

# Персистирующая папилломавирусная инфекция в генезе репродуктивных потерь. Перспективы терапии

**Н.И. Тапильская**<sup>1,2✉</sup>, ORCID: 0000-0001-5309-0087, tapnatalia@yandex.ru

**К.В. Обьедкова**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-2056-7907, iagmail@ott.ru

**И.О. Крихели**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-5439-1727, iagmail@ott.ru

**Л.Ш. Щечоева**<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-2922-3617, doctor-leila@yandex.ru

**Р.И. Глушаков**<sup>2,4</sup>, ORCID: 0000-0002-0161-5977, glushakovruslan@gmail.com

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе; 192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, литер А

<sup>4</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

## Резюме

Вирусные пандемии продемонстрировали, что инфицированные беременные женщины находятся в группе риска по неблагоприятному течению беременности. Современные данные подтверждают, что иммунная система беременной претерпевает трансформацию, необходимую для поддержания беременности и роста плода.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) отличается высокой распространенностью, при этом его роль в неблагоприятных исходах беременности и репродуктивных потерях является крайне противоречивой. Около 90% случаев персистирующей папилломавирусной инфекции (ПВИ) элиминирует в течение одного-двух лет. Роль иммунной системы в элиминации и персистенции ПВИ является доказанной, однако до настоящего времени нет четкого понимания механизмов ускользания ВПЧ от иммунного надзора. При этом иммунные механизмы, лежащие в основе персистенции ПВИ, являются патогенетическим базисом для формирования механизмов бесплодия, невынашивания и патологии беременности. Генетический полиморфизм матери и развивающегося плода, персистирующие типы ВПЧ и микробный пейзаж являются модулирующими факторами с невыясненным вкладом при переходе количества привносимых влияний на качественное изменение биологического состояния.

Проанализированные авторами данные зарубежных и российских научных исследований свидетельствуют, что своевременная и адекватная терапия ПВИ может быть вкладом в сохранение репродуктивного потенциала и предотвращение акушерских потерь. Современный подход к лечению персистирующей ПВИ предполагает применение противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Инозин пранобекс благодаря своим иммуномодулирующим и противовирусным свойствам используется для лечения вирусных заболеваний, таких как ВПЧ, вирусы простого герпеса, цитомегалии, вирус Эпштейна – Барр и грипп.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция, иммунотерапия, инозин пранобекс, беременность

**Для цитирования:** Тапильская Н.И., Обьедкова К.В., Крихели И.О., Щечоева Л.Ш., Глушаков Р.И. Персистирующая папилломавирусная инфекция в генезе репродуктивных потерь: перспективы терапии. *Медицинский совет.* 2021;(3):8–17. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-8-17.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Persistent human papillomavirus infection in the genesis of reproductive losses. Prospects for therapy

**Natalia I. Tapilskaya**<sup>1,2✉</sup>, ORCID: 0000-0001-5309-0087, tapnatalia@yandex.ru

**Ksenia V. Ob'edkova**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-2056-7907, iagmail@ott.ru

**Inna O. Krikheli**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-5439-1727, iagmail@ott.ru

**Leila Sh. Tsechoeva**<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-2922-3617, doctor-leila@yandex.ru

**Ruslan I. Glushakov**<sup>2,4</sup>, ORCID: 0000-0002-0161-5977, glushakovruslan@gmail.com

<sup>1</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia

<sup>2</sup> St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

<sup>3</sup> St Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhanelidze; letter A, 3, Budapeshtskaya St., St Petersburg, 192242, Russia

<sup>4</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

### Abstract

Viral pandemics have shown that infected pregnant women are at risk of adverse pregnancy outcomes. Current evidence suggests that a pregnant woman's immune system undergoes a transformation necessary to maintain pregnancy and fetal growth.

The prevalence of human papillomavirus (PVI) is high, and its role in adverse pregnancy outcomes and reproductive loss is highly controversial. About 90% of cases of persistent human papillomavirus infection (PVI) are eliminated within one to two years. The role of the immune system in the elimination and persistence of PVI has been proven; however, there is no clear understanding of the mechanisms whereby PVI infected cells escape immune surveillance up to the present day. In addition, the immune mechanisms underlying the PVI persistence constitute a pathogenetic basis for the development of mechanisms of infertility, miscarriage and pregnancy pathology. Genetic polymorphism of the mother and the developing fetus, persistent PVI types and microbial landscape are modulating factors with an unexplained contribution in the transformation of quantity of introduced influences into the qualitative change in the biological state.

The foreign and Russian research results analysed by the authors show that timely and adequate therapy of PVI may contribute to the preservation of reproductive potential and prevention of obstetric losses.

The modern approach to the treatment of persistent PVI suggests the use of antiviral and immunomodulatory therapy. Due to its immunomodulatory and antiviral properties, inosine pranobex is used to treat viral diseases such as PVI, herpes simplex viruses, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and influenza.

**Keywords:** human papilloma virus, papillomavirus infection, immunotherapy, inosine pranobex, pregnancy

**For citation:** Tapilskaya N.I., Ob'edkova K.V., Krikheli I.O., Tsechoeva L.Sh., Glushakov R.I. Persistent human papillomavirus infection in the genesis of reproductive losses. Prospects for therapy *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):8–17. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-8-17.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Сравнительно недавно одна из основных гипотез, объясняющих имплантацию полуаллогенного эмбриона в эндометрий, была связана с подавлением иммунитета в период беременности. К объяснению парадокса беременности подошли с шаблонами механизмов трансплантации органов или инвазивного роста опухоли [1]. Эта концепция была проверена на моделях животных, а также на пациентах с проблемами фертильности. В процессе многолетних наблюдений было установлено, что во время беременности происходят медленное и постепенное высвобождение отцовских/фетальных антигенов и изменение антигенной структуры сначала бластоцисты, затем эмбриона и плода. В отличие от трансплантации беременность не требует системного подавления иммунитета и имеет отличные от опухолевых клеток механизмы ускользания от иммунного ответа [2]. Для успешной имплантации необходимы прежде всего локальные изменения иммунного ответа на границе «эндометрий – плод», а затем «эндометрий – плацента». При этом плацента, являясь мишенью для вирусных инфекций, обладает уникальной способностью предотвращать распространение вируса и его передачу плоду [3].

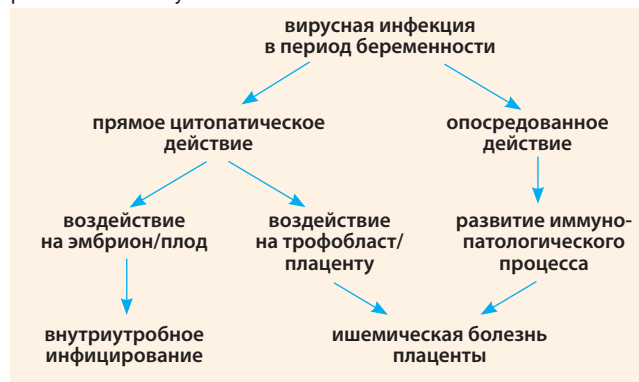
## РОЛЬ ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ В ГЕНЕЗЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

С развитием и совершенствованием методов идентификации микроорганизмов не нашла свое подтвержде-

ние еще одна, вторая догма, исходя из которой полость матки является стерильным компартментом репродуктивной системы [4]. Изучение микробиома в целом и виroma урогенитального тракта в частности является современным мейнстримом акушерства и гинекологии. Известно, что вирусные инфекции человека в зависимости от ниши внутри организма оказывают как прямое цитопатическое действие на эмбрион и/или трофобласт/плаценту, так и опосредованное действие посредством развития иммунопатологического процесса (*рис.*) [5]. Сегодня уже очевидно, что многие персистирующие вирусные инфекции способны изменять микроокружение и/или модулировать локальный иммунный ответ, вызывая риски репродуктивных потерь (*табл. 1*) [6, 7].

● **Рисунок.** Действие вирусных инфекций на систему «плод – плацента – мать»

● **Figure.** The effect of viral infections on the mother-placenta-fetus system



- **Таблица 1.** Вирусные инфекции и риск потери беременности [7]
- **Table 1.** Viral infections and risk of pregnancy loss [7]

Высокий риск потери беременности	Значимый риск потери беременности
Вирус цитомегалии. Вирус иммунодефицита человека. Лихорадка денге. Вирус гриппа	Вирус простого герпеса. Вирус папилломы человека. Парвовирус В19. Вирус гепатита В. Полиомавирус ВК

Один из механизмов активации иммуноагрессии в отношении развивающегося эмбриона/плода заключается в изменении экспрессии неклассических молекул I класса главного комплекса гистосовместимости, которые избирательно экспрессируются на цитотрофобласте при плацентарном взаимодействии [8].

При нормально развивающейся беременности в первом триместре на цитотрофобласте, эндотелии плацентарно-хорионических сосудов экспрессируется HLA-G, где он отвечает за продукцию факторов ангиогенеза и играет ключевую роль в формировании толерантности матери к полуаллогенному плоду. Реализация этого механизма становится возможной благодаря тому, что HLA-G является лигандом для KIR-рецепторов NK-клеток и Т-лимфоцитов. При взаимодействии антигена с KIR-рецепторами материнских децидуальных NK-клеток происходят подавление их цитотоксичности и защита трофобласта от иммунного повреждения [9]. Различная степень дефицита экспрессии HLA-G приводит к нарушению иммунологической толерантности, неполноценной инвазии трофобласта, нарушению его развития [10].

Следует отметить, что персистенция некоторых вирусов в эндометрии может индуцировать нетоз нейтрофилов с образованием избыточного количества нейтрофильных ловушек. При этом гиперпродукция нейтрофильных ловушек вызывает:

- избыточный воспалительный ответ;
- повреждение эндотелиоцитов с последующим нарушением микроциркуляции, что особенно неблагоприятно в месте инвазии трофобласта в эндометрий;
- индукцию асептического воспаления с формированием каскада аутоиммунных реакций;
- стимуляцию аутореактивных В-клеток памяти с последующим синтезом аутоантител [11].

Кроме того, неоспоримо влияние ряда респираторных вирусов на эндометрий. Установлено, что вирус гриппа способен инфицировать макрофаги и моноциты крови, что обеспечивает его диссеминацию по кровеносному руслу и проникновение через плацентарный барьер с последующим заражением плода. Супрессия иммунной системы, спровоцированная вирусными белками, в этом случае накладывается на естественный процесс иммуносупрессии, возникающий во время беременности [12]. Существуют данные об индукции пандемическими и сезонными вирусами гриппа А молекул вышеупомянутого комплекса гистосовместимости I класса HLA-G. Это позволяет вирусу гриппа избежать иммунной защиты хозяина [13]. В то же время сверхэкспрессия молекул HLA-G, вызванная вирусом гриппа, в процессе беремен-

ности может нарушить баланс иммунной защиты клеток трофобласта лимфоцитов. В результате инфицирование клеток эндометрия вирусами гриппа А вызывает значительное изменение функциональной активности этих клеток.

Что касается распространенного в настоящее время вируса SARS-CoV-2, то, по имеющимся на сегодняшний день данным, риск вертикальной передачи вируса хотя и минимален, но полностью не исключен [14]. Однако в большинстве случаев вирус не обнаруживается ни в околоплодных водах, ни в тканях плаценты [15, 16].

Особый интерес среди репродуктивно-значимых инфекций занимают вирусы семейства герпеса и папилломавирусная инфекция (ПВИ), при этом последняя в силу отсутствия этиотропной терапии и широкой распространенности представляет определенную проблему (табл. 2) в области репродуктивной медицины [17, 18].

## ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

По всей видимости, иммунные механизмы, лежащие в основе персистенции ПВИ, являются патогенетическим базисом для формирования механизмов бесплодия, невынашивания и патологии беременности. Не выяснен вклад генетического полиморфизма матери и эмбриона, персистирующих типов вируса папилломы человека (ВПЧ), микробного пейзажа, а также суммарного влияния нескольких из этих факторов на качественное изменение биологического состояния матери и плода [19].

ВПЧ оказывает как прямое цитотоксическое, так и иммуноопосредованное действия на развитие эмбриона. Так, инфицирование бластоцисты ВПЧ 16-го, 18-го, 31-го или 33-го типов приводит к последующему апоптозу трофобласта – фрагментации ДНК. ВПЧ 16-го типа индуцирует апоптоз в клеточной линии трофобласта первого триместра (HTR-8/SV нео). Клетки трофобласта, трансфицированные плазмидой, содержащей геном ВПЧ-16, имеют более высокую скорость апоптоза, чем трофобласты, трансфицированные пустой плазмидой [20].

При этом белок E5 ВПЧ снижает уровень экспрессии HLA-G, что приводит к нарушению иммунологической толерантности [21]. Белок E7 приводит к снижению экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса I (MCH I) на клеточной поверхности, делая эти клетки чувствительными к лизису NK-клетками [22]. Онкобелки E6 и E7 ВПЧ 16-го типа способствуют гибели клеток при трансфекции в трофобластах [23].

Цитотоксическая активность NK-клеток опосредуется экзцитозом предварительно сформированных цитотоксических гранул, содержащих перфорин и гранзимы. В урогенитальном тракте NK-клетки инфильтрируют в основном ВПЧ-ассоциированные пренеопластические поражения. При этом образуются частицы ВПЧ и происходит экспрессия белка L1. Использование менее специфичного маркера для NK-клеток CD56 демонстрирует повышенное количество CD56<sup>+</sup>-клеток в ВПЧ-ассоциированных предопухолевых поражениях. В исследовании V.M. Renoux et al. установлено, что NK-клетки

распознают, интернализируют и реагируют на вирусные частицы ВПЧ за счет экзоцитоза цитотоксических гранул и продукции цитокинов [24].

НК-клетки играют ключевую роль в иммунном ответе благодаря экзоцитозу цитотоксических гранул, а CD16 является основным рецептором, способным запускать цитотоксичность НК [25]. Связывание вирусных частиц ВПЧ и активность их взаимодействия с НК-клетками происходят опосредовано через рецептор CD16 на дендритных клетках. НК-клетки, присутствующие в этих предопухолевых поражениях, могут активироваться вирусными частицами L1 и убивать инфицированные ВПЧ-клетки.

Вирусные частицы ВПЧ индуцируют цитотоксическую активность НК-клеток, экспрессирующих CD16. Помимо уничтожения инфицированных клеток, это взаимодействие может высвобождать гранулизин, присутствующий в цитотоксических гранулах, который работает как алармин и активирует дендритные клетки. Кроме того, НК-клетки способны активировать адаптивные иммунные ответы посредством секреции цитокинов (IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ ) [26]. Таким образом, персистенция ПВИ способствует усилению цитотоксичности иммунокомпетентных клеток и секреции провоспалительных цитокинов, что может способствовать развитию хронического эндометрита (ХЭ), а также нарушению имплантации и инвазии трофобласта.

Суммируя накопленные знания о влиянии ПВИ на состояние локального иммунитета, можно постулировать, что ВПЧ, с одной стороны, имеет уникальную особенность ускользать от иммунного надзора, с другой – вызывает классическую, но часто неполноценную воспалительную реакцию. Незавершенная элиминация антигена приводит к персистенции ПВИ, что, в свою очередь, меняет экспрессию генов клеток эпителия. Данные механизмы вносят вклад в формирование ХЭ.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О РОЛИ ПВИ В ГЕНЕЗЕ ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЯХ

По данным метаанализа 2016 г., роль ВПЧ в генезе репродуктивных потерь является достаточно противоречивой [6].

Распространенность ПВИ среди беременных, по данным различных эпидемиологических исследований (табл. 3), составляет от 5,2 до 35,3% [27–36].

Обобщенные данные свидетельствуют, что в зависимости от места забора материала для исследования общая распространенность ВПЧ при нормальной доношенной беременности составила 17,5% (95% ДИ: 17,3–17,7) для отделяемого из шейки матки, 8,3% (95% ДИ: 7,6–9,1) – для плацентарной ткани, 5,7% (95% ДИ: 5,1–6,3) – для около-

- **Таблица 2.** Механизмы самоэлиминации, персистенции и локальные иммунные эффекты длительной персистенции ПВИ [18]
- **Table 2.** Mechanisms of self-elimination, persistence and local immune effects of long-term persistent PVI [18]

Механизмы самоэлиминации	Механизмы персистенции ВПЧ	Иммунные эффекты длительной персистенции ПВИ
TLR-рецепторы		
Повышенная экспрессия TLR-рецепторов	Снижение экспрессии TLR-рецепторов и/или наличие их определенных полиморфизмов	Недостаточно данных
НК-клетки		
Недостаточно данных	Снижение цитотоксичности НК-клеток	НК-клетки инфильтрируют ВПЧ-ассоциированные пренеопластические поражения, увеличение цитотоксической активности CD16 <sup>+</sup> -клеток
CD4 и CD8 клетки		
Повышенная инфильтрация CD4. Повышенное соотношение CD4/CD8	Избыточная инфильтрация регуляторными Т-лимфоцитами. Повышенная инфильтрация CD8. Снижение соотношения CD4/CD8	Недостаточно данных
Антигенпрезентирующая функция		
Достаточная инфильтрация антигенпрезентирующих клеток	Снижение количества антигенпрезентирующих клеток и/или нарушение функции презентации антигенов	Снижение экспрессии молекул МНС класса I
Секреция цитокинов		
Достаточная продукция TNF- $\alpha$ мононуклеарами	Снижение продукции IFN- $\gamma$	Увеличение секреции растворимых форм IFN- $\gamma$ и TNF- $\alpha$
Th1/Th2-иммунный ответ		
Смещение иммунного ответа в сторону преобладания Th1	Смещение иммунного ответа в сторону преобладания Th2	Смещение иммунного ответа в сторону преобладания Th1

Примечание. CD – кластер дифференциации, IFN- $\gamma$  – интерферон гамма, МНС – главный комплекс гистосовместимости, Th – вариант Т-хелперного ответа, TLR – Толл-подобные рецепторы, TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа.

● **Таблица 3.** Наиболее крупные исследования по распространенности ПВИ среди беременных  
 ● **Table 3.** The largest studies on the prevalence of PVI among pregnant women

Авторы	Год публикации	Страна	Объем выборки, n	Срок беременности	Распространенность ПВИ, %	Наиболее частые типы ВПЧ, %	Примечание
Y.H. Kim et al. [28]	2014	Южная Корея	960	все триместры	24,3	16-й – 18,7, 39-й – 16,4, 53-й – 10,1	В исследование включены 190 женщин в послеродовом периоде
Y. Hong et al. [29]	2013	КНР (Нанкин)	3 139	23–26-я недели беременности	13,4	16-й – 29,6, 18-й – 14,7, 58-й – 14,2	–
H.M. Koskimaa et al. [30]	2012	Финляндия	329	ранний послеродовый период	16,4	нет данных	ВПЧ определялось из ротовой полости у 17,9% новорожденных
E.M. Smith et al. [31]	2010	США	333	3-й триместр	29,7	Высокого онкогенного риска – 19,8, 6-й, 11-й, 16-й, 18-й – 10,5	ВПЧ выделялся у 1,5% новорожденных
E.M. Smith et al. [32]	2004	США	577	35–39-я недели беременности	28,6	Высокого онкогенного риска – 18,0	ВПЧ выделялся из ротовой полости 2,4% беременных
S.M.M. Pereira et al. [33]	2010	Бразилия	371	до 37 недели беременности	35,3	Высокого онкогенного риска – 13,5	–
X. Castellsagué et al. [34]	2009	Испания	828	29–33-я недели беременности	6,5	16-й – 32,9, 6-й/11-й – 25,6, 31-й – 11,0	ВПЧ определялся у 19,7% младенцев, рожденных от ВПЧ-положительных и 16,9% младенцев, рожденных от ВПЧ-отрицательных матерей
K. Takakuwa et al. [35]	2006	Япония (Токио)	1 183	все триместры	12,5	52-й – 17,8, 16-й – 9,9, 58-й – 6,6	–
P. Tenti et al. [36]	1999	Италия	711	36–39-я недели беременности	5,2	Нет данных; тест-система включала определение 6-го, 11-го, 16-го, 18-го и 33-го типов ВПЧ	Частота вертикальной трансмиссии ВПЧ – 28,2%

плодных вод и 10,9% (95% ДИ: 10,1–11,7) – для пуповинной крови [37]. Частота обнаружения ВПЧ в отделяемом из шейки матки при самопроизвольных выкидышах и самопроизвольных преждевременных родах составляет 24,5 и 47,0% соответственно, в отделяемом из плаценты – 24,9% и при самопроизвольных выкидышах и самопроизвольных преждевременных родах – 50% [38].

В табл. 4 представлены данные различных исследований, проведенных с 1997 по 2013 г., согласно которым распространенность ПВИ при самопроизвольных выкидышах составляет от 24,5 до 60% случаев; при преждевременных родах – от 15,9 до 29,4% случаев; при преждевременных разрывах плодных оболочек – 27,3% случаев [39–44].

В исследовании по распространенности ВПЧ у пациенток с полипами эндометрия было установлено, что ВПЧ высокого онкогенного риска в цервикальном канале был идентифицирован в 31,0% случаев полипов эндометрия (n = 70), в 20% случаев микрополипов (n = 30) и в 13% случаев у пациентов контрольной группы (n = 30) [45]. В исследовании Л.В. Покуль и др. у пациенток с рецидивирующими полипами эндометрия распространенность ВПЧ составила 79,3%, положительная реакция на белок p16ink4a определена у 72,4% пациенток [46].

Эти данные подтверждают, что ВПЧ, как и другая полимикробная микробиота, в полости матки вызывает хронический эндометрит и полипообразование [47]. Инфекционные агенты способны провоцировать изменение экспрессии генов эндометриальных желез, что в некоторых случаях влияет на пространственную структуру эндометрия и при ультразвуковом исследовании определяется как полип эндометрия [48].

### ИНОЗИН ПРАНОБЕКС В ЛЕЧЕНИИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ПАПИЛОМОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Модулирование иммунного ответа является стратегией лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний, а также обязательным компонентом терапии при трансплантации органов и при злокачественных новообразованиях различных топических локализаций.

Гроприносин® – препарат, действующим веществом которого является применяемый с 1973 г. инозин пранобекс (инозин и ВД-диметиламино-2-пропанол в молярном соотношении 1 : 3) [49]. Он сочетает в себе противовирусное и иммуностимулирующее действия, связанные с увеличением продукции интерлейкинов, повышением



- **Таблица 4.** Эпидемиологические исследования ВПЧ и риска самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек
- **Table 4.** Epidemiological studies of HPV and the risk of spontaneous miscarriage, preterm labor and preterm premature rupture of membranes

Авторы	год публикации	Страна	Объем выборки, n	Основная группа	Группа сравнения	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень значимости, p
<b>Самопроизвольный выкидыш</b>							
L. Conde-Ferráz et al. [39]	2013	Мексика	277	Распространенность ПВИ 24,5% (34/139) 38,5% (15/39)	Распространенность ПВИ 15,2% (21/138) 15,2% (21/138)	1,80 (0,95–3,45) 2,14 (0,94–4,86)*	0,054 0,045*
S.K. Srinivas et al. [40]	2006	США	100	Распространенность ПВИ 57,1% (48/84)	Распространенность ПВИ 31,3% (5/16)	2,93 (0,84–11,63)	0,10
P.L. Hermonat et al. [41]	1997	США	40	Распространенность ПВИ 60% (15/25)	Распространенность ПВИ 20% (3/15)	1,83 (1,11–3,029)	0,033
<b>Преждевременные роды</b>							
G. Cho et al. [42]	2013	Южная Корея	311	15,9% среди ВПЧ-положительных (7/44)	13,9% среди ВПЧ-отрицательных (37/267)	1,148 (0,547–2,412)	0,718
Z. Zuo et al. [43]	2011	США	387	29,4% среди ВПЧ-положительных (47/160)	10,1% среди ВПЧ-отрицательных (23/227)	2,899 (1,838–4,574)	< 0,001
L.M. Gomez et al. [44]	2008	США	108	20% среди ВПЧ-положительных (15/30)	20% среди ВПЧ-отрицательных (6/30)	1,857 (1,149–3,002)	0,031
<b>Преждевременный разрыв плодных оболочек</b>							
G. Cho et al. [42]	2013	Южная Корея	311	27,3% среди ВПЧ-положительных (12/44)	14,2% среди ВПЧ-отрицательных (38/267)	2,260 (1,071–4,77)	0,029

Примечание. \* – с учетом только TORCH-негативных случаев.

синтеза антител, усилением пролиферации Т-клеточного звена иммунитета [50, 51].

На фоне приема препарата происходит стимуляция хемотаксической фагоцитарной активности цитотоксических клеток, направленных на элиминацию инфекционного агента [52]. В 2020 г. в исследовании Оксфордского университета (Великобритания), Института передовых биологических наук (Япония), Института целевых открытий (Великобритания) было продемонстрировано, что инозин пранобекс повышает функциональную активность натуральных киллеров (НК-клеток) и лимфоцитов. Воздействие инозина пранобекса на клетки-мишени приводит к усилению экспрессии лигандов NKG2D и стимуляции клеточного иммунитета. В этом же многоцентровом исследовании было подчеркнуто, что инозин пранобекс безопасен, разрешен для медицинского применения при ВПЧ и обеспечивает эффективный терапевтический подход [53].

Метаанализ эффективности и безопасности инозина пранобекса с включением 5 367 пациентов с ВПЧ-ассоциированными патологическими поражениями кожи и слизистых оболочек продемонстрировал, что монотерапия была эффективной в 64,9% случаев (95% ДИ: 43,5–86,4), а комбинированная терапия – в 87,4% (95% ДИ: 83,7–91,1) [54]. В российском многоцентровом исследовании (n = 5 650) по лечению больных с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями через 6 мес. после применения инозина пранобекса в монорежиме элиминация вируса отмечалась у 54,8%, при комбинированной терапии – у 84,2% [55].

При персистирующей ПВИ препарат назначают по 2 таблетки 3 р/день в течение 28 дней в виде монотерапии, при дисплазии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, назначают по 2 таблетки 3 р/день в течение 10 дней; далее проводят 2–3 аналогичных курса с интервалом в 10–14 дней.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проанализированные нами данные позволяют сделать вывод, что ВПЧ, с одной стороны, демонстрирует уникальную особенность ускользать от иммунного надзора, с другой – инфицирование вирусом вызывает классическую, но часто неполноценную воспалительную реакцию. Незавершенная с позиции элиминации антигена воспалительная реакция, обусловленная особенностями врожденного и адаптивного иммунитета, приводит к персистенции ПВИ, что, в свою очередь, изменяет экспрессию генов клеток эпителия. Кроме того, персистирующая ПВИ становится базисом формирования механизмов бесплодия. Стратегией ее лечения становится модулирование иммунного ответа. Рассмотренный нами иммуномодулирующий препарат инозин пранобекс безопасен, показан для медицинского применения при ВПЧ и обеспечивает эффективный терапевтический подход в лечении персистирующей ВПЧ-инфекции.



Поступила / Received 01.03.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2021  
Принята в печать / Accepted 15.03.2021

- Chumhuri C., Turco M.Y. Organoids of the Female Reproductive Tract. *J Mol Med (Berl)*. 2021. doi: 10.1007/s00109-020-02028-0.
- Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. Предпосылки для фармакологической коррекции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2002;1(2):15–26. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9284523>.
- Silasi M., Cardenas I., Kwon J.Y., Racicot K., Aldo P., Mor G. Viral Infections during Pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2015;73(3):199–213. doi: 10.1111/aji.12355.
- Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. *Гинекология*. 2014;16(1):104–109. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28335/pdf>.
- Прошин С.Н., Глушаков Р.И., Шабанов П.Д., Сайковская Л.А., Семенова И.В., Тапильская Н.И. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия. *Гены и клетки*. 2011;6(1):91–97. Режим доступа: <https://genescells.ru/article/znachenie-ekspressii-trlr-reseptorov-dlya-vybora-farmakologicheskoy-korreksii-patologii-sheyki-matki-i-endometriya/>.
- Савичева А.М., Тапильская Н.И., Шипицына Е.В., Воробьева Н.Е. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры. особенности диагностики и терапии. *Акушерство и гинекология*. 2017;5(5):24–31. doi: 10.18565/aig.2017.5.24-31.
- Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Entrican G., Howie S.E., Horne A.W. The Role of Infection in Miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116–133. doi: 10.1093/humupd/dmv041.
- Rizzo R., Fainardi E., Rouas-Freiss N., Morandi F. The Role of HLA-Class Ib Molecules in Immune-Related Diseases, Tumors, and Infections 2016. *J Immunol Res*. 2017;2017:2309574. doi: 10.1155/2017/2309574.
- Cardenas I., Mor G., Aldo P., Lang S.M., Stabach P., Sharp A. et al. Placental Viral Infection Sensitizes to Endotoxin-Induced Pre-Term Labor: A Double Hit Hypothesis. *Am J Reprod Immunol*. 2011;65(2):110–117. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00908.x.
- Rouas-Freiss N., Moreau P., LeMaout J., Papp B., Tronik-Le Roux D., Carosella E.D. Role of the HLA-G Immune Checkpoint Molecule in Pregnancy. *Hum Immunol*. 2021;S0198-8859(21)00010-0. doi: 10.1016/j.humimm.2021.01.003.
- Tong M., Abrahams V.M. Neutrophils in Preterm Birth: Friend or Foe? *Placenta*. 2020;102:17–20. doi: 10.1016/j.placenta.2019.12.010.
- Киселев О.И., Покровский В.И. *Грипп при беременности: сочетание функциональной и инфекционной иммуносупрессии*. СПб.: НИИ гриппа; 2012. 148 с.
- Chen H.X., Chen B.G., Shi W.W., Zhen R., Xu D.P., Lin A., Yan W.H. Induction of Cell Surface Human Leukocyte Antigen-G Expression in Pandemic H1N1 2009 and Seasonal H1N1 Influenza Virus-Infected Patients. *Hum Immunol*. 2011;72(2):159–165. doi: 10.1016/j.humimm.2010.11.009.
- Fenzia C., Biasin M., Cetin I., Vergani P., Mileto D., Spinillo A. et al. Analysis of SARS-CoV-2 Vertical Transmission during Pregnancy. *Nat Commun*. 2020;11(1):5128. doi: 10.1038/s41467-020-18933-4.
- Karimi-Zarchi M., Neamatzadeh H., Dastgheib S.A., Abbasi H., Mirjalili S.R., Behforouz A. et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;39(3):246–250. doi: 10.1080/15513815.2020.1747120.
- Moreno S.C., To J., Chun H., Ngai J.M. Vertical Transmission of COVID-19 to the Neonate. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2020;2020:8460672. doi: 10.1155/2020/8460672.
- Romero R., Espinoza J., Gonçalves L.F., Kusanovic J.P., Friel L., Hassan S. The role of Inflammation and Infection in Preterm Birth. *Semin Reprod Med*. 2007;25(1):21–39. doi: 10.1055/s-2006-956773.
- Hibma M.H. The Immune Response to Papillomavirus during Infection Persistence and Regression. *Open Virol J*. 2012;6:241–248. doi: 10.2174/1874357901206010241.
- Renoux V.M., Bisig B., Langers I., Dortu E., Clémenceau B., Thiry M. et al. Human Papillomavirus Entry into NK Cells Requires CD16 Expression and Triggers Cytotoxic Activity and Cytokine Secretion. *Eur J Immunol*. 2011;41(11):3240–3252. doi: 10.1002/eji.201141693.
- García-Iglesias T., Del Toro-Arreola A., Albarán-Somoza B., Del Toro-Arreola S., Sanchez-Hernandez P.E., Ramirez-Dueñas M.G. et al. Low NKp30, NKp46 and NKG2D Expression and Reduced Cytotoxic Activity on NK Cells in Cervical Cancer and Precursor Lesions. *BMC Cancer*. 2009;9:186. doi: 10.1186/1471-2407-9-186.
- Amiot L., Vu N., Samson M. Immunomodulatory Properties of HLA-G in Infectious Diseases. *J Immunol Res*. 2014;2014:298569. doi: 10.1155/2014/298569.
- Kirwan S., Merriam D., Barsby N., McKinnon A., Burshtyn DN. Vaccinia Virus Modulation of Natural Killer Cell Function by Direct Infection. *Virology*. 2006;347(1):75–87. doi: 10.1016/j.virol.2005.11.037.
- Bayer A., Delorme-Axford E., Sleighter C., Frey T.K., Trobaugh D.W., Klimstra W.B. et al. Human Trophoblasts Confer Resistance to Viruses Implicated in Perinatal Infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(1):71.e1–71.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.060.
- Ouyang Y., Mouillet J.F., Coyne C.B., Sadovsky Y. Review: Placenta-Specific MicroRNAs in Exosomes – Good Things Come in Nano-Packages. *Placenta*. 2014;35 Suppl:S69–S73. doi: 10.1016/j.placenta.2013.11.002.
- Cristiani C.M., Palella E., Sottile R., Tallero R., Garofalo C., Carbone E. Human NK Cell Subsets in Pregnancy and Disease: Toward a New Biological Complexity. *Front Immunol*. 2016;7:656. doi: 10.3389/fimmu.2016.00656.
- Lenz P., Day P.M., Pang Y.Y., Frye S.A., Jensen P.N., Lowy D.R., Schiller J.T. Papillomavirus-Like Particles Induce Acute Activation of Dendritic Cells. *J Immunol*. 2001;166(9):5346–5355. doi: 10.4049/jimmunol.166.9.5346.
- Muscianisi F., De Toni L., Giorato G., Carosso A., Foresta C., Garolla A. Is HPV the Novel Target in Male Idiopathic Infertility? A Systematic Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:643539. doi: 10.3389/fendo.2021.643539.
- Kim Y.H., Park J.S., Norwitz E.R., Park J.W., Kim S.M., Lee S.M. et al. Genotypic Prevalence of Human Papillomavirus Infection during Normal Pregnancy: A Cross-Sectional Study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(1):200–207. doi: 10.1111/jog.12155.
- Hong Y., Li S.Q., Hu Y.L., Wang Z.Q. Survey of Human Papillomavirus Types and Their Vertical Transmission in Pregnant Women. *BMC Infect Dis*. 2013;13:109. doi: 10.1186/1471-2334-13-109.
- Koskimaa H.M., Waterboer T., Pawlita M., Grénman S., Syrjänen K., Syrjänen S. Human Papillomavirus Genotypes Present in the Oral Mucosa of Newborns and Their Concordance with Maternal Cervical Human Papillomavirus Genotypes. *J Pediatr*. 2012;160(5):837–843. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.10.027.
- Smith E.M., Parker M.A., Rubenstein L.M., Haugen T.H., Hamsikova E., Turek L.P. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2010;2010:326369. doi: 10.1155/2010/326369.
- Smith E.M., Ritchie J.M., Yankowitz J., Wang D., Turek L.P., Haugen T.H. HPV Prevalence and Concordance in the Cervix and Oral Cavity of Pregnant Women. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2004;12(2):45–56. doi: 10.1080/10647440400009896.
- Pereira S.M., Etlinger D., Aguiar L.S., Peres S.V., Longatto Filho A. Simultaneous Chlamydia Trachomatis and HPV Infection in Pregnant Women. *Diagn Cytopathol*. 2010;38(6):397–401. doi: 10.1002/dc.21219.
- Castellsagué X., Drudis T., Cañadas M.P., Goncá A., Ros R., Pérez J.M. et al. Human Papillomavirus (HPV) Infection in Pregnant Women and Mother-to-Child Transmission of Genital HPV Genotypes: a Prospective Study in Spain. *BMC Infect Dis*. 2009;9:74. doi: 10.1186/1471-2334-9-74.
- Takakuwa K., Mitsui T., Iwashita M., Kobayashi I., Suzuki A., Oda T. Studies on the Prevalence of Human Papillomavirus in Pregnant Women in Japan. *J Perinat Med*. 2006;34(1):77–79. doi: 10.1515/JPM.2006.010.
- Tenti P., Zappatore R., Migliora P., Spinillo A., Belloni C., Carnevali L. Perinatal Transmission of Human Papillomavirus from Gravidas with Latent Infections. *Obstet Gynecol*. 1999;93(4):475–479. doi: 10.1016/S0029-7844(98)00459-1.
- Ambühl L.M., Baandrup U., Dybkaer K., Blaakaer J., Uldbjerg N., Sørensen S. Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2016;2016:3086036. doi: 10.1155/2016/3086036.
- 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.
- Conde-Ferráez L., Chan May Ade A., Carrillo-Martínez J.R., Ayora-Talavera G., González-Losa Mdel R. Human Papillomavirus Infection and Spontaneous Abortion: A Case-Control Study Performed in Mexico. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(2):468–473. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.07.002.
- Srinivas S.K., Ma Y., Sammel M.D., Chou D., McGrath C., Parry S., Elovitz M.A. Placental Inflammation and Viral Infection Are Implicated in Second Trimester Pregnancy Loss. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(3):797–802. doi: 10.1016/j.ajog.2006.05.049.
- Hermonat P.L., Han L., Wendel P.J., Quirk J.G., Stern S., Lowery C.L., Rechten T.M. Human Papillomavirus Is More Prevalent in First Trimester Spontaneously Aborted Products of Conception Compared to Elective Specimens. *Virus Genes*. 1997;14(1):13–17. doi: 10.1023/a:1007975005433.
- Cho G., Min K.J., Hong H.R., Kim S., Hong J.H., Lee J.K. et al. High-Risk Human Papillomavirus Infection Is Associated with Premature Rupture of Membranes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:173. doi: 10.1186/1471-2393-13-173.
- Gomez L.M., Ma Y., Ho C., McGrath C.M., Nelson D.B., Parry S. Placental Infection with Human Papillomavirus Is Associated with Spontaneous Preterm Delivery. *Hum Reprod*. 2008;23(3):709–715. doi: 10.1093/humrep/dem404.
- Zuo Z., Goel S., Carter J.E. Association of Cervical Cytology and HPV DNA Status during Pregnancy with Placental Abnormalities and Preterm Birth. *Am J Clin Pathol*. 2011;136(2):260–265. doi: 10.1309/AJCP93JMIEKRPW.

45. Tatarchuk T.F., Herman D.G. Endometrial Polyps and Micropolyps. Microbial Landscape of the Uterine Cavity and Its Role in Their Formation. *Reprod Endocrinol*. 2016;(32):14–21. doi: 10.18370/2309-4117.2016.32.14-21.
46. Покуль Л.В., Оразов М.Р., Лебедева М.Г., Чугунова Н.А., Ковалева М.Н., Ахматова А.Н. Эндометриальные полипы, ассоциированные с вирусом папилломы человека: обоснование патогенетической терапии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(6):7–15. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2019/tom-18-nomer-6/37081>.
47. Espinós J.J., Fabregues F., Fontes J., García-Velasco J.A., Llácer J., Requena A. et al. Impact of Chronic Endometritis in Infertility: A SWOT Analysis. *Reprod Biomed Online*. 2021;S1472-6483(21)00059-6. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.02.003.
48. Тапильская Н.И., Будилковская О.В., Крысанова А.А., Толибова Г.Х., Копылова А.А., Цыгурдеева Н.Д. и др. Микробиота эндометрия женщин с хроническим эндометритом и идиопатическим бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2020;(4):72–81. doi: 10.18565/aig.2020.4.72-81.
49. Jones C.E., Dyken P.R., Huttenlocher P.R., Jabbar J.T., Maxwell K.W. Inosinex Therapy in Subacute Sclerosing Panencephalitis. A Multicentre, Non-Randomised Study in 98 Patients. *Lancet*. 1982;1(8280):1034–1037. doi: 10.1016/s0140-6736(82)92097-9.
50. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. *Гинекология*. 2017;19(5):4–9. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/30007>.
51. Lasek W., Janyst M., Wolny R., Zapala Ł., Bocian K., Drela N. Immunomodulatory Effects of Inosine Pranobex on Cytokine Production by Human Lymphocytes. *Acta Pharm*. 2015;65(2):171–180. doi: 10.1515/acph-2015-0015.
52. Sliva J., Pantzartzi C.N., Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases. *Adv Ther*. 2019;36(8):1878–1905. doi: 10.1007/s12325-019-00995-6.
53. McCarthy M.T., Lin D., Soga T., Adam J., O'Callaghan C.A. Inosine Pranobex Enhances Human NK Cell Cytotoxicity by Inducing Metabolic Activation and NKG2D Ligand Expression. *Eur J Immunol*. 2020;50(1):130–137. doi: 10.1002/eji.201847948.
54. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Роль вспомогательной иммунотерапии в решении проблем ВПЧ-ассоциированных патологических поражений кожи и слизистых оболочек. *Акушерство и гинекология*. 2011;(4):104–111. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Rol-vspomogatelnoi-immunoterapii-v-reshenii-problem-VPCh-associirovannyh-patologicheskikh-porajenij-slizistyh-obolochek-i-koji.html>.
55. Елисеева М.Ю., Манухин И.Б., Мынбаев О.А., Зверева Н.С., Мишутина А.А., Царев В.Н. Противовирусный эффект инозина пранобекса при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях. *Акушерство и гинекология*. 2012;(2):107–114. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Protivovirusnyi-effekt-inozina-pranobeksa-pri-VPCh-associirovannyh-zabolevaniyah.html>.

## References

1. Chumduri C., Turco M.Y. Organoids of the Female Reproductive Tract. *J Mol Med (Berl)*. 2021. doi: 10.1007/s00109-020-02028-0.
2. Тапильская Н.И. The Role of the Immune System in the Pathogenesis of Pregnancy Loss. Preconditions for Pharmacological Correction. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2002;1(2):15–26. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9284523>.
3. Silasi M., Cardenas I., Kwon J.Y., Racicot K., Aldo P., Mor G. Viral Infections during Pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2015;73(3):199–213. doi: 10.1111/aji.12355.
4. Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кuznetsova I.V. Subclinical Inflammatory Diseases of the Pelvic Organs: Chronic Endometritis. *Ginekologiya = Gynecology*. 2014;16(1):104–109. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28335/pdf>.
5. Proshin S.N., Glushakov R.I., Shabanov P.D., Saykovskaya L.A., Semonova I.V., Тапильская Н.И. The Value of the Expression of TLR-Receptors for the Selection of Pharmacological Correction of Pathology of the Cervix and Endometrium. *Geny i kletki = Genes and Cells*. 2011;6(1):91–97. (In Russ.) Available at: <https://genesells.ru/article/znachenie-ekspressii-tilr-retseptorov-dlya-vyibora-farmakologicheskoy-korreksii-patologii-sheyki-matki-i-endometriya/>.
6. Savicheva A.M., Тапильская Н.И., Shipitsyna E.V., Vorobyeva N.E. Bacterial Vaginosis and Aerobic Vaginitis as Major Vaginal Microflora Balance Disorders: Diagnostic and Therapeutic Characteristics. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2017;(5):24–31. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2017.5.24-31.
7. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Enrican G., Howie S.E., Horne A.W. The Role of Infection in Miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116–133. doi: 10.1093/humupd/dmv041.
8. Rizzo R., Fainardi E., Rouas-Freiss N., Morandi F. The Role of HLA-Class Ib Molecules in Immune-Related Diseases, Tumors, and Infections 2016. *J Immunol Res*. 2017;2017:2309574. doi: 10.1155/2017/2309574.
9. Cardenas I., Mor G., Aldo P., Lang S.M., Stabach P., Sharp A. et al. Placental Viral Infection Sensitizes to Endotoxin-Induced Pre-Term Labor: A Double Hit Hypothesis. *Am J Reprod Immunol*. 2011;65(2):110–117. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00908.x.
10. Rouas-Freiss N., Moreau P., LeMaout J., Papp B., Tronik-Le Roux D., Carosella E.D. Role of the HLA-G Immune Checkpoint Molecule in Pregnancy. *Hum Immunol*. 2021;S0198-8859(21)00010-0. doi: 10.1016/j.humimm.2021.01.003.
11. Tong M., Abrahams V.M. Neutrophils in Preterm Birth: Friend or Foe? *Placenta*. 2020;102:17–20. doi: 10.1016/j.placenta.2019.12.010.
12. Kiselev O.I., Pokrovsky V.I. *Influenza during Pregnancy: A Combination of Functional and Infectious Immunosuppression*. St Petersburg: NII grippa; 2012. 146 p. (In Russ.).
13. Chen H.X., Chen B.G., Shi W.W., Zhen R., Xu D.P., Lin A., Yan W.H. Induction of Cell Surface Human Leukocyte Antigen-G Expression in Pandemic H1N1 2009 and Seasonal H1N1 Influenza Virus-Infected Patients. *Hum Immunol*. 2011;72(2):159–165. doi: 10.1016/j.humimm.2010.11.009.
14. Fenizia C., Biasin M., Cetin I., Vergani P., Mileto D., Spinillo A. et al. Analysis of SARS-CoV-2 Vertical Transmission during Pregnancy. *Nat Commun*. 2020;11(1):5128. doi: 10.1038/s41467-020-18933-4.
15. Karimi-Zarchi M., Neamatzadeh H., Dastgheib S.A., Abbasi H., Mirjalili S.R., Behforouz A. et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;39(3):246–250. doi: 10.1080/15513815.2020.1747120.
16. Moreno S.C., To J., Chun H., Ngai I.M. Vertical Transmission of COVID-19 to the Neonate. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2020;2020:8460672. doi: 10.1155/2020/8460672.
17. Romero R., Espinoza J., Goncalves L.F., Kusanovic J.P., Friel L., Hassan S. The role of Inflammation and Infection in Preterm Birth. *Semin Reprod Med*. 2007;25(1):21–39. doi: 10.1055/s-2006-956773.
18. Hibma M.H. The Immune Response to Papillomavirus during Infection Persistence and Regression. *Open Virol J*. 2012;6:241–248. doi: 10.2174/1874357901206010241.
19. Renoux V.M., Bisig B., Langers I., Dortu E., Clémenceau B., Thiry M. et al. Human Papillomavirus Entry into NK Cells Requires CD16 Expression and Triggers Cytotoxic Activity and Cytokine Secretion. *Eur J Immunol*. 2011;41(11):3240–3252. doi: 10.1002/eji.201141693.
20. Garcia-Iglesias T., Del Toro-Arreola A., Albarran-Somoza B., Del Toro-Arreola S., Sanchez-Hernandez P.E., Ramirez-Dueñas M.G. et al. Low NKP30, NKP46 and NKG2D Expression and Reduced Cytotoxic Activity on NK Cells in Cervical Cancer and Precursor Lesions. *BMC Cancer*. 2009;9:186. doi: 10.1186/1471-2407-9-186.
21. Amiot L., Vu N., Samson M. Immunomodulatory Properties of HLA-G in Infectious Diseases. *J Immunol Res*. 2014;2014:298569. doi: 10.1155/2014/298569.
22. Kirwan S., Merriam D., Barsby N., McKinnon A., Bu.rshdyn D.N. Vaccinia Virus Modulation of Natural Killer Cell Function by Direct Infection. *Virology*. 2006;347(1):75–87. doi: 10.1016/j.virol.2005.11.037.
23. Bayer A., Delorme-Axford E., Sleigher C., Frey T.K., Trobaugh D.W., Klimstra W.B. et al. Human Trophoblasts Confer Resistance to Viruses Implicated in Perinatal Infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(1):71.e1–71.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.060.
24. Ouyang Y., Mouillet J.F., Coyne C.B., Sadovsky Y. Review: Placenta-Specific MicroRNAs in Exosomes – Good Things Come in Nano-Packages. *Placenta*. 2014;35 Suppl:S69–S73. doi: 10.1016/j.placenta.2013.11.002.
25. Cristiani C.M., Palella E., Sottile R., Tallero R., Garofalo C., Carbone E. Human NK Cell Subsets in Pregnancy and Disease: Toward a New Biological Complexity. *Front Immunol*. 2016;7:656. doi: 10.3389/fimmu.2016.00656.
26. Lenz P., Day P.M., Pang Y.Y., Frye S.A., Jensen P.N., Lowy D.R., Schiller J.T. Papillomavirus-Like Particles Induce Acute Activation of Dendritic Cells. *J Immunol*. 2001;166(9):5346–5355. doi: 10.4049/jimmunol.166.9.5346.
27. Muscianisi F., De Toni L., Giorato G., Carosso A., Foresta C., Garolla A. Is HPV the Novel Target in Male Idiopathic Infertility? A Systematic Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:643539. doi: 10.3389/fendo.2021.643539.
28. Kim Y.H., Park J.S., Norwitz E.R., Park J.W., Kim S.M., Lee S.M. et al. Genotypic Prevalence of Human Papillomavirus Infection during Normal Pregnancy: A Cross-Sectional Study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(1):200–207. doi: 10.1111/jog.12155.
29. Hong Y., Li S.Q., Hu Y.L., Wang Z.Q. Survey of Human Papillomavirus Types and Their Vertical Transmission in Pregnant Women. *BMC Infect Dis*. 2013;13:109. doi: 10.1186/1471-2334-13-109.



30. Koskima H.M., Waterboer T., Pawlita M., Grénman S., Syrjänen K., Syrjänen S. Human Papillomavirus Genotypes Present in the Oral Mucosa of Newborns and Their Concordance with Maternal Cervical Human Papillomavirus Genotypes. *J Pediatr.* 2012;160(5):837–843. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.10.027.
31. Smith E.M., Parker M.A., Rubenstein L.M., Haugen T.H., Hamsikova E., Turek L.P. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2010;2010:326369. doi: 10.1155/2010/326369.
32. Smith E.M., Ritchie J.M., Yankowitz J., Wang D., Turek L.P., Haugen T.H. HPV Prevalence and Concordance in the Cervix and Oral Cavity of Pregnant Women. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2004;12(2):45–56. doi: 10.1080/10647440400009896.
33. Pereira S.M., Etlinger D., Aguiar L.S., Peres S.V., Longatto Filho A. Simultaneous Chlamydia Trachomatis and HPV Infection in Pregnant Women. *Diagn Cytopathol.* 2010;38(6):397–401. doi: 10.1002/dc.21219.
34. Castellsagué X., Drudis T., Cañadas M.P., Goncé A., Ros R., Pérez J.M. et al. Human Papillomavirus (HPV) Infection in Pregnant Women and Mother-to-Child Transmission of Genital HPV Genotypes: a Prospective Study in Spain. *BMC Infect Dis.* 2009;9:74. doi: 10.1186/1471-2334-9-74.
35. Takakuwa K., Mitsui T., Iwashita M., Kobayashi I., Suzuki A., Oda T. Studies on the Prevalence of Human Papillomavirus in Pregnant Women in Japan. *J Perinat Med.* 2006;34(1):77–79. doi: 10.1515/JPM.2006.010.
36. Tenti P., Zappatore R., Migliora P., Spinillo A., Belloni C., Carnevali L. Perinatal Transmission of Human Papillomavirus from Gravidas with Latent Infections. *Obstet Gynecol.* 1999;93(4):475–479. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00459-1.
37. Ambühl L.M., Baandrup U., Dybæk K., Blaakær J., Uldbjerg N., Sørensen S. Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2016;2016:3086036. doi: 10.1155/2016/3086036.
38. Souho T., Bentlemlih M., Bennani B. Human Papillomavirus Infection and Fertility Alteration: A Systematic Review. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126936. doi: 10.1371/journal.pone.0126936.
39. Conde-Ferráez L., Chan May Ade A., Carrillo-Martínez J.R., Ayora-Talavera G., González-Losa Mdel R. Human Papillomavirus Infection and Spontaneous Abortion: A Case-Control Study Performed in Mexico. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(2):468–473. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.07.002.
40. Srinivas S.K., Ma Y., Sammel M.D., Chou D., McGrath C., Parry S., Elovitz M.A. Placental Inflammation and Viral Infection Are Implicated in Second Trimester Pregnancy Loss. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(3):797–802. doi: 10.1016/j.ajog.2006.05.049.
41. Hermonat P.L., Han L., Wendel P.J., Quirk J.G., Stern S., Lowery C.L., Rehtin T.M. Human Papillomavirus Is More Prevalent in First Trimester Spontaneously Aborted Products of Conception Compared to Elective Specimens. *Virus Genes.* 1997;14(1):13–17. doi: 10.1023/a:1007975005433.
42. Cho G., Min K.J., Hong H.R., Kim S., Hong J.H., Lee J.K. et al. High-Risk Human Papillomavirus Infection Is Associated with Premature Rupture of Membranes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:173. doi: 10.1186/1471-2393-13-173.
43. Gomez L.M., Ma Y., Ho C., McGrath C.M., Nelson D.B., Parry S. Placental Infection with Human Papillomavirus Is Associated with Spontaneous Preterm Delivery. *Hum Reprod.* 2008;23(3):709–715. doi: 10.1093/humrep/dem404.
44. Zuo Z., Goel S., Carter J.E. Association of Cervical Cytology and HPV DNA Status during Pregnancy with Placental Abnormalities and Preterm Birth. *Am J Clin Pathol.* 2011;136(2):260–265. doi: 10.1309/AJCP93JMIUEKRPIW.
45. Tatarchuk T.F., Herman D.G. Endometrial Polyps and Micropolyps. Microbial Landscape of the Uterine Cavity and Its Role in Their Formation. *Reprod Endocrinol.* 2016;3(2):14–21. doi: 10.18370/2309-4117.2016.32.14-21.
46. Pokul L.V., Orazov M.R., Lebedeva M.G., Chugunova N.A., Kovaleva M.N., Akhmatova A.N. Endometrial Polyps Associated with Human Papillomavirus: A Rationale for Pathogenetic Therapy Clinical Inflammatory Diseases of the Pelvic Organs: Chronic Endometritis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2019;18(6):7–15. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2019/tom-18-nomer-6/37081>.
47. Espinós J.J., Fabregues F., Fontes J., García-Velasco J.A., Llácer J., Requena A. et al. Impact of Chronic Endometritis in Infertility: A SWOT Analysis. *Reprod Biomed Online.* 2021;S1472-6483(21)00059-6. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.02.003.
48. Tapilskaya N.I., Budilovskaya O.V., Krysanova A.A., Tolibova G.Kh., Kopylova A.A. Endometrial Microbiota of Women with Chronic Endometritis and Idiopathic Infertility. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2020;4(4):72–81. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.4.72-81.
49. Jones C.E., Dyken P.R., Huttenlocher P.R., Jabbour J.T., Maxwell K.W. Inosiplex Therapy in Subacute Sclerosing Panencephalitis. A Multicentre, Non-Randomised Study in 98 Patients. *Lancet.* 1982;1(8280):1034–1037. doi: 10.1016/s0140-6736(82)92097-9.
50. Abakarova P.R., Prilepskaya V.N. HPV-Associated Diseases of the Cervix. Complex Therapy Options. *Ginekologiya = Gynecology.* 2017;19(5):4–9. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/30007>.
51. Lasek W., Janyst M., Wolny R., Zapala Ł., Bocian K., Dreła N. Immunomodulatory Effects of Inosine Pranobex on Cytokine Production by Human Lymphocytes. *Acta Pharm.* 2015;65(2):171–180. doi: 10.1515/acph-2015-0015.
52. Sliva J., Pantzartzi C.N., Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases. *Adv Ther.* 2019;36(8):1878–1905. doi: 10.1007/s12325-019-00995-6.
53. McCarthy M.T., Lin D., Soga T., Adam J., O'Callaghan C.A. Inosine Pranobex Enhances Human NK Cell Cytotoxicity by Inducing Metabolic Activation and NKG2D Ligand Expression. *Eur J Immunol.* 2020;50(1):130–137. doi: 10.1002/eji.201847948.
54. Eliseeva M.Yu., Mynbaev O.A. The Role of Adjuvant Immunotherapy in the Solution of Problems of HPV-Associated Mucosal and Skin Lesions. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2011;4(4):104–111. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Rol-vspomogatelnio-immunoterapii-v-reshenii-problem-VPCh-associirovannyh-patologicheskikh-porajenii-slizistykh-obolochek-i-koji.html>.
55. Eliseeva M.Yu., Manukhin I.B., Mynbaev O.A., Zvereva N.S., Mishutina A.A., Tsarev V.N. Antiviral Effect of Inosine Pranobex in HPV-Associated Diseases. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2012;2(2):107–114. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Protivovirusnyi-effekt-inozina-pranobeksa-pri-VPCh-associirovannyh-zabolevaniyah.html>.

### Вклад авторов

Концепция статьи – Тапильская Н. И., Глушаков Р.И.  
 Написание текста – Тапильская Н. И., Обьедкова К.В., Крихели И.О.  
 Обзор литературы – Цечоева Л.Ш., Обьедкова К.В.  
 Перевод на английский язык – Крихели И.О., Цечоева Л.Ш.  
 Обзор литературы – Цечоева Л.Ш., Обьедкова К.В.  
 Редактура/Редактирование – Тапильская Н. И., Глушаков Р.И.

### Contribution of authors

Concept of the article – Natalia I. Tapilskaya, Ruslan I. Glushakov  
 Text development – Natalia I. Tapilskaya, Ksenia V. Ob'edkova, Inna O. Krikheli  
 Literature review – Leila Sh. Tsechoeva., Ksenia V. Ob'edkova  
 Translation into English – Inna O. Krikheli, Leila Sh. Tsechoeva  
 Editing – Natalia I. Tapilskaya, Ruslan I. Glushakov

**Информация об авторах:**

**Тапильская Наталья Игоревна**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; профессор кафедры акушерства и гинекологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; tapnatalia@yandex.ru

**Объедкова Ксения Владимировна**, к.м.н., научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; iagmail@ott.ru

**Крихели Инна Отаровна**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; iagmail@ott.ru

**Цечоева Лейла Шахмурзаевна**, к.м.н., заведующая гинекологическим отделением, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе; 192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, литер А; doctor-leila@yandex.ru

**Глушаков Руслан Иванович**, к.м.н., начальник отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; glushakovruslan@gmail.com

**Information about the authors:**

**Natalia I. Tapil'skaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading research scientist. The Department of assisted reproductive technologies, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia; Professor of the Department of obstetrics and gynecology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; tapnatalia@yandex.ru

**Ksenia V. Ob'edkova**, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Assisted Reproductive Technologies, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia; iagmail@ott.ru

**Inna O. Krikheli**, Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the department of assisted reproductive technologies, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia; iagmail@ott.ru

**Leila Sh. Tsechoeva**, Cand. Sci. (Med.), Head of Division of Gynecology, St Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhanelidze; letter A, 3, Budapeshtskaya St., St Petersburg, 192242, Russia; doctor-leila@yandex.ru

**Ruslan I. Glushakov**, Cand. Sci. (Med.), Head of the department (medical and biological research) of the research center, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; assistant professor of the pharmacology with the course of clinical pharmacology and pharmacoeconomics, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; glushakovruslan@gmail.com