Infection*. 2019; (147): 177. DOI: 10.1017/S0950268819000621
7. Depuydt CE, Donders GG, Verstraete L, Vanden Broeck D, Beert JFA, Salembier G, Bosmans E, Dhont TN, Van Der Auwera I, Vandenborne K, Ombet W. Time has come to include Human Papillomavirus (HPV) testing in sperm donor banks. *Facts, Views and Vision in Obstetrics and Gynecology*. 2018; 10(4): 201–205.
8. Souho T, Benlemlih M, Bennani B. Human Papillomavirus Infection and Fertility Alteration: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0126936. DOI: 10.1371/journal.pone.0126936.
9. Pellavio G, Todaro F, Alberizzi P, Alberizzi P, Scotti C, Gastaldi G, Lolicato M, Omes C, Caligogna L, Nappi R.E, Laforenza U. HPV Infection Affects Human Sperm Functionality by Inhibition of Aquaporin. *Cells*. 2020; 9(5): 1241.
10. Kato Y, Shigehara K, Nakagawa T, Nakata H, Iijima M, Nakashima K, Kawaguchi S, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A. Human papillomavirus detected in sperm of Japanese infertile males affects reproductive parameters. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021; (112): 294-299. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.09.029
11. Cruz-Gregorio A, Manzo-Merino J, González-García MC, Pedraza-Chaverri J, Medina-Campos ON, Valverde M,

- Rojas E, Rodríguez-Sastre MA, García-Cuellar CM, Lizano M. Human Papillomavirus Types 16 and 18 Early-expressed Proteins Differentially Modulate the Cellular Redox State and DNA Damage. *International Journal of Biological Science*. 2018; 14(1):21-35. DOI: 10.7150/ijbs.21547
12. Pérez-Andino J, Buck CP, Ribbeck K. Adsorption of Human Papillomavirus 16 to Live Human Sperm. *PLoS One*. 2009; 4(6): e5847. DOI:10.1371/journal.pone.0005847
13. Fedder J, Ørnkov D, Engvad B, Kristensen TK, Lomholt M, Niels Marcussen N, Waldström M. Seminal human papillomavirus originates from the body surface and is not a frequent aetiological factor in azoospermia. *Andrologia*. 2019; 51(3): e13202. DOI: 10.1111/and.13202
14. Depuydt C, Donders G, Verstraete L, Beert J, Salembier G, Bosmans E, Dhont N, Kerkhofs C, Ombelet W. Negative Impact of Elevated DNA Fragmentation and Human Papillomavirus (HPV) Presence in Sperm on the Outcome of Intra-Uterine Insemination (IUI). *Journal Clinical Medicine*. 2021; 10(4):717. DOI: 10.3390/jcm10040717
15. Weinberg M, Nahshon CSS, Feferkorn I, Bornstein J. Evaluation of human papilloma virus in semen as a risk factor for low sperm quality and poor in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertility Sterility*. 2020; 113(5):955-969.e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.01.010
16. Fenizia C, Vittori C, Oneta M, Parrilla B, Granata A, Ibba S, Biasin M, Clerici M, Trabattoni D, Savasi V. Human papillomavirus in spermatozoa is efficiently removed by washing: a suitable approach for assisted reproduction. *Reproductive Biomedicine Online*. 2020; 40(5):693-699. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.01.030
17. Brianti P, De Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiology*. 2017; 40(2):80-85.
18. Zhang M, Chen G, Dai X, Wu Z, Huang H, Zheng Yu. Prevalence of human papillomavirus in Wenzhou, China: a cross-sectional study of 127 938 outpatient women. *BMJ Open*. 2022; 12(12): e066698. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-066698
19. Zacharis K, Messini CI, Anifandis G, Koukoulis G, Satra M, Daponte A. Human Papilloma Virus (HPV) and Fertilization: A Mini Review. *Medicina (Kaunas)*. 2018; 54(4):50. DOI: 10.3390/medicina54040050
20. Depuydt CE, Verstraete L, Berth M, Beert J, Bogers JP, Salembier G, Vereecken AJ, Bosmans E. Human papillomavirus positivity in women undergoing intrauterine insemination has a negative effect on pregnancy rates. *Gynecologic and Obstetrics Investigation*. 2016; 81(1):41-46. DOI:10.1159/000434749
21. Башмакова НН, Осипенко АА, Лисовская ТВ, Локшин ВН, Мясина ЕН, Салимоф ДФ. Исходы программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека. *Вестник Уральской Медицинской Академической науки*. 2018; 15(6): 757-764. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-6-757-764 [Bashmakova NN, Osipenko AA, Lysovskaya TV, Lokshin VN, Mayasina EN, Salimof DF. Effect of human papillomavirus infection on in vitro fertilization outcomes. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2018; 15(6): 757-764. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-6-757-764]
22. Moreno I, Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertility Sterility*. 2018; 110(3):337-343. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.04.041
23. Crha I, Ventruba P, Žáková J, Jeřeta M, Pilka R, Lousová E, Papíková Z. Uterine microbiome and endometrial receptivity. *Ceska Gynekology*. 2019; 84(1):49-54.
24. Sehring J, Beltsos A, Jeelani R. Human implantation: The complex interplay between endometrial receptivity, inflammation, and the microbiome. *Placenta*. 2022; (117):179-186. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.12.015
25. Chen P, Chen P, Guo Y, Fang C, Li T. Interaction Between Chronic Endometritis Caused Endometrial Microbiota Disorder and Endometrial Immune Environment Change in Recurrent Implantation Failure. *Frontiers of Immunology*. 2021;(12):748447. DOI: 10.3389/fimmu.2021.748447
26. Isagulians M, Krasnyak S, Smirnova O, Colonna V, Apolikhin O, Buonaguro FM. Genetic instability and anti-HPV immune response as drivers of infertility associated with HPV infection. *Infection Agents and Cancer*. 2021; (6): 29. DOI: 10.1186/s13027-021-00368-1
27. De Freitas L.B., Pereira Ch. C., Paulo Roberto Merçon-de-Vargas P.R., Spano L. C. Human papillomavirus in foetal and maternal tissues from miscarriage cases. *Journal of Obstetrics Gynaecology*. 2018; 8(8):1083-1087. DOI: 10.1080/01443615.2018.1454408
28. Basonidis A, Liberis A, Daniilidis A, Petousis S, Dinas K. Human papilloma virus infection and miscarriage: is there an association? *Taiwan Journal Obstetrics Gynecology*. 2020;59(5):656-659. DOI: 10.1016/j.tjog.2020.07.005
29. Ambuhl LMM, Leonhard AK, Widen Zakhary C, Jorgensen A., Blaakaer J., Dybkaer K, Baandrup U, Uldbjerg N, Sorensen S. Human papillomavirus infects placental trophoblast and Hofbauer cells, but appears not to play a causal role in miscarriage and preterm labor. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica*. 2017; 96(10):1188-1196. DOI:10.1111/aogs.13190
30. Reyes L, Golos TG. Hofbauer cells: their role in healthy and complicated pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2018; (9):2628. DOI:10.3389/fimmu.2018.02628
31. Bokun V, Moore JJ, Moore R, Smallcombe CC, Harford TJ, Rezaee F, Esper F, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus exhibits differential tropism for distinct human placental cell types with Hofbauer cells acting as a permissive reservoir for infection. *PLoS One*. 2019; 14(12):e0225767. DOI:10.1371/journal.pone.0225767
32. Værnesbranden MR, Wiik J, Sjøborg K, Staff AC, Lødrup Carlsen KC, Haugen G, Hedlin G, Hilde K, Nordlund B, Nystrand CF, Rangberg A, Rehbinder EM, Rudi K, Rueegg CS, Sandberg Y, Sjelmo S, Skjerven HO 5, Söderhäll C, Vettukattil R, Jonassen CM. Maternal human papillomavirus infections at mid-pregnancy and delivery in a Scandinavian mother-child cohort study. *International Journal of Infection Disease*. 2021;(108):574-581. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.05.064
33. Reily-Bell AL, Fisher A, Harrison B, Bowie S, Ray S, Hawkes M, Wise LM, Fukuzawa R., Macaulay EC, Devenish CJ, Hung NA, Slatter TL. Human Papillomavirus E6/ E7 Expression in Preeclampsia-Affected Placentae. *Pathogens*. 2020; 9(3):239. DOI: 10.3390/pathogens9030239
34. Ambühl LMM, Villadsen AB, Baandrup U, Dybkaer K, Sørensen S. HPV16 E6 and E7 Upregulate Interferon-Induced Antiviral Response Genes ISG15 and IFIT1 in Human Trophoblast Cells. *Pathogens*. 2017; 6(3):40. DOI:10.3390/pathogens6030040

35. Caballero A, Dudle D, Ferguson J, Petti K, Boyle A. Maternal Human Papillomavirus and Preterm Premature Rupture of Membranes: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Womens Health (Larchmt)*. 2019; 28(5):606-611. DOI: 10.1089/jwh.2018.7043

36. Mauro Tognon M, Andrea Tagliapietra A, Magagnoli F, Mazziotta C, Oton-Gonzalez L, Lanzillotti C, Vesce F, Contini C, Rotondo JC, Martini F. Investigation on Spontaneous Abortion and Human Papillomavirus Infection. *Vaccines (Basels)*. 2020;8(3):473. DOI: 10.3390/vaccines8030473

37. Xiong YQ, Mo Y, Luo QM, Huo ST, He WQ, Chen Q. The Risk of Human Papillomavirus Infection for Spontaneous Abortion, Spontaneous Preterm Birth, and Pregnancy Rate. *Gynecology and Obstetrics Investigation*. 2018; 83(5):417-427. DOI: 10.1159/000482008

38. Green ES, Arck PC. Pathogenesis of preterm birth: bidirectional inflammation in mother and fetus. *Seminars in Immunopathology*. 2020; 42(4): 413-429. DOI:10.1007/s00281-020-00807-y

39. Khayargoli P, Niyibizi J, Mayrand M, Audibert F, Monnier P, Brassard P, Laporte L, Zahreddine M, Bédard MJ, Girard I, Francoeur D, Carceller AM, Lacroix J, Fraser W, Coutlée F, Trottier H. Human Papillomavirus Transmission and Persistence in Pregnant Women and Neonates. *JAMA Pediatrics*. 2023; 177(7): 684-692. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2023.1283

40. Niyibizi J, Mayrand MH, Audibert F, Monnier P, Brassard P, Laporte L, Lacaillé J, Zahreddine M, Bédard MJ, Girard I, Francoeur D, Carceller AM, Lacroix J, Fraser W, Coutlée F, Trottier H. Risk factors for placental human papillomavirus infection. *Sexually Transmitted Infections*. 2022; 98(8):575-581. DOI: 10.1136/sextrans-2021-055172

41. Wiik J, Nilsson S, Kärrberg C, Strander B, Jacobsson B, Sengpiel V. Associations of treated and untreated human papillomavirus infection with preterm delivery and neonatal mortality: A Swedish population-based study. *PLoS Medicine*. 2021; 18(5):e1003641. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003641

42. J, Zanré N, Mayrand MH, Trottier H. Association Between Maternal Human Papillomavirus Infection and Adverse Pregnancy Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Infection Diseases*. 2020; 221(12): 1925-1937. DOI: 10.1093/infdis/jiaa054

43. Niyibizi J, Mayrand MH, Audibert F, Monnier P, Brassard P, Laporte L, Lacaillé J, Zahreddine M, Bédard MJ, Girard I, Francoeur D, Carceller AM, Lacroix J, Fraser W, Coutlée F, Trottier H. Association Between Human Papillomavirus Infection Among Pregnant Women and Preterm Birth. *JAMA Network Open*. 2021; 4 (9): 4:e2125308. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.25308>

44. Третьякова ТБ, Демченко НС, Путилова НВ, Ажибеков СА Анализ межгенных взаимодействий в формировании наследственной предрасположенности к синдрому задержки роста плода. *Проблемы репродукции*. 2019, 25 (3): 122-128. [Tretyakova TB, Demchenko NS, Putilova NV, Azhibekov SA. Analysis of intergenic interactions in the formation of hereditary predisposition to the syndrome of delayed fetal growth. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(3):122128. (In Russian) DOI: 10.17116/repro201925031122]

45. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, Berghella V, Nazareth A, Tahlak M, McIntyre HD, Da Silva Costa F, Kihara AB., Hadar E, McAuliffe F, Mark Hanson M, C Ma RC, Gooden R, Sheiner E, Kapur A,

Divakar H, Diogo Ayres-de-Campos D, Hirsch L, C Poon LC, Kingdom J, Romero R, Hod M. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2021; (152):3-57. DOI: 10.1002/ijgo.13522

46. Auriti C, Umberto De Rose D, Santisi A, Martini L, Piersigilli F, Bersani I, Ronchetti MP, Caforio L. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochimica et Biophysica - Acta Molecular Basis of Disease*. 2021; (1); 1867(10):166198. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166198

47. Seitz J, Morales-Prieto DM, Favaro RR, Schneider H, Markert UR. Molecular Principles of Intrauterine Growth Restriction in Plasmodium Falciparum Infection. *Frontiers Endocrinology*. 2019; (10):98. DOI: 10.3389/fendo.2019.00098

48. Karowicz-Bilińska A. The latent infection of human papilloma virus in pregnant woman and colonization of placenta—Preliminary report. *Ginekologia Polska*. 2008; (78): 966-970.

49. Slatter TL, Hung NG, Clow WM, Royds JA, Devenish CJ, Hung NA. A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications. *Modern Pathology*. 2015;(28):1369-1382. DOI: 10.1038/modpathol.2015.88

50. Ford JH, Li M., Scheil W, Roder D. Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: A data-linkage study. *Journal of Maternal-Fetal Neonatal Medicine*. 2019;(32):279-285. DOI: 10.1080/14767058.2017.1378330

51. Chilaka VN, Navti OB, Beloushi MA, Ahmed B, Konje JC. Human papillomavirus (HPV) in pregnancy – An update. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2021; (264): 340-348. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.07.053

Сведения об авторах

Дмитриенко Ксения Владимировна, к.м.н., ассистент, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656031, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40; тел. +7(962)8101752; e-mail: tishovakseni@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0886-4471>

Яворская Светлана Дмитриевна, д.м.н., доцент, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656015, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40; тел. +7(962)7927942; e-mail: L2001@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6362-5700>

Игитова Марина Борисовна, д.м.н., профессор, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40; e-mail: igitova-2011@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1267-4179>

Лебедева Екатерина Игоревна, к.м.н., ассистент, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40; e-mail: mory-ekaterina@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0003-2988-5837>

Author information

Kseniya V. Dmitrienko, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Altai State Medical University; Address: 40 Lenina Str., Barnaul, Russian Federation 656031; Phone: +7(962)8101752; e-mail: tishovakseni@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0886-4471>

Svetlana D. Yavorskaya, Dr.Med.Sci., Professor, Altai State Medical University; Address: 40 Lenina Str., Barnaul, Russian Federation 656015; Phone: +7(962)8101752; e-mail: L2001@bk.ru, тел. +7(962)7927942, <http://orcid.org/0000-0001-6362-5700>

Marina B. Igitova, Dr. Med. Sci., Professor, Altai State Medical University; Address: 40 Lenina Str., Barnaul, Russian Federation 656038; e-mail: igitova-2011@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1267-4179>

Ekaterina I. Lebedeva, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Altai State Medical University; Address: 40 Lenina Str., Barnaul, Russian Federation 656038; e-mail: mory-ekaterina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2988-5837>

Дата поступления: 17.11.2022

Дата рецензирования: 15.03.2024

Принято к публикации: 26.03.2024

Received 17 November 2022

Revision Received 15 March 2024

Accepted 26 March 2024