



## Роль герпесвирусов в развитии заболеваний уrogenитального тракта и бесплодия у женщин

Куц А.А., Кистенёва Л.Б., Климова Р.Р., Чешик С.Г.

Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия

В обзоре представлены данные о распространении всех известных герпесвирусов человека (ГВ) в уrogenитальном тракте женщин. Согласно ВОЗ почти у 500 млн людей во всём мире выявлена генитальная инфекция, вызванная ГВ. Эти возбудители обнаруживаются при различных воспалительных заболеваниях в нижних и верхних отделах женского генитального тракта: при вагините, цервиците; у имеющих внематочную беременность – в фаллопиевых трубах; у страдающих бесплодием – в цервикальном канале, эндометрии, яичниках. Вирус простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) впервые обнаружен в ооцитах женщин с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). ГВ-инфекции (ГВИ) негативно влияют на все стадии репродуктивного процесса от зачатия до рождения ребёнка. Доказано, что ВПГ и цитомегаловирус (ЦМВ), а также вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) в период беременности значительно увеличивают риск спонтанных аборт, преждевременных родов и мертворождений. Внутриутробная ГВИ – одна из ведущих причин врождённых пороков развития.

В работе рассмотрены особенности гуморального и клеточного иммунитета при генитальных инфекциях герпесвирусной этиологии. Интравагинальное заражение ВПГ-2 вызывает изменение клеточного состава слизистой оболочки влагалища; наряду с клетками, мобилизуемыми из крови, защитную роль играют резидентные Т-клетки памяти ( $T_{RM}$ ), натуральные киллеры (NK-клетки), а также регуляторные Т-клетки (Treg), функция которых – поддержание баланса активности лимфоцитов.

Продолжающееся распространение ГВИ в значительной степени объясняется переходом первичной инфекции в латентную форму с последующей возможностью реактивации, так как латентный возбудитель недоступен для иммунного распознавания и действия лечебных препаратов. В последние годы разработана новая биотехнологическая система редактирования генома CRISPR/Cas9, которая в принципе способна распознавать не только активные, но и латентные вирусы и действовать на них. Первые обнадеживающие результаты открывают возможность разработки в будущем эффективных технологий элиминации ГВ и эрадикации вызываемых ими инфекций.

**Ключевые слова:** герпесвирусы человека; частота встречаемости; заболевания уrogenитального тракта; бессимптомная герпесвирусная инфекция; невынашивание беременности; женское бесплодие; иммунный ответ при генитальных инфекциях.

**Для цитирования:** Куц А.А., Кистенёва Л.Б., Климова Р.Р., Чешик С.Г. Роль герпесвирусов в развитии заболеваний уrogenитального тракта и бесплодия у женщин. *Вопросы вирусологии.* 2020; 65(6): 317-325. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-2>

**Для корреспонденции:** Куц Алла Александровна, д-р биол. наук, профессор, руководитель лаборатории, Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия. E-mail: vitalku@mail.ru

**Участие авторов:** все авторы в равной мере участвовали в выработке концепции обзорной статьи и её написании.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.09.2020  
Принята в печать 12.11.2020

## The role of herpesviruses in development of diseases of the urogenital tract and infertility in women

Alla A. Kushch, Lidiya B. Kisteneva, Regina R. Klimova, Svyatoslav G. Cheshik

Ivanovsky Institute of Virology of FSBI «National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya» of the Ministry of Health of Russia, 123098, Moscow, Russia

This review presents the data on the spreading of all known human herpesviruses (HHVs) in female urogenital tract. According to the WHO almost 500 million people worldwide suffer from genital infection caused by HHVs. HHVs were detected in various inflammatory diseases of female upper and lower genital tract (vaginitis and cervicitis), in extrauterine pregnancy (in fallopian tubes), in infertility (cervical channel, endometrium and ovaries). Herpes simplex virus 1 (HSV-1) was identified for the first time in oocytes after failed *in vitro* fertilization (IVF). HHVs produce negative effect on the entire reproductive process from conception to childbirth. It was established that HSV, cytomegalovirus (CMV) and human herpesvirus 6 (HHV-6) markedly increase the risk of spontaneous

abortion, preterm birth and stillbirth. Intrauterine HHV infection is a major cause of congenital malformations. Data on humoral and cell immunity in genital herpesvirus infections (HHVI) are also reviewed. Intravaginal HSV-2 infection changes cell composition of vaginal mucosa, i.e., together with cells mobilized from the blood, protective role is performed by resident memory T-cells ( $T_{RM}$ ), natural killer cells (NK-cells) and regulatory T-cells (Treg) whose function consists in maintaining the balance of the activities of lymphocytes. Constant HHVI spreading is largely explained by transition of primary infection to potentially reactivating latent form, since latent virus is unavailable to immune recognition and medicines. The genome editing system CRISPR/Cas9 can recognize and modify not only active but also latent viruses. The promising pilot results with the use of this system offer the possibility of developing innovative technologies for HHV elimination and HHVI eradication.

**Key words:** *human herpesvirus; frequency of infection; diseases of the urogenital tract; asymptomatic herpesvirus infection; miscarriage; female infertility; immune response in genital infections.*

**For citation:** Kushch A.A., Kisteneva L.B., Klimova R.R., Cheshik S.G. The role of herpesviruses in development of diseases of the urogenital tract and infertility in women. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2020; 65(6): 317-325 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-656-2>

**For correspondence:** Alla A. Kushch, D.Sci. (Biol.), Prof., Head of the laboratory of the ID.I. Ivanovsky Institute of Virology, FSBI «National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya» of the Ministry of Health of Russia, 123098, Moscow, Russia.  
E-mail: vitalku@mail.ru

**Information about authors:**

Kushch A.A., <http://orcid.org/0000-0002-3396-5533>

Kisteneva L.B., <http://orcid.org/0000-0001-7336-409X>

Klimova R.R., <http://orcid.org/0000-0002-4147-8444>

Cheshik S.G., <https://orcid.org/0000-0001-7639-7268>

**Contribution:** all the authors have equally contributed to the development of the review article concept and to the writing of the article.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 30.09.2020

Accepted 12.11.2020

## Введение

Герпесвирусы (ГВ), широко распространённые в человеческой популяции, могут вызывать у лиц со сниженным иммунитетом тяжёлые заболевания с неблагоприятным исходом. Иммуносупрессивное действие ГВ приводит к снижению сопротивляемости организма биогенным угрозам и увеличивает риски развития тяжёлой соматической патологии. Это приводит к инвалидизации и длительному снижению работоспособности, отражаясь на экономических показателях. Пожизненная персистенция этих возбудителей в организме обусловлена способностью трансформации литической формы инфекции в латентную, недоступную для иммунного распознавания. Происходящая под действием многочисленных внутренних и внешних факторов реактивация особенно опасна для беременных, новорождённых, пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и онкологических больных. Герпесвирусные инфекции (ГВИ) имеют важное значение в перинатальной патологии, приводя к нарушению эмбриогенеза, спонтанным абортам, плацентарной недостаточности, врождённой патологии плода и новорождённого [1, 2]. Распределение женщин репродуктивного возраста по группам в зависимости от активности ГВИ даёт ориентиры в отношении оказания им лечебной помощи: при реактивированной и персистирующей формах инфекции женщины составляют группу риска, им необходима специальная подготовка к очередной беременности. В зависимости от сроков гестации, на которых произошло инфицирование, поражения пло-

да варьируют от blasto- и эмбриопатий, часто сопровождающихся ранним прерыванием беременности, до поздних фетопатий с поражением различных органов и систем новорождённого [3].

В последнее время возрастает число данных о том, что вирусные инфекции органов мочеполовой системы занимают значительное место в структуре причин бесплодия, наблюдаемого у 15% пар репродуктивного возраста, и приблизительно в 50% случаев этиология его остаётся неизвестной. Идиопатическое бесплодие представляет серьёзную проблему, так как эмпирическое лечение в подобных случаях не приводит к успеху. Известно, что в органах репродуктивного тракта были обнаружены все известные ГВ человека [4]. Инфицирование ими половых клеток способствует вертикальной передаче вируса, может стать причиной самопроизвольного аборта или внутриутробной инфекции плода. Кроме того, присутствие этих патогенов в репродуктивном тракте повышает риск заражения другими инфекционными агентами, в том числе ВИЧ. Особую актуальность проблема вирусного инфицирования половых клеток приобрела в связи с развитием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), эффективность которых пока недостаточно высока.

В то же время профилактические вакцины против ГВИ, за исключением ветряной оспы, отсутствуют; терапевтические препараты имеют ряд недостатков, снижающих или нивелирующих их действие. До настоящего времени не решена проблема элиминации латентных вирусов. Приоритетным направлением со-

временной науки является переход к персонализированной медицине с оценкой индивидуального состава виroma макроорганизма и дифференцированным подходом к противовирусной терапии, в том числе таргетными препаратами.

ГВ человека обнаружены в разных органах репродуктивной системы и вызывают заболевания различной степени тяжести. Согласно данным ВОЗ почти у 500 млн людей во всём мире выявлена генитальная инфекция, вызванная ГВ [5]. Так, генитальный герпес (ГГ) в настоящее время является самой распространённой инфекцией, передаваемой половым путём (ИППП).

В различных отделах урогенитального тракта мужчин и женщин обнаружены вирусы, относящиеся к разным таксономическим группам: вирусы гепатита В и С, ВИЧ, аденовирусы, вирус папилломы человека, в том числе высокого канцерогенного риска; энтеровирусы, арбовирусы семейства *Togaviridae* (в том числе вирус краснухи) и семейства *Flaviviridae* (в том числе вирус Зика), 9 типов герпесвирусов человека.

Одни из самых крупных поражающих человека вирусов, ГВ содержат ДНК-геном и потенциально способны кодировать более 20 белков, препятствующих их распознаванию и уничтожению иммунной системой. Продукция патогенного вируса при литической инфекции сопровождается разрушением заражённой клетки. При трансформации в неактивное (латентное) состояние эти возбудители пожизненно присутствуют в клетках организма. Под влиянием многочисленных факторов внешней и внутренней среды они могут реактивироваться, вызывая клинически выраженные заболевания, нередко – с тяжёлыми последствиями и летальным исходом.

Большое количество генов определяет способность ГВ хорошо адаптироваться к хозяину. При инфицировании иммунокомпетентных лиц фатальная инфекция встречается редко. С точки зрения выживания вируса она контрпродуктивна, так как не способствует его передаче и распространению в популяции. Вирусные гены должны обеспечивать оптимальный баланс между репликацией вируса и избеганием защитных реакций хозяина с тем, чтобы вирус мог персистировать в организме и сохраняться в популяции. Фатальный исход может наблюдаться при нарушении указанного баланса из-за изменения состояния макроорганизма, снижения иммунитета или при заражении гетерологичного хозяина, например при инфицировании человека герпесвирусом В обезьяны (MCHV-1) [6].

### **Вирусы простого герпеса в репродуктивном тракте**

Распространённость генитальной инфекции, вызванной вирусами простого герпеса 1 (ВПГ-1) или 2 типа (ВПГ-2), увеличивается, и каждый год регистрируют около 21 млн новых случаев [5]. ВПГ-1 и ВПГ-2 обнаружены в разных органах репродуктивной системы и выступают этиологическим фактором заболеваний различной степени тяжести. При внутриутробной передаче ВПГ-1/2 вызывают пороки развития, се-

рьёзные патологии новорождённых, являются одной из ведущих причин слепоты и глухоты, неврологических расстройств и инвалидности. Инфекция ВПГ-2 в 3–6 раз увеличивает риск заражения ВИЧ; реактивация вируса приводит к рекуррентной форме болезни. Кроме того, ВПГ-ассоциированная инфекция является важным фактором риска бактериального вагиноза (БВ) и может сочетаться с бактериально-обусловленными процессами.

### **Генитальный герпес у женщин**

В большинстве случаев причиной заболевания является ВПГ-2. Первичное вагинальное заражение, как правило, происходит без клинических проявлений, однако выделение вируса может происходить и при бессимптомных формах. По данным Tronstein E. с соавт. бессимптомное выделение ВПГ-2 происходит довольно часто – в среднем каждые 10 дней, при этом многие годы оно может не диагностироваться [7]. Бессимптомная персистирующая генитальная инфекция служит основной причиной высокого уровня распространения ВПГ-2. Так, в России за последние 5 лет заболеваемость ГГ выросла в 1,4 раза [8]. Значимой проблемой являются тяжёлые его формы, язвенная болезнь половых органов, частые рецидивы, внутриутробная передача ВПГ и выраженные последствия инфицирования у новорождённых.

В последние 10–15 лет представление о том, что ГГ вызывается только ВПГ-2, пересматривается. Во многих западных странах ВПГ-1 превалирует над ВПГ-2 как причина первичного ГГ. Так, в США вызванная ВПГ-1 генитальная инфекция широко распространена: в 2018 г. 55% обследованных лиц имели АТ к вирусу 1 типа, 20% – 2 типа. В большинстве случаев (>85%) ВПГ-1 передавался орально-генитальным путём, причем 25% инфицированных этим вирусом были симптомными ГГ [9]. Учёными из Австралии описано значительное увеличение количества первых эпизодов аногенитального герпеса, вызванных ВПГ-1 с 2004 г. по 2017 г.: у женщин с 45 до 61%, у мужчин-гетеросексуалов с 38 до 42%; у мужчин, практикующих однополый секс, ВПГ-1 вызывал 2/3 всех случаев аногенитального герпеса [10]. Однако в некоторых регионах мира (Латинская Америка, Карибский бассейн) ГГ значительно реже вызывается ВПГ-1 по сравнению с ВПГ-2 [11].

### **Вирус Эпштейна–Барр в генитальном тракте женщин**

Известно, что вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) инфицирует В-лимфоциты и эпителиальные клетки ротовой области, вызывает инфекционный мононуклеоз (ИМ), лимфомы, рак носоглотки. Многочисленные исследования в разных странах показали, что ВЭБ встречается также в генитальном тракте у женщин без опухолевых маркёров. Частота бессимптомного выделения ДНК возбудителя из цервикального канала по данным разных исследователей варьирует от 7 до 18% [12, 13]. Al-Rawahi G.N. с соавт. описано одно из тяжёлых проявлений острого воспаления,

вызванного этим патогеном, – изъязвление гениталий [14]. По наблюдению Thomas R. с соавт., возможна передача ВЭБ при сексуальном контакте, происходящая чаще оральным путём [13].

### **Цитомегаловирус в репродуктивном тракте женщин**

ЦМВ выявляется при различных воспалительных заболеваниях в нижних и верхних отделах генитального тракта женщин: при вагините, цервиците; у имеющих внематочную беременность – в фаллопиевых трубах; у страдающих бесплодием – в цервикальном канале, эндометрии, яичниках [15]. Внутриутробная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – одна из ведущих причин врождённых пороков развития. В III триместре возбудитель реплицируется в децидуальных и эпителиальных клетках в эндометрии и может передаваться в плаценту. В 86% образцов плаценты от женщин, родивших детей с внутриутробной ЦМВИ, были обнаружены инфицированные клетки [16]. Последствия передачи вируса плоду зависят от его вирулентности, концентрации, способа трансмиссии, генетических факторов, срока гестации, иммунологического статуса матери и плода. У беременных с ВИЧ-1 при обнаружении ЦМВ в цервикальных секретах и крови высок риск появления последнего в грудном молоке. Передача ЦМВ ребёнку с молоком матери доказана и для женщин, не заражённых ВИЧ [17].

### **Вирус герпеса человека 6 типа в генитальном тракте женщин**

Специфические антитела (АТ) класса IgG к вирусу герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) были обнаружены у 100% обследованных женщин, в то время как выделение вируса в генитальном тракте было низким – около 4–10% [18]. В то же время Ohashi M. и соавт. во время беременности наблюдали увеличение частоты определения ДНК ВГЧ-6 к III триместру и предположили, что вирус может передаваться новорождённому [19]. Coulam С.В. с соавт. обнаружили матричную РНК (мРНК) этого агента в биоптатах эндометрия у 37% пациенток с рекуррентными неудачами имплантации после ЭКО и заключили, что ВГЧ-6-инфекция – один из важных факторов, негативно влияющих на имплантацию [20] и служащих одной из причин бесплодия. Подтверждение можно найти в работе, в которой выявлена ДНК ВГЧ-6 в 43% биоптатов эндометрия у имеющих необъяснимое первичное бесплодие, но не у фертильных женщин [4]. Потерю плода у беременных с ВГЧ-6 в генитальном тракте наблюдали и другие авторы, причём в 2 раза чаще, чем у ВГЧ-6-отрицательных [21].

Изучение наличия ВГЧ-6А/В в моноцитах периферической крови здоровых людей и пациентов с лимфолифферативными заболеваниями показало присутствие вирусной ДНК в клетках [22]. Доказано, что при высокой концентрации ВГЧ-6 ДНК может встраиваться в хромосомы человека и передаваться по наследству; в таких случаях вирус выявляется во всех клетках организма. Данный феномен обозначен

как хромосомная интеграция ВГЧ-6А/В (хиВГЧ-6, сиННВ-6) [23].

### **Внутриутробная передача ГВ**

Внутриутробная передача вирусов и заболевание у новорождённого значительно чаще происходят при первичной инфекции во время беременности, чем при заражении переболевших серопозитивных беременных. Ворота проникновения вирусов в ткани плода является плацента. Она служит барьером на пути экзогенного инфицирования эмбриона и плода; при поражении этого органа ГВ развивается вирусный плацентит различной степени тяжести и распространённости – от очагового до диффузного процесса, захватывающего большие участки с образованием состоящих из мононуклеарных клеток инфильтратов. Клеточные элементы (фибробласты, макрофаги, эпителиальные клетки) также могут быть инфицированы и поэтому играют важную роль в трансплацентарной передаче ЦМВ [24]. Иммунная система плаценты должна функционировать на грани толерантности по отношению к полуаллогенному плоду и сохранять активность для защиты его от патогенов; вирусы сдвигают этот баланс. Репликация и размножение ЦМВ в плаценте доказаны экспериментально [2]. Патологические изменения её при ЦМВИ приводят к развитию хронической плацентарной недостаточности, способствующей невынашиванию беременности (НБ), внутриутробной гипотрофии, задержке развития плода, рождению детей в тяжёлом состоянии и снижению показателей по шкале Апгар [25]. При ЦМВ-инфекции в плаценте активируются клетки врождённого иммунитета, значительно изменяются уровни цитокинов и хемокинов [26]. Белки ЦМВ или ВПГ обнаруживаются в образцах плаценты женщин со спонтанными абортми [27].

### **Невынашивание беременности**

Одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства является НБ, которое встречается практически у каждой пятой женщины [28]. Материнская инфекция ВПГ и ЦМВ во время беременности увеличивает риск спонтанного аборта, преждевременных родов и мертворождения; частота спонтанных абортов достигает 15%, а преждевременных родов – 7% [29]. Среди причин, с которыми ассоциируют невынашивание, важное значение придаётся инфекционным факторам. Так, Naahr Т. с соавт. связывают спонтанные аборты и НБ с БВ [30]. Данные о влиянии ГВИ на неблагоприятные исходы беременности противоречивы. Одни исследователи не нашли связи между бессимптомной ЦМВИ у женщин и самопроизвольными абортми. В то же время другие авторы обнаружили, что виремия ВГЧ-6 на ранних сроках гестации создаёт высокий риск потери плода и преждевременных родов [31]. Сидельниковой В.М. с соавт. показано, что при спонтанных абортми на ранних сроках, включая неразвивающуюся беременность, реактивированная форма ЦМВИ выявлялась

достоверно чаще, чем при привычном НБ ( $p < 0,05$ ). Это подтверждает значимость именно данной формы инфекции для возникновения спонтанных аборт в ранние сроки. В то же время привычное невынашивание ассоциировано с персистирующей инфекцией, проявляющейся субклиническим хроническим эндометритом [32].

К аналогичному выводу пришли исследователи на основе метаанализа 25 опубликованных работ [33]. Они доказали, что ВПГ- и ЦМВ-инфекции на фоне беременности значительно увеличивают риск спонтанных аборт, преждевременных родов и мертворождений. Wylie К.М. (2018) продемонстрировано, что в вагинальных мазках 60 беременных были обнаружены бактерии, а также ДНК-геномные вирусы, относящиеся к 5 семействам, включая вирусы папилломы человека и 6 типов герпесвирусов. Важно, что вагинальный вирус у 24 пациенток с преждевременными родами был представлен большим разнообразием вирусов, чем у 36 женщин, родивших в срок. Авторы делают вывод, что вирусы либо самостоятельно, либо в сообществе с бактериями могут служить причиной преждевременных родов [34].

Для объяснения механизма действия бактерий и вирусов в генитальном тракте беременных предложена гипотеза «двойного удара», согласно которой бессимптомная вирусная инфекция матери может создавать условия для проникновения бактерий в плаценту и/или усиливать её реакцию на бактерии, что и приводит к преждевременным родам [35].

В ходе анализа акушерско-гинекологического анамнеза у женщин с различными формами ЦМВИ установлено, что в случае латентной формы самопроизвольным выкидышем закончилась каждая 5-я предыдущая беременность, при персистирующей и реактивированной формах – каждая 2-3-я ( $p < 0,01$ ) и 3-4-я беременности ( $p < 0,05$ ) соответственно. Эти формы инфекции характеризовались более высоким процентом самопроизвольных аборт в анамнезе (16,9 и 14,1% соответственно), чем латентная (8,7%). Неразвивающаяся беременность также чаще наблюдалась при персистирующей и реактивированной ЦМВИ (7,6 и 7,0% соответственно), чем на фоне латентной формы инфекции (3,9%). Доля преждевременных родов при ней составила 6,3%, в группе пациенток с персистирующей формой – 19,4%, с реактивированной – в 16,6% случаев. Дисфункция яичников выявлена у 10% женщин с персистирующей формой ЦМВИ, у 5,1% – с реактивацией возбудителя, у 3,6% – с латентной формой. Особенностью анамнеза пациенток с персистирующей и реактивированной формами был высокий процент гинекологических заболеваний (эрозия шейки матки, сальпингофорит, кольпит, миома матки): 23 и 17,9% соответственно, что выше, чем для латентной формы инфекции – 8,5% ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно). Среди урогенитальных ИППП чаще регистрировались уреаплазмоз (4,5%), гарднереллёз и хламидиоз – суммарно в 2,1% случаев [31].

### Женское бесплодие

По данным ВОЗ частота первичного или вторичного бесплодия среди женщин 20–44 лет в 190 странах составила в среднем 12,4% (в РФ >15,5%) за 20 лет (1990–2010 гг.). Количество бесплодных пар в мире возросло с 42 до 48,5 млн [36]. Среди многочисленных причин рассматриваемой патологии инфекционно-воспалительные заболевания занимают одно из первых мест. Возбудители инфекций могут негативно влиять на все стадии репродуктивного процесса от зачатия до рождения ребёнка. Обнаружение ГВ во всех отделах генитального тракта у женщин с бесплодием позволяет предположить их участие в развитии инфертильности.

Значительная часть женщин с бесплодием (около 35%) имеют его трубно-перитонеальную форму (ТПБ). В РФ среди 420 пациенток с ТПБ диагностировали хронические заболевания различных отделов генитального тракта (цервицит, эндометрит, сальпингофорит) и высокий уровень концентрации возбудителей ИППП (40%). Анализ ДНК данных патогенов в цервикальных мазках, биопсийном материале эндометрия и яичников у этих женщин выявил хламидии, уреаплазмы, ВПГ-1/2 и ЦМВ в 80, 38,6, 34,3 и 38,5% случаях соответственно. Изучение состава микрофлоры нижнего и верхнего отделов репродуктивной системы при ТПБ показало, что воспалительные заболевания герпесвирусной этиологии могут быть одной из причин женского бесплодия [37]. В многочисленных работах оценено влияние БВ на успех искусственных репродуктивных технологий (ЭКО) и определено, что он ассоциируется с высоким риском бесплодия и ранних спонтанных аборт [38].

Метаанализ вирусных ДНК показал, что одни бактерии не полностью представляют вагинальное сообщество микроорганизмов [39]. Во влагалище у бессимптомных женщин, направленных на ЭКО, обнаружили целый набор вирусов папилломы человека (ВПЧ), а также герпесвирусов: ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6, ВГЧ-7 [38]. Представляется важным, что при сравнении исходов ЭКО у 2 групп женщин, предварительно профилактически лечившихся азитромицином и не лечившихся им, установлено, что после назначения препарата увеличивается количество вирусов во влагалище и снижается частота наступления клинической беременности [39].

Абдулмеджидова А.Г. с соавт. впервые продемонстрировали возможность инфицирования ооцитов ВПГ. Результаты были получены при выявлении белков вируса в зрелых половых клетках женщин в ходе процедуры интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ; ICSI, IntraCyttoplasmic Sperm Injection) [40]. Возбудитель был обнаружен также в фолликулярной жидкости (ФЖ): у 33 (8%) из 404 пациенток, находившихся на лечении бесплодия методом ЭКО, определили ДНК ВПГ. Частота имплантации у инфицированных пациенток составила 6,6%, тогда как при отсутствии ВПГ в ФЖ имплантировались 16% эмбрионов ( $p = 0,02$ ). Выраженное снижение показателя успешной имплантации ассоциировалось

с уменьшением частоты наступления беременности (ЧНБ): у носительниц ВПГ в ФЖ она составила 18%, что существенно отличалось от значения у неинфицированных женщин (31%). Представляет большой интерес тот факт, что инфицированные ооциты не удалось оплодотворить методом ИКСИ.

### **Реактивация ЦМВ и воспалительные заболевания генитального тракта женщин**

ЦМВ может передаваться от инфицированных лиц через биологические жидкости, такие как слюна, кровь, сперма, вагинальный и цервикальный секреты. Реактивации и выделению вируса способствуют изменения внешней и внутренней среды организма под действием различных физических, химических и биологических факторов. Narwani S.C. с соавт. показано, что реактивация вируса происходит и при нарушении нормальной флоры в генитальном тракте, например в случае БВ или ИППП [41]. Об этом же свидетельствуют данные о более частом определении ЦМВ в вагинальных смывах у имеющих БВ, чем у женщин с нормальной генитальной флорой [42]. Реактивация ЦМВ при воспалительных заболеваниях может происходить через взаимодействие Toll-like рецепторов (TLR) на генитальных клетках с TLR-лигандами, экспрессируемыми патогенами [43].

### **Клеточный и гуморальный иммунный ответ при генитальных инфекциях**

Уже в первые часы или дни при генитальных инфекциях в слизистых оболочках мобилизуются иммунные клетки из периферической крови. Важную роль играют дендритные клетки (ДК), которые инфильтрируют слизистые оболочки и представляют вирусные антигены CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Т-клеткам при первичном и рекуррентном генитальном герпесе. Наряду с клетками, мобилизуемыми из крови, защитную роль играют резидентные Т-клетки памяти (T<sub>RM</sub>), способные быстро реагировать на реактивацию вируса при рекуррентной генитальной ВПГ-2-инфекции [44]. В инфекционном контроле участвуют также натуральные киллеры (НК-клетки) – часть сложной сети врождённых лимфоидных клеток, и регуляторные Т-клетки (Treg), функция которых – поддержание баланса активности лимфоцитов. Известно, что чрезвычайно высокая активность клеток класса Treg может быть скорее вредной, чем полезной. При первичной ВПГ-2-инфекции в вагинальных и цервикальных секретах повышаются уровни АТ класса IgG и слизистых IgA. Индукция нейтрализующих АТ может защищать от вагинального заражения, участвовать в снижении титра вируса на ранних стадиях первичной инфекции, а также предотвращать вертикальную передачу ВПГ и ЦМВ [45]. В последнее время обсуждается роль не-нейтрализующих АТ, способных как усиливать иммунную защиту, так и ослаблять протективные эффекты [46].

Изучение Posavad С.М. с соавт. Т-клеточного ответа на ВПГ-2 в генитальном тракте серопозитивных женщин показало, что около 3% CD3<sup>+</sup> Т-клеток, вы-

деленных из слизистой оболочки шейки матки, были специфичны к ВПГ-2; из них приблизительно 91% составляли CD4<sup>+</sup>, тогда как только 4% были CD8<sup>+</sup> [47]. Это указывает на важную роль резидентных ВПГ-2-специфических CD4<sup>+</sup> Т-клеток, находящихся в шейке матки, в контроле генитальной ВПГ-2-инфекции. Однако эффективность локального ответа зависит также и от активности CD8<sup>+</sup>-клеток, что установлено при изучении этого клеточного пула в местах рекуррентного выделения вируса [48]. Авторы показали, что низкое их количество ассоциируется с частыми и тяжёлыми эпизодами выделения ВПГ-2.

Первичное интравагинальное заражение ВПГ-2 вызывает изменение состава клеток слизистой оболочки влагалища. Уже на 2-й день в мазках наряду с эпителиальными клетками наблюдаются иммунные клетки: лимфоциты, гранулоциты, моноциты/макрофаги. На ранних сроках наблюдается активация десятков генов, кодирующих белки врождённого иммунного ответа, в том числе цитокины, хемокины. В иммунном ответе участвуют также В-клетки, которые поступают из циркуляции в слизистую оболочку влагалища и секретируют IgG2b, IgG2c и IgA [49]. Это показывает, что циркулирующие В-клетки памяти при заражении быстро мобилизуются и служат источником слизистых АТ в женском репродуктивном тракте [50].

Интерфероны (ИФН) являются важнейшими медиаторами иммунной системы, участвующими в защите организма от инфекций. Основные эффекты их включают противовирусную, антимикробную, антипролиферативную, иммуномодулирующую и радиопротективную активность. ИФН оказывают модулирующее действие на клетки иммунной системы, опосредуют взаимодействие между Т-лимфоцитами и макрофагами, усиливают экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости и цитотоксическую активность клеток иммунной системы, что позволяет подавлять развитие инфекции на ранних этапах. ИФН I типа в ответ на ВПГ-инфекцию индуцируют экспрессию многочисленных генов (интерферон-стимулируемые гены; *interferon-stimulated genes*, ISG), которые участвуют в подавлении репликации вируса и деградации вирусных мРНК [51].

### **Иммунный ответ при бессимптомной и симптомной ВПГ-инфекции**

Для выяснения различий в иммунном ответе на ВПГ-2 у бессимптомных и имеющих симптомы пациентов в работе Srivastava R. с соавт. оценивали интенсивность и широту Т-клеточного ответа на ряд антигенов (АГ) ВПГ-2 [52]. Результаты показали, что у бессимптомных женщин CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетки реагируют с 8 АГ этого вируса, тогда как у симптомных – только с 1. При этом 3 из 8 иммуногенных белков (UL40, UL49 и Us6) индуцировали значительный уровень нейтрализующих АТ, высокий ответ резидентных Т-клеток памяти и защиту от рекуррентной генитальной ВПГ-2-инфекции. Эти результаты важны при создании новых профилактических вакцин против ВПГ, так как ни один из кандидатных вакцинных пре-

паратов, находящихся на разных стадиях испытаний, в настоящее время не рекомендован FDA.

### Заключение

Одна из важнейших причин продолжающегося распространения ГВИ определяется переходом первичной инфекции в латентную форму с последующей возможностью реактивации. Латентный вирус недоступен для иммунного распознавания, что препятствует мобилизации защитных механизмов макроорганизма. Кроме того, используемые лечебные препараты также не действуют на возбудитель в этом состоянии. В последние годы появилась новая биотехнологическая система редактирования генома CRISPR/Cas9, которая в принципе способна узнавать не только активные, но и латентные вирусы и действовать на них [53]. Опубликованы работы, показавшие принципиальную возможность редактирования генома ГВ [54]. На клеточных моделях *in vitro* показано, что с помощью CRISPR/Cas9 можно на длительное время ингибировать развитие ГВИ [55]. Эти первые обнадеживающие результаты открывают возможность разработки в будущем эффективных технологий элиминации ГВ и эрадикации инфекций, вызываемых ими.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Тютюнник В.Л., Орджоникидзе Н.В., Зыряева Н.А. Перинатальные аспекты цитомегаловирусной инфекции. *Акушерство и гинекология*. 2002; (1): 9–11.
2. Gabrielli L., Losi L., Varani S.L., Lazzarotto T., Eusebi V., Landini M.P. Complete replication of human cytomegalovirus in explants of first trimester human placenta. *J. Med. Virol.* 2001; 64(4): 499–504. <https://doi.org/10.1002/jmv.1077>.
3. Arav-Boger R., Pass R. Viral load in congenital cytomegalovirus infection. *Herpes*. 2007; 14(1): 17–22.
4. Marci R., Gentili V., Bortolotti D., Lo Monte G., Caselli E., Bolzani S., et al. Presence of HHV-6A in Endometrial Epithelial Cells from Women with Primary Unexplained Infertility. *PLoS One*. 2016; 11(7): e0158304. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158304>.
5. Groves M.J. Genital herpes: a review. *Am. Fam. Physician*. 2016; 93(11): 928–34.
6. Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2013.
7. Tronstein E., Johnston C., Huang M.L., Selke S., Magaret A., Warren T., et al. Genital shedding of herpes simplex virus among symptomatic and asymptomatic persons with HSV-2 infection. *JAMA*. 2011; 305(14): 1441–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.420>.
8. Барамзина С.В. Комплексный подход к терапии генитального герпеса. *Поликлиника*. 2017; (1-3): 38–40.
9. Ayoub H.H., Chemaitelly H., Abu-Raddad L. Characterizing the transitioning epidemiology of herpes simplex virus type 1 in the USA: model-based predictions. *BMC Med*. 2019; 17(1): 57. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1285-x>.
10. Durukan D., Fairley C.K., Bradshaw C.S., Read T.H., Druce J., Catton M., et al. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 among women and men diagnosed with first-episode anogenital herpes: a retrospective observational study over 14 years in Melbourne, Australia. *Sex. Transm. Infect.* 2019; 95(4): 307–13. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2018-053830>.
11. Sukik L., Alyafei M., Harfouche M., Abu-Raddad L. Herpes simplex virus type 1 epidemiology in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analyses. *PLoS One*. 2019; 14(4): e0215487. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215487>.
12. Silver M.I., Proma P., Sowjanya P. Shedding of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus from the genital tract of women in a periurban community in Andhra Pradesh, India. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49(7): 2435–9. <https://doi.org/10.1128/JCM.02206-10>.
13. Thomas R., Macsween K.F., McAulay K., Clutterbuck D., Anderson R., Reid S., et al. Evidence of shared Epstein-Barr viral isolates between sexual partners, and low level EBV in genital secretions. *J. Med. Virol.* 2006; 78(9): 1204–9. <https://doi.org/10.1002/jmv.20682>.
14. Al-Rawahi G.N., Dobson S.R., Scheifele D.W., Rassekh S.R., Murphy D.J. Severe genital ulceration in an acute Epstein-Barr virus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30(2): 176–8. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181f41b2e>.
15. Batwa S.A., Ashshi A.M., Kamfar F.F. Prevalence of cytomegalovirus, and its effect on the expression of inducible and endothelial nitric oxide synthases in Fallopian tubes collected from women with and without ectopic pregnancy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2016; 35(1): 103–10. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2514-7>.
16. Uenaka M., Morizane M., Tanimura K., Deguchi M., Deguchi M., Kanzawa M., et al. Histopathological analysis of placentas with congenital cytomegalovirus infection. *Placenta*. 2019; 75: 62–7. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.01.003>.
17. Slyker J., Farquhar C., Atkinson C. Compartmentalized cytomegalovirus replication and transmission in the setting of maternal HIV-1 infection. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58(4): 564–72. <https://doi.org/10.1093/cid/cit727>.
18. Baillargeon J., Piper J., Leach C.T. Epidemiology of human herpesvirus 6 (HHV-6) infection in pregnant and nonpregnant women. *J. Clin. Virol.* 2000; 16(3): 149–57. [https://doi.org/10.1016/s1386-6532\(99\)00086-4](https://doi.org/10.1016/s1386-6532(99)00086-4).
19. Ohashi M., Yoshikawa T., Ihira M. Reactivation of human herpesvirus 6 and 7 in pregnant women. *J. Med. Virol.* 2002; 67(3): 354–8. <https://doi.org/10.1002/jmv.10083>.
20. Coulam C.B., Bilal M., Salazar Garcia M.D. Prevalence of HHV-6 in endometrium from women with recurrent implantation failure. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018; 80(1): e12862. <https://doi.org/10.1111/aji.12862>.
21. Maeda T., Okuno T., Hayashi K., Miyamoto H., Utsunomiya A., Yamada Y., et al. Abortion in human herpesvirus 6 DNA-positive pregnant women. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997; 16(12): 1176–7. <https://doi.org/10.1097/00006454-199712000-00014>.
22. Cone R.W., Huang M.L., Ashley R., Corey L. Human herpesvirus 6 DNA in peripheral blood cells and saliva from immunocompetent individuals. *J. Clin. Microbiol.* 1993; 31(5): 1262–7. <https://doi.org/10.1128/JCM.31.5.1262-1267.1993>.
23. Мелехина Е.В., Черкасова С.В., Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Кулешов К.В., Гонтарь И.А. и др. Наследуемая хромосомная интеграция *Human betaherpesvirus 6B* у недоношенных новорожденных. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Снегиревского*. 2019; 98(2): 28–34. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-28-34>.
24. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. *Перинатальные инфекции. Практическое руководство*. СПб.: Элби-СПб; 2002.
25. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Ганковская О.А. *Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
26. Weisblum Y., Panet A., Zakay-Rones Z., Vitsenshtein A., Haimov-Kochman R., Goldman-Wohlet D. et al. Human cytomegalovirus induces a distinct innate immune response in the maternal-fetal interface. *Virology*. 2015; 485: 289–96. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.06.023>.
27. Oliveira G.M., Pascoal-Xavier M.A., Moreira D.R., Guimarães V.S., Aguiar R.A., Miranda D.M., et al. Detection of cytomegalovirus, herpes virus simplex, and parvovirus b19 in spontaneous abortion placentas. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(5): 768–75. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1391778>.
28. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Entrican G., Howie S.E., Horne A. The role of infection in miscarriage. *Hum. Reprod. Update*. 2016; 22(1): 116–33. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv041>.
29. Володин Н.Н. Перинатология. Исторические вехи, перспективы развития. *Вопросы практической педиатрии*. 2006; 1(3): 5–24.
30. Naahr T., Humaidan P., Elbaek H.O. Vaginal microbiota and in vitro fertilization outcomes: development of a simple diagnostic tool to predict patients at risk of a poor reproductive outcome. *J. Infect. Dis.* 2019; 219(11): 1809–17. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy744>.
31. Чешик С.Г., Кистенева Л.Б. Цитомегаловирусная инфекция и спонтанные аборт у женщин I и II триместров беременности. *Вопросы вирусологии*. 2016; 61(2): 74–8. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-2-74-78>.
32. Сидельникова В.М., Ходжаева З.С., Агаджанова А.А. *Актуальные вопросы невынашивания беременности*. М.: 2001.
33. Shi T.L., Huang L.J., Xiong Y.Q., Zhong Y.Y., Yang J.J., Fu T., et al. The risk of herpes simplex virus and human cytomegalovirus infection during pregnancy upon adverse pregnancy outcomes: A meta-analysis. *J. Clin. Virol.* 2018; 104: 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.04.016>.
34. Wylie K.M., Wylie T.N., Cahill A.G. The vaginal eukaryotic DNA virome and preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 219(2): 189.e1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.048>.

35. Eskew A.M., Stout M.J., Bedrick B.S., Riley J.K., Omurtag K.R., Jimenez P.T., et al. Association of the eukaryotic vaginal virome with prophylactic antibiotic exposure and reproductive outcomes in a subfertile population undergoing in vitro fertilisation: a prospective exploratory study. *BJOG*. 2020; 127(2): 208–16. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15951>.
36. Mascarenhas M.N., Cheung H., Mathers C.D., Stevens G.A. Measuring infertility in populations: constructing a standard definition for use with demographic and reproductive health surveys. *Popul. Health Metr.* 2012; 10(1): 17. <https://doi.org/10.1186/1478-7954-10-17>.
37. Медведев Б.И., Зайнетдинова Л.Ф., Теплова С.Н. Микрофлора органов репродуктивной системы у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2008; 85(3): 58–61.
38. Wylie K.M., Mihindukulasuriya K.A., Zhou Y., Sodergren E., Storch G.A., Weinstock G.M. Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults. *BMC Biol.* 2014; 12: 71. <https://doi.org/10.1186/s12915-014-0071-7>.
39. Eskew A.M., Stout M.J., Bedrick B.S., Riley J.K., Omurtag K.R., Jimenez P.T., et al. Association of the eukaryotic vaginal virome with prophylactic antibiotic exposure and reproductive outcomes in a subfertile population undergoing in vitro fertilisation: a prospective exploratory study. *BJOG*. 2020; 127(2): 208–16. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15951>.
40. Абдумеджидова А.Г., Рог К.В., Завалишина Л.Э., Куш А.А. Интрафолликулярное инфицирование вирусом простого герпеса ооцитов млекопитающих и человека. *Вопросы вирусологии*. 2014; 59(1): 42–6.
41. Harwani S.C., Lurain N.S., Zariffard M.R., Spear G.T. Differential inhibition of human cytomegalovirus (HCMV) by toll-like receptor ligands mediated by interferon-beta in human foreskin fibroblasts and cervical tissue. *Virology*. 2007; 4: 133. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-4-133>.
42. Ross S.A., Boppana S.B. Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* 2005; 16(1): 44–9. <https://doi.org/10.1053/j.spid.2004.09.011>.
43. Zariffard M.R., Harwani S.C., Novak R.M., Graham P.J., Ji X., Spear G.T. Trichomonas vaginalis infection activates cells through toll-like receptor 4. *Clin. Immunol.* 2004; 111(1): 103–7. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2003.12.008>.
44. Shin H., Kumamoto Y., Gopinath S., Iwasaki A. CD301b<sup>+</sup> dendritic cells stimulate tissue-resident memory CD8<sup>+</sup> T cells to protect against genital HSV-2. *Nat. Commun.* 2016; 7: 13346. <https://doi.org/10.1038/ncomms13346>.
45. Patel C.D., Backes I.M., Taylor S.A., Jiang Y., Marchant A., Pesola J.M., et al. Maternal immunization confers protection against neonatal herpes simplex mortality and behavioral morbidity. *Sci. Transl. Med.* 2019; 11(487): eaau6039. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau6039>.
46. Jenks J.A., Goodwin M.L., Permar S.R. The roles of host and viral antibody Fc receptors in herpes simplex virus (HSV) and human cytomegalovirus (HCMV) infections and immunity. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2110. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02110>.
47. Posavad C.M., Zhao L., Mueller D.E., Stevens C.E., Huang M.L., Wald A., et al. Persistence of mucosal T-cell responses to herpes simplex virus type 2 in the female genital tract. *Mucosal Immunol.* 2015; 8(1): 115–26. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.47>.
48. Schiffer J.T., Abu-Raddad L., Mark K.E. Mucosal host immune response predicts the severity and duration of herpes simplex virus-2 genital tract shedding episodes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107(44): 18973–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1006614107>.
49. Oh J.E., Iijima N., Song E., Lu P., Klein J., Jiang R., et al. Migrant memory B cells secrete luminal antibody in the vagina. *Nature*. 2019; 571(7763): 122–6. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1285-1>.
50. Truong N.R., Smith J.B., Sandgren K.J., Cunningham A.L. Mechanisms of immune control of mucosal HSV infection: a guide to rational vaccine design. *Front. Immunol.* 2019; 10: 373. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00373>.
51. Оспельникова Т.П., Носеикина Е.М., Гайдерова Л.А., Ершов Ф.И. Терапевтический потенциал препаратов альфа-интерферонов при социально значимых заболеваниях человека вирусной этиологии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2016; 93(5): 109–21.
52. Srivastava R., Roy S., Coulon P.G., Vahed H., Prakash S., Dhanushkodi N., et al. Therapeutic mucosal vaccination of herpes simplex virus 2-infected guinea pigs with ribonucleotide reductase 2 (RR2) protein boosts antiviral neutralizing antibodies and local tissue-resident CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T<sub>RM</sub> cells associated with protection against recurrent genital herpes. *J. Virol.* 2019; 93(9): e02309-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.02309-18>.
53. Hsu P.D., Lander E.S., Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell*. 2014; 157(6): 1262–78. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.010>.
54. Bi Y., Sun L., Gao D., Ding C., Li Z., Li Y., et al. High-efficiency targeted editing of large viral genomes by RNA-guided nucleases. *PLoS Pathog.* 2014; 10(5): e1004090. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004090>.
55. Карпов Д.С., Карпов В.Л., Климова Р.Р., Демидова Н.А., Куш А.А. Система CRISPR/Cas9, экспрессируемая с плазмиды, подавляет репликацию вируса простого герпеса 1 типа в культуре клеток Vero. *Молекулярная биология*. 2019; 53(1): 91–100. <https://doi.org/10.1134/S0026898419010051>.

## REFERENCES

1. Tyutyunnik V.L., Ordzhonikidze N.V., Zyryaeva N.A. Perinatal aspects of cytomegalovirus infection. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2002; (1): 9–11 (in Russian).
2. Gabrielli L., Losi L., Varani S.L., Lazzarotto T., Eusebi V., Landini M.P. Complete replication of human cytomegalovirus in explants of first trimester human placenta. *J. Med. Virol.* 2001; 64(4): 499–504. <https://doi.org/10.1002/jmv.1077>.
3. Arav-Boger R., Pass R. Viral load in congenital cytomegalovirus infection. *Herpes*. 2007; 14(1): 17–22.
4. Marci R., Gentili V., Bortolotti D., Lo Monte G., Caselli E., Bolzani S., et al. Presence of HHV-6A in Endometrial Epithelial Cells from Women with Primary Unexplained Infertility. *PLoS One*. 2016; 11(7): e0158304. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158304>.
5. Groves M.J. Genital herpes: a review. *Am. Fam. Physician*. 2016; 93(11): 928–34.
6. Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2013.
7. Tronstein E., Johnston C., Huang M.L., Selke S., Magaret A., Warren T., et al. Genital shedding of herpes simplex virus among symptomatic and asymptomatic persons with HSV-2 infection. *JAMA*. 2011; 305(14): 1441–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.420>.
8. Baramzina S.V. A comprehensive approach to the treatment of genital herpes. *Poliklinika*. 2017; (1-3): 38–40 (in Russian).
9. Ayoub H.H., Chemaitelly H., Abu-Raddad L. Characterizing the transitioning epidemiology of herpes simplex virus type 1 in the USA: model-based predictions. *BMC Med.* 2019; 17(1): 57. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1285-x>.
10. Durukan D., Fairley C.K., Bradshaw C.S., Read T.H., Druce J., Catton M., et al. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 among women and men diagnosed with first-episode anogenital herpes: a retrospective observational study over 14 years in Melbourne, Australia. *Sex. Transm. Infect.* 2019; 95(4): 307–13. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2018-053830>.
11. Sukik L., Alyafei M., Harfouche M., Abu-Raddad L. Herpes simplex virus type 1 epidemiology in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analyses. *PLoS One*. 2019; 14(4): e0215487. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215487>.
12. Silver M.I., Proma P., Sowjanya P. Shedding of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus from the genital tract of women in a periurban community in Andhra Pradesh, India. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49(7): 2435–9. <https://doi.org/10.1128/JCM.02206-10>.
13. Thomas R., Macsween K.F., McAulay K., Clutterbuck D., Anderson R., Reid S., et al. Evidence of shared Epstein-Barr viral isolates between sexual partners, and low level EBV in genital secretions. *J. Med. Virol.* 2006; 78(9): 1204–9. <https://doi.org/10.1002/jmv.20682>.
14. Al-Rawahi G.N., Dobson S.R., Scheifele D.W., Rassekh S.R., Murphy D.J. Severe genital ulceration in an acute Epstein-Barr virus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30(2): 176–8. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181f41b2e>.
15. Batwa S.A., Ashshi A.M., Kamfar F.F. Prevalence of cytomegalovirus, and its effect on the expression of inducible and endothelial nitric oxide synthases in Fallopian tubes collected from women with and without ectopic pregnancy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2016; 35(1): 103–10. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2514-7>.
16. Uenaka M., Morizane M., Tanimura K., Deguchi M., Deguchi M., Kanzawa M., et al. Histopathological analysis of placentas with congenital cytomegalovirus infection. *Placenta*. 2019; 75: 62–7. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.01.003>.
17. Slyker J., Farquhar C., Atkinson C. Compartmentalized cytomegalovirus replication and transmission in the setting of maternal HIV-1 infection. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58(4): 564–72. <https://doi.org/10.1093/cid/cit727>.

18. Baillargeon J., Piper J., Leach C.T. Epidemiology of human herpesvirus 6 (HHV-6) infection in pregnant and non-pregnant women. *J. Clin. Virol.* 2000; 16(3): 149–57. [https://doi.org/10.1016/s1386-6532\(99\)00086-4](https://doi.org/10.1016/s1386-6532(99)00086-4).
19. Ohashi M., Yoshikawa T., Ihira M. Reactivation of human herpesvirus 6 and 7 in pregnant women. *J. Med. Virol.* 2002; 67(3): 354–8. <https://doi.org/10.1002/jmv.10083>.
20. Coulam C.B., Bilal M., Salazar Garcia M.D. Prevalence of HHV-6 in endometrium from women with recurrent implantation failure. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018; 80(1): e12862. <https://doi.org/10.1111/aji.12862>.
21. Maeda T., Okuno T., Hayashi K., Miyamoto H., Utsunomiya A., Yamada Y., et al. Abortion in human herpesvirus 6 DNA-positive pregnant women. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997; 16(12): 1176–7. <https://doi.org/10.1097/00006454-199712000-00014>.
22. Cone R.W., Huang M.L., Ashley R., Corey L. Human herpesvirus 6 DNA in peripheral blood cells and saliva from immunocompetent individuals. *J. Clin. Microbiol.* 1993; 31(5): 1262–7. <https://doi.org/10.1128/JCM.31.5.1262-1267.1993>.
23. Melekhina E.V., Cherkasova S.V., Domonova E.A., Sil'veystrova O.Yu., Kuleshov K.V., Goptar' I.A., et al. Inherited Human betaherpesvirus 6B chromosomal integration in preterm infants. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2019; 98(2): 28–34. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-28-34> (in Russian).
24. Tsinzerling V.A., Mel'nikova V.F. *Perinatal Infections. Practical Guide [Perinatal'nye infektsii. Prakticheskoe rukovodstvo]*. St. Petersburg: Elbi-SPb; 2002 (in Russian).
25. Makarov O.V., Koval'chuk L.V., Gankovskaya L.V., Bakhareva I.V., Gankovskaya O.A. *Miscarriage, Infection, Innate Immunity [Nevynashivanie beremennosti, infektsiya, vrozhdennyi immunitet]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in Russian).
26. Weisblum Y., Panet A., Zakay-Rones Z., Vitenshtein A., Haimov-Kochman R., Goldman-Wohlet D. et al. Human cytomegalovirus induces a distinct innate immune response in the maternal-fetal interface. *Virology.* 2015; 485: 289–96. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.06.023>.
27. Oliveira G.M., Pascoal-Xavier M.A., Moreira D.R., Guimarães V.S., Aguiar R.A., Miranda D.M., et al. Detection of cytomegalovirus, herpes virus simplex, and parvovirus b19 in spontaneous abortion placentas. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(5): 768–75. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1391778>.
28. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Entrican G., Howie S.E., Horne A. The role of infection in miscarriage. *Hum. Reprod. Update.* 2016; 22(1): 116–33. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv041>.
29. Volodin N.N. Perinatology. Historical background and prospects of development. *Voprosy prakticheskoi pediatrii.* 2006; 1(3): 5–24 (in Russian).
30. Haahr T., Humaidan P., Elbaek H.O. Vaginal microbiota and in vitro fertilization outcomes: development of a simple diagnostic tool to predict patients at risk of a poor reproductive outcome. *J. Infect. Dis.* 2019; 219(11): 1809–17. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy744>.
31. Cheshik S.G., Kisteneva L.B. Human cytomegalovirus infection and spontaneous abortion in pregnant women of I and II trimester. *Voprosy virusologii.* 2016; 61(2): 74–8. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-2-74-78> (in Russian).
32. Sidel'nikova V.M., Khodzhaeva Z.S., Agadzhanova A.A. *Actual Issues of Miscarriage [Aktual'nye voprosy nevyvashivaniya beremennosti]*. Moscow: 2001 (in Russian).
33. Shi T.L., Huang L.J., Xiong Y.Q., Zhong Y.Y., Yang J.J., Fu T., et al. The risk of herpes simplex virus and human cytomegalovirus infection during pregnancy upon adverse pregnancy outcomes: A meta-analysis. *J. Clin. Virol.* 2018; 104: 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.04.016>.
34. Wylie K.M., Wylie T.N., Cahill A.G. The vaginal eukaryotic DNA virome and preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 219(2): 189.e1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.048>.
35. Eskew A.M., Stout M.J., Bedrick B.S., Riley J.K., Omurtag K.R., Jimenez P.T., et al. Association of the eukaryotic vaginal virome with prophylactic antibiotic exposure and reproductive outcomes in a subfertile population undergoing in vitro fertilisation: a prospective exploratory study. *BJOG.* 2020; 127(2): 208–16. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15951>.
36. Mascarenhas M.N., Cheung H., Mathers C.D., Stevens G.A. Measuring infertility in populations: constructing a standard definition for use with demographic and reproductive health surveys. *Popul. Health Metr.* 2012; 10(1): 17. <https://doi.org/10.1186/1478-7954-10-17>.
37. Medvedev B.I., Zaynetdinova L.F., Teplova S.N. Microflora of reproductive system in women with tubal-peritoneal sterility. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2008; 85(3): 58–61 (in Russian).
38. Wylie K.M., Mihindukulasuriya K.A., Zhou Y., Sodergren E., Storch G.A., Weinstock G.M. Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults. *BMC Biol.* 2014; 12: 71. <https://doi.org/10.1186/s12915-014-0071-7>.
39. Eskew A.M., Stout M.J., Bedrick B.S., Riley J.K., Omurtag K.R., Jimenez P.T., et al. Association of the eukaryotic vaginal virome with prophylactic antibiotic exposure and reproductive outcomes in a subfertile population undergoing in vitro fertilisation: a prospective exploratory study. *BJOG.* 2020; 127(2): 208–16. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15951>.
40. Abdulmedzhidova A.G., Rog K.V., Zavalishina L.E., Kushch A.A. Intrafollicular infection of mammals and human oocytes by the herpes simplex virus. *Voprosy virusologii.* 2014; 59(1): 42–6 (in Russian).
41. Harwani S.C., Lurain N.S., Zariffard M.R., Spear G.T. Differential inhibition of human cytomegalovirus (HCMV) by toll-like receptor ligands mediated by interferon-beta in human foreskin fibroblasts and cervical tissue. *Viol. J.* 2007; 4: 133. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-4-133>.
42. Ross S.A., Boppana S.B. Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* 2005; 16(1): 44–9. <https://doi.org/10.1053/j.spid.2004.09.011>.
43. Zariffard M.R., Harwani S.C., Novak R.M., Graham P.J., Ji X., Spear G.T. Trichomonas vaginalis infection activates cells through toll-like receptor 4. *Clin. Immunol.* 2004; 111(1): 103–7. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2003.12.008>.
44. Shin H., Kumamoto Y., Gopinath S., Iwasaki A. CD301b<sup>+</sup> dendritic cells stimulate tissue-resident memory CD8<sup>+</sup> T cells to protect against genital HSV-2. *Nat. Commun.* 2016; 7: 13346. <https://doi.org/10.1038/ncomms13346>.
45. Patel C.D., Backes I.M., Taylor S.A., Jiang Y., Marchant A., Pesola J.M., et al. Maternal immunization confers protection against neonatal herpes simplex mortality and behavioral morbidity. *Sci. Transl. Med.* 2019; 11(487): eaau6039. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau6039>.
46. Jenks J.A., Goodwin M.L., Permar S.R. The roles of host and viral antibody Fc receptors in herpes simplex virus (HSV) and human cytomegalovirus (HCMV) infections and immunity. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2110. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02110>.
47. Posavad C.M., Zhao L., Mueller D.E., Stevens C.E., Huang M.L., Wald A., et al. Persistence of mucosal T-cell responses to herpes simplex virus type 2 in the female genital tract. *Mucosal Immunol.* 2015; 8(1): 115–26. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.47>.
48. Schiffer J.T., Abu-Raddad L., Mark K.E. Mucosal host immune response predicts the severity and duration of herpes simplex virus-2 genital tract shedding episodes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107(44): 18973–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1006614107>.
49. Oh J.E., Iijima N., Song E., Lu P., Klein J., Jiang R., et al. Migrant memory B cells secrete luminal antibody in the vagina. *Nature.* 2019; 571(7763): 122–6. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1285-1>.
50. Truong N.R., Smith J.B., Sandgren K.J., Cunningham A.L. Mechanisms of immune control of mucosal HSV infection: a guide to rational vaccine design. *Front. Immunol.* 2019; 10: 373. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00373>.
51. Ospel'nikova T.P., Noseikina E.M., Gayderova L.A., Ershov F.I. Therapeutic potential of alpha-interferon preparations during socially-significant human diseases of viral etiology. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2016; 93(5): 109–21 (in Russian).
52. Srivastava R., Roy S., Coulon P.G., Vahed H., Prakash S., Dhanushkodi N., et al. Therapeutic mucosal vaccination of herpes simplex virus 2-infected guinea pigs with ribonucleotide reductase 2 (RR2) protein boosts antiviral neutralizing antibodies and local tissue-resident CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T<sub>RM</sub> cells associated with protection against recurrent genital herpes. *J. Virol.* 2019; 93(9): e02309-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.02309-18>.
53. Hsu P.D., Lander E.S., Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell.* 2014; 157(6): 1262–78. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.010>.
54. Bi Y., Sun L., Gao D., Ding C., Li Z., Li Y., et al. High-efficiency targeted editing of large viral genomes by RNA-guided nucleases. *PLoS Pathog.* 2014; 10(5): e1004090. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004090>.
55. Karpov D.S., Karpov V.L., Klimova R.R., Demidova N.A., Kushch A.A. A plasmid-expressed CRISPR/Cas9 system suppresses replication of HSV type 1 in a Vero cell culture. *Molekulyarnaya biologiya.* 2019; 53(1): 91–100. <https://doi.org/10.1134/S0026898419010051> (in Russian).