

Место вирома в репродуктивном здоровье женщин

Л.Ю. Карахалис^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>, lomela@mail.ru

Т.С. Кононенко¹, <https://orcid.org/0000-0002-2215-2561>, kononenkots@yandex.ru

А.Р. Жигаленко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4202-2350>, kcpsir@mail.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

² Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции; 350007, Россия, Краснодар, ул. Площадь Победы, д. 1

Резюме

Введение. Экосистема влагалища богата бактериями, грибами, простейшими, а также вирусами, которые сегодня объединены понятием «виром». Отсутствие достаточных знаний о роли вирома, особенно его влиянии на репродуктивное и сексуальное здоровье, ставит задачу, направленную на изучение научной литературы, посвященной этому вопросу.

Цель – представить современные данные о влагалищном виrome, его взаимоотношении с влагалищной микробиотой и связи с неблагоприятными исходами беременности, а также воздействию его на сексуальное и репродуктивное здоровье.

Материалы и методы. Нами был проведен анализ литературных данных, посвященных виrome влагалища, опубликованных за последние годы. Были использованы следующие источники: PubMed, E-library, Scopus.

Результаты. Анализ научной литературы продемонстрировал важность изучения вирома влагалища, его роль в развитии гинекологической и акушерской патологии, взаимосвязь влагалищных вирусов с микробиотой влагалища и иммунной системой организма хозяина. Любой дисбаланс этого взаимоотношения может способствовать неблагоприятным репродуктивным исходам, включая бесплодие.

Заключение. Растущий интерес к изучению влагалищного вирома требует стандартизации лабораторных протоколов и технологий, включая идентификацию РНК-вирусов. Однако имеются ограничения в изучении влагалищного вирома в методологическом и аналитическом плане. Имеется предположение, что влагалищный виром представляет собой недостающую связь между бактериями женского урогенитального тракта, защитными свойствами слизи и неблагоприятными исходами репродуктивной системы. В связи с этим весьма перспективными являются будущие исследования, дающие оценку влагалищного вирома в балансе между здоровьем и болезнью.

Ключевые слова: влагалищный виром, микробиота, бактериом, репродуктивное здоровье, урогенитальный тракт

Для цитирования: Карахалис Л.Ю., Кононенко Т.С., Жигаленко А.Р. Место вирома в репродуктивном здоровье женщин. *Медицинский совет.* 2022;16(14):185–192. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-185-192>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The place of virome in women's reproductive health

Liudmila Yu. Karakhalis^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>, lomela@mail.ru

Tatyana S. Kononenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-2215-2561>, kononenkots@yandex.ru

Anzhela R. Zhigalenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4202-2350>, kcpsir@mail.ru

¹ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² Krasnodar Regional Centre of Family Health Protection and Reproduction; 1, Victory Square St., Krasnodar, 350007, Russia

Abstract

Introduction. The vaginal ecosystem is rich in bacteria, the simplest, fungi as well as viruses that are now introduced by the concept of virome. The lack of knowledge of the role of the virome, especially its impact on reproductive and sexual health, aims to study scientific literature on this issue.

The purpose of this review is to provide up-to-date data on vaginal virome, its relationship with vaginal microbiota and outcomes of pregnancy, and its impact on reproductive and sexual health.

Material and methods. An information search was carried out using Internet resources (PubMed, Web of Science, eLibrary.ru); literature sources for period 2016–2021 were analyzed.

Results. The analysis of the scientific data demonstrated the importance of studying the vaginal virome, its role in the development of gynecological and obstetric pathologies the relationship of vaginal viruses with microbiota and immune system of the host organism. And any imbalance of this relationship can contribute to adverse reproductive outcomes, including the infertility.

Conclusion. The growing interest in the investigation of vaginal virome requires standardization of laboratory protocols and technologies, including the identification of RNA viruses. However, there are methodological and analytical restrictions on the vaginal virome research. It is suggested that vaginal virome is the missing link between the bacteria of the female genital tract with protective properties of the mucous membranes and adverse reproductive outcomes. In this regard, future studies that assess vaginal virome in the balance between disease and health are very promising.

Keywords: vaginal virome, microbiota, bacteriome, reproductive health, urogenital tract

For citation: Karakhalis L.Yu., Kononenko T.S., Zhigalenko A.R. The place of virome in women's reproductive health. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(14):185–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-185-192>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Репродуктивный тракт женщин представляет собой динамичную композиционную экосистему, где хозяин вовлечен в сложную схему взаимодействия с микробиомом, состоящим из бактерий и простейших (бактериом), грибов (фунгом), вирусов (виром) и изредка протозойных паразитов [1, 2].

Известно, что микробиом репродуктивного тракта женщин играет важную защитную роль в поддержании влагалищного здоровья и предотвращения таких заболеваний, как бактериальный вагиноз, дрожжевые инфекции, преждевременные роды, инфекции, передаваемые половым путем, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) [3, 4].

Многочисленные исследования микробиома репродуктивного тракта женщин были сфокусированы прежде всего на определении состава микробного сообщества и его функциональной значимости. При этом существует по меньшей мере пять различных бактериальных сообществ, идентифицируемых в пределах женского репродуктивного тракта и классифицируемых по преобладанию молочнокислых бактерий (*Lactobacillus*) или наличию различных анаэробов [5, 6].

Вместе с тем, помимо бактериальных микроорганизмов, грибов и простейших, в различных биологических нишах организма широко представлено и вирусное сообщество, взаимодействующее с другими компонентами микробиоты и организмом хозяина, оказывая влияние на здоровье человека [7–10]. Вирусы являются наиболее распространенными биологическими существами на Земле, общее количество которых составляет около 10^{31} [11]. Около 140 000 видов населяют кишечник человека, и по меньшей мере порядка 200 вирусов известны в качестве причины заболеваний у человека, среди которых ВИЧ, вирусы гриппа и прочие [12]. Подавляющее большинство вирусов не наносят какого-либо вреда и порою способны даже оказывать благоприятное воздействие на иммунную систему [13].

Вирусы являются основными регуляторами прочих микробных экосистем, но при этом влияние виroma на состояние репродуктивного тракта женщин и дисбиоз освещено недостаточно и лишь несколько исследований сфокусированы на вирусах, грибах и простейших, оказывающих взаимное влияние на структуру и функциональность микробных сообществ [7, 14–16].

Обобщение современного понимания природы вирусов, составляющих влагалищный виром, описание взаимоотношений между влагалищным виромом и другими составляющими вагинальной микробиоты, их влияние на исходы репродуктивных заболеваний явились целью настоящего обзора.

СОСТАВ ВИРОМА РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА ЖЕНЩИН

Вирусы соседствуют с многочисленными бактериями микробиома репродуктивного тракта [17]. Вместе с тем необходимо признать, что исследование виroma в целом носит ограниченный характер в силу высокого генетического межвидового разнообразия вирусов [18].

Недавним метагеномным исследованием влагалищных проб от здоровых женщин без клинических проявлений репродуктивного старения было продемонстрировано обширное видовое разнообразие влагалищных ДНК-вирусов. Женщины, включенные в исследование, участвовали в проекте по изучению человеческого микробиома (Human Microbiome Project), у них идентифицированы двцепочечные (семейство *Adenoviridae*, *Herpesviridae*, *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae*), а также и одноцепочечные ДНК-вирусы (*Anelloviridae*) [19]. Было показано, что наиболее распространенными вирусами, определяемыми в нижних отделах репродуктивного тракта, были α -папиллома-вирусы, инфицирование которыми составило 38% [19]. На сегодняшний день из 120 известных типов вирусов папилломы человека (ВПЧ) 51 тип ВПЧ поражает слизистую оболочку половых органов [20]. При этом установлено, что до 50% этих папиллома-вирусов вызывают инфекционный процесс и реплицируют в организме человека, демонстрируя видовое разнообразие у одних и тех же женщин.

Недавними метагеномными исследованиями по изучению виroma репродуктивного тракта у беременных женщин и у женщин с репродуктивными нарушениями во влагалищных пробах были идентифицированы отличающиеся двцепочечные ДНК-вирусы со сходными последовательностями семейств *Alloherpesviridae*, *Iridoviridae*, *Marseilleviridae*, *Mimiviridae*, *Phycodnaviridae*, *Poxviridae* [21–23]. В когорте женщин, участвующих в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), были представлены *Herpesviridae*, *Polyomaviridae*, *Papillomaviridae*, *Anelloviridae* с доминантным распространением *Papillomaviridae* и *Herpesviridae* [24]. Проведенная выборка у 60 беременных женщин продемонстрировала, что чаще идентифицировались вирусы семейства *Anelloviridae*, а именно у 42% прошедших скрининг женщин [21]. Среди когорты женщин с идентифицированным в урогенитальном тракте ВИЧ и ВПЧ было обнаружено четыре вирусных семейства: *Papillomaviridae*, *Anelloviridae*, *Genomoviridae*, *Herpesviridae* [25]. ВПЧ был более распространен среди женщин с предраковыми заболеваниями шейки матки, ассоциированными с многофакторным риском носительства вируса папилломы человека, при этом распространенность *Anellovirus* отрицательно коррелировала с количеством CD4+Т-клеток хозяина [25].

Невзирая на то, что связь между цервиковагинальной бактериальной микробиотой, инфекциями, вызванными ВПЧ, и раком шейки матки широко известна [26], роль цервиковагинального виroma в этих процессах остается малоизученной. ВПЧ, несомненно, рассматривается в качестве фактора риска развития рака шейки матки, однако при более широком рассмотрении роль виroma в прогрессировании его не ясна. Небольшим пилотным исследованием проведен анализ влияния разнообразия виroma на воспалительный статус репродуктивного тракта женщин и риски, сопряженные с развитием цервикального рака [27]. В урогенитальном тракте женщин с ВИЧ, помимо вирусов, принадлежащих к семействам *Papillomaviridae* и *Anelloviridae*, определялись до 46 известных типов ВПЧ [28].

Усилиями исследователей недавних лет, сосредоточенных на определении ДНК-эукариотического виroma, установлено наличие в его составе *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae*, *Herpesviridae*, *Poxviridae*, *Adenoviridae*, *Anelloviridae* [21].

В отличие от бактериома генитального тракта о вирусных сообществах и их взаимодействии с бактериями, а также об их роли в формировании таких патологических состояний, как бактериальный вагиноз, встречающихся у 10–30% женщин репродуктивного возраста, известно достаточно мало [29]. Недавним исследованием ДНК-виroma влагалища была показана взаимосвязь с влагалищным микробным сообществом и рисками развития бактериального вагиноза [30]. В состав виroma женского репродуктивного тракта входят также эукариотические вирусы и бактериофаги [18].

Прокариотические вирусы были изучены несколькими исследованиями. Акцент делался на изучении распространенности и функциональности прокариотических вирусов нижних отделов генитального тракта женщин. И хотя прокариотические вирусы, нынче классифицируемые как бактериофаги, представляют самое распространенное сообщество на Земле, полагают, что они способны модулировать количество и состав бактериальных сообществ, выполняя тем самым некую регуляторную роль в отношении микробиома репродуктивного тракта женщин, здорового состояния кишечника, полости рта, кожи, легких [32–38].

Функционально бактериофаги подразделяются на литические (вирулентные) и симбиотические бактериофаги [39]. Несколько групп функциональных и нефункциональных профагов идентифицированы в геноме бактерий влагалища [40, 41]. В эксперименте *in vitro* с высокой степенью информативности показано, что влагалищные штаммы *Lactobacillus* (*L.*), включая *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jerseni*, *L. plantarum*, несут индуцированные профаги [40, 42, 43]. Для большинства профагов *Lactobacillus* факторы, определяющие их индукцию и возможного бактериального хозяина, не установлены.

Профаги также описывались в геноме бактерий урогенитального тракта, ассоциируясь с неблагоприятными репродуктивными исходами, и включали *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* группа В, *Enterococcus spp.* [41, 44, 45]. Среди 39 штаммов *Gardnerella*, ассоциированных с бактериальным вагинозом, идентифицировано более

400 аннотированных последовательностей профагов [41]. Другим исследованием установлено, что почти 90% исследуемых геномов штаммов *Gardnerella* из влагалища и мочевыводящих путей содержат по крайней мере одну последовательность профага [45]. Аналогично почти 80% стрептококков группы В имели по меньшей мере один профаг, несущий гены, кодирующие факторы, ассоциированные с адаптацией и вирулентностью [44]. Большое количество последовательностей профагов в пределах генома бактерий дает возможность предположить, что бактериофаги играют роль в формировании бактериальной микробиоты урогенитального тракта женщин, что, несомненно, сопряжено с портретом влагалищного здоровья. Недавним метагеномным исследованием установлено, что большинство идентифицированных влагалищных ДНК-вирусов являются двуцепочечными ДНК-бактериофагами, аналогичными семействам *Myoviridae*, *Podoviridae*, *Siphoviridae* [30]. Кроме того, выявлялись различные неклассифицированные вирусы системы *Caudovirales*. Согласно R. Jakobsen, только 4% вирусов идентифицированы как эукариоты, что подтверждает превосходство прокариотических вирусов в составе микробиоты урогенитального тракта женщин. Роль бактериофагов в отношении здоровья урогенитального тракта остается чрезвычайно важной и недостаточно изученной [30].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВЛАГАЛИЩНОГО ВИРОМА И ПРОЧИХ СОСТАВЛЯЮЩИХ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА

Имеются единичные публикации, посвященные изучению взаимодействия между всеми компонентами влагалищной микробиоты и организмом человека. Небольшими наблюдательными исследованиями было показано, что передаваемые половым путем вирусные инфекции, включающие ВПЧ, вирус простого герпеса 2 (ВПГ) и ВИЧ, чаще регистрируются среди женщин с высоким разнообразием влагалищной бактериальной микробиоты [31, 46, 47]. Исследователями установлено, что изменения бактериальной микробиоты и ассоциированные иммуномодулирующие метаболиты предшествуют инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП), сопряжены с высокой распространенностью ВПЧ и генитального герпеса [46, 48, 49]. Данными проекта по изучению человеческого микробиома показано, что α -папиллома-вирусы более распространены среди женщин с высоким бактериальным разнообразием во влагалище в сравнении с теми, у кого в микробиоте доминировали молочнокислые бактерии [19, 49]. Метагеномным исследованием была показана совместная распространенность бактериофагов и бактерий, что дает возможность предположить факт взаимодействия вирусного и бактериального сообществ, а именно *L. crispatus*, *L. iners*, *G. vaginalis*, в нижних отделах генитального тракта [30]. Изменения вагинального ДНК-эукариотического виroma оказались сопоставимы с изменениями влагалищного микробиома [21]. При этом необходимо отметить наличие опосредованных механизмов, влияющих как на бактериальное, так и на вирусное сообщество.

Важным является также взаимодействие между вирусной и грибковой микробиотами. Существуют клинические и лабораторные доказательства влияния влагалищной бактериальной микробиоты на колонизацию штаммами грибов, однако исследования, изучающие взаимодействия между вирусами и грибами в урогенитальном тракте женщин, практически отсутствуют [50, 51]. Большинство из них сосредоточены на изучении взаимодействия вирусных инфекций, передаваемых половым путем и инфекцией *Candida*, в которых грибковая инфекция рассматривается как фактор риска передачи ВИЧ [52, 53]. Это, вероятно, происходит в результате нарушения слизистого барьера и/или воспалительных изменений при вульвовагинальном кандидозе (ВВК). Примерно 75% женщин на протяжении всей жизни имеют опыт по крайней мере одного эпизода клинических проявлений ВВК. Такой риск значительно выше и сопровождается более инвазивными изменениями среди женщин, инфицированных ВИЧ, вероятнее всего, вследствие Т-клеточного иммунодефицита [54]. Другим исследованием *in vitro* было показано, что ВПГ-2 значительно усиливает связывание *Candida albicans* с HeLa-клетками, и, по мнению авторов, ВПГ-2 способствует персистенции *Candida* урогенитального тракта женщин [55]. Исследованиями *in vitro* также было показано, что ВПГ-1 и *Coxsackievirus*-B5 удерживались и высвобождались биопленками *C. albicans* в благоприятных условиях, когда вирусы сохраняют жизнеспособность и защищены от противовирусных средств [56]. Фаги *Pseudomonas* характеризуются способностью подавлять биопленки *C. albicans*, равно как и их планктонный рост [57]. Присутствуют ли инфицированные дрожжами бактериофаги во влагалище – не известно, хотя, как указывалось выше, *Partitiviridae*, типично грибковый фаг, идентифицирован в урогенитальном тракте женщин [58]. В свою очередь, ВПГ-1 проявляет защитные свойства, подавляя антикандидный моноцит-обусловленный иммунный ответ, что подтверждает обоюдное влияние грибов и вирусного сообщества в генитальном тракте женщины. Можно предположить влияние дисбаланса между грибами и вирусами на репродуктивное здоровье [59].

Сбалансированное взаимоотношение между влагалищной микробиотой и иммунитетом чрезвычайно важно, с одной стороны, в отношении предупреждения инфекций, а с другой стороны, для поддержания иммуноtolерантной среды, особенно во время беременности. Вместе с тем, если взаимодействия влагалищного бактериома с организмом хозяина описаны многими авторами, значительно меньше доступных данных в отношении влияния эукариотических вирусов, равно как и других вирусных инфекций, передаваемых половым путем, прокариотических вирусов и коллективного виroma на иммунитет [60, 61]. Естественный иммунитет, включая эпителиальные клетки и слизь, Toll-like-рецепторы, антимикробные пептиды, цитокины и иммунные клетки, является важным защитным механизмом урогенитального тракта женщин, минимизирующим риск вирусной инфекции [62, 63]. Клеточный и гуморальный иммунный ответ на вирусные инфекции, передаваемые половым путем, детально опи-

сан. Наряду с этим, если ВПГ-1-инфекция приводит к индукции CD8+Т-клеток в цервикальной слизи, а ВПГ-2-инфекция ассоциирована с CD4+Т-клетками и цитокиновым профилем без значительных нарушений локальных провоспалительных цитокинов, ВПЧ-инфекция ассоциирована с Т-хелперами (Th1), цитокиновым иммунным ответом и повышенным уровнем провоспалительных и регуляторных цитокинов [64–67].

Эти исследования подчеркивают важную роль влагалищного виroma во врожденном и приобретенном иммунитете женского генитального тракта. Поскольку многие из этих данных основаны на ассоциации с вирусными заболеваниями, можно предположить, что изменения в коллективном виrome могут приводить к нарушениям защитных свойств слизистой генитального тракта женщин и тем самым влиять на сексуальное и репродуктивное здоровье.

ВЛАГАЛИЩНЫЙ ВИРОМ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ СЕКСУАЛЬНЫЕ И РЕПРОДУКТИВНЫЕ ИСХОДЫ

Эукариотические вирусы, передаваемые половым путем, такие как ВПГ-2, ВПЧ, цитомегаловирус (ЦМВ), гепатит В или ВИЧ, ассоциированы с широким спектром неблагоприятных исходов, включающих цервикальный рак (ВПЧ), генитальные язвы (ВПГ-2), асептический менингит, а также восходящие инфекции у младенцев, такие как неонатальный герпес или цирроз и рак печени (гепатит В), поздние выкидыши и дефекты развития у новорожденных [68–72].

Бактериальный вагиноз (БВ) является фактором риска тяжелых репродуктивных осложнений, как и ИППП, и, как предполагалось некоторыми авторами, именно бактериофаги являются основной биологической причиной быстрых изменений в составе бактериального сообщества влагалища, ассоциированного с тяжестью клинических проявлений БВ и его лечения [49, 73–75]. Благодаря достижениям метагеномных исследований установлено, что эукариотические и прокариотические ДНК-вирусы, включая сообщества бактериофагов, могут отличаться между женщинами с БВ и без него, хотя рядом других исследователей не установлено каких-либо различий, вероятно, вследствие использования разных методов лабораторной диагностики [30, 47]. Т. Miller-Ensminger et al., изучая различия между популяциями профагов, предположили, что бактериофаги могут оказывать влияние на урогенитальное здоровье [45].

Наиболее значимыми причинами бесплодия у женщин являются их возраст и факторы внешней среды [76]. Изменения во влагалищной бактериальной микробиоте описаны как фактор риска бесплодия и патологии беременности [36, 77, 78]. Вирус герпеса может оказывать влияние на риски развития нарушений репродуктивной функции. До 20% бесплодных пар (и мужчины, и женщины) имеют урогенитальные бактериальные инфекции [79]. Среди женщин старшего репродуктивного возраста, страдающих бесплодием, описывают высокую распространенность Human Herpes Virus (HHV)-8, который, как и HHV-6, может передаваться через слюну [80].

ДНК HHV-6 определяли у 43% бесплодных пациенток в эндометриальных клетках при полном его отсутствии среди фертильных женщин [81, 82]. Число HHV-6А-специфических естественных киллеров (NK-клеток) и цитотоксический ответ были повышены у женщин с носительством HHV-6, что позволяет предположить, что именно HHV-6-инфекция способна модифицировать эндометриальные иммунные клетки и воспалительный профиль, приводя к неспособности реализовать успешной беременности. Эндометриальные NK-клетки имеют повышенную экспрессию нескольких хемокиновых рецепторов и соответствующие лиганды [82]. Согласно другим данным, HHV-6, способный предотвратить имплантацию эмбриона, определяли у 50% женщин с двумя и более неудачными переносами эмбриона в программах ВРТ [83]. Таким образом, представлены убедительные доказательства, что HHV-6-инфекция может влиять на фертильность и исходы беременности.

Анализу репродуктивных результатов среди субфертильных женщин с верифицированным эукариотическим виромом и профилактическим использованием антимикробных средств, участвующих в программах ВРТ, посвящено недавнее исследование Eskew. Не было установлено взаимосвязи между вирусным разнообразием и клиническим течением беременности. Более высокая распространенность инфекций, обусловленных вирусом герпеса и ВПЧ, была отмечена у женщин, получавших азитромицин, по сравнению с теми, кому терапия азитромицином не проводилась. Более того, среди пациенток, получавших азитромицин, вирусная распространенность была выше при нерезультативном переносе эмбриона [24]. Это позволяет предположить, что и бактериальные, и вирусные компоненты влагалищной микробиоты могут влиять на реализацию клинических нарушений репродукции.

Неблагоприятные исходы беременности также связывают с виромом. На сегодняшний день представлены многочисленные доказательства, что вирусы способны к вертикальной передаче от матери к плоду, включая вирус Zika, ВИЧ, вирус гепатита В, ВПГ-2, вирус краснухи, парвовирус В19 и ЦМВ, а также могут быть причиной мертворождаемости или тяжелых заболеваний младенцев [84–89]. Влияние вирусов на развитие преждевременной родовой деятельности пока остается малоизученным. Исследованиями влагалищной микробиоты было показано высокое разнообразие бактериальных сообществ и повышенная концентрация влагалищных воспалительных маркеров, что может способствовать повышенному риску неблагоприятных исходов беременности [90–93]. Недавним исследованием установлено избытие влагалищного эукариотического ДНК-виroma, включающего вирусные последовательности, схожие с семействами *Adenoviridae*, *Anelloviridae*, *Herpesviridae*, *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae* и *Poxviridae*, что связали со спонтанными преждевременными родами [21]. Высокое бактериальное и вирусное разнообразие в первом триместре беременности было связано с наиболее высоким риском преждевременных родов, что указывает на взаимодействие бактериальных и вирусных сообществ, или их дисбаланс может быть механиз-

мом, с помощью которого запускаются преждевременные роды. Однако, будет ли более высокое вирусное разнообразие связано с преждевременными родами в других группах населения, как демографические факторы влияют на влагалищный виром во время беременности, до конца не известно.

Рядом наблюдательных исследований, сфокусированных на изучении отдельных вирусных групп, показано, что влагалищные ПВИ ассоциированы с гестационным возрастом и низкой массой при рождении вне зависимости от других факторов риска [94]. Различные вирусы были выделены в околоплодных водах у беременных с неблагоприятными исходами, наиболее часто выявляли аденовирусы, ЦМВ и энтеровирусы, что вело к рождению детей с задержкой внутриутробного развития [95]. При проведении амниоцентеза у 60% беременных был выделен аденовирус [95]. Были получены доказательства бактериальной колонизации околоплодных вод среди беременных с неблагоприятными исходами, что позволило предположить наличие вирусов в пробах на фоне того, что анатомические, физиологические и иммунологические барьеры были компрометированы [96, 97]. Значимость бактериальных и вирусных сообществ, определяемых в амниотической жидкости у здоровых беременных, необходимо еще установить, поскольку опубликованные данные исследований приводят к противоречивым выводам [98–101].

Данные, сопряженные с тяжелым острым респираторным синдромом при SARS-CoV-2-инфекции и инфекции уrogenитального тракта, их связи с исходами беременности, постоянно пополняются [102]. Недавним систематическим обзором и метаанализом 79 беременных женщин с симптомами коронавирусной инфекции, у половины из которых диагноз был верифицирован, сообщалось о значительной распространенности плацентарных нарушений, выкидышей, преждевременных родов, преэклампсии, задержки развития плода [103]. В настоящее время существуют противоречивые, но постоянно накапливающиеся доказательства наличия SARS-CoV-2 во влагалищных выделениях, околоплодной жидкости, пуповинной крови и грудном молоке среди инфицированных женщин [104–107]. Инфекция на фоне SARS-CoV-2 была продемонстрирована и в плацентарной ткани [106, 107]. Первый случай трансплацентарной передачи SARS-CoV-2 от беременной женщины к ее младенцу был описан в недавней публикации, подтверждая потенциальный перинатальный путь трансмиссии SARS-CoV-2 [106].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в жизнь новейших диагностических методов и биоинформационных технологий, позволяющих проводить глубокий анализ ДНК-последовательностей вирусов, идентификацию РНК-вирусов, безусловно, открывает широкие перспективы в вопросе исследования виroma репродуктивного тракта женщин.

Поступила / Received 27.06.2022
Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2022
Принята в печать / Accepted 15.07.2022

- Madere F.S., Monaco C.L. The female reproductive tract virome: understanding the dynamic role of viruses in gynecological health and disease. *Curr Opin Virol.* 2021;52:15–23. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.10.010>.
- Ceccarani C., Foschi C., Parolin C., D'Antuono A., Gaspari V., Consolandi C. et al. Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections. *Sci Rep.* 2019;9(1):14095. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50410-x>.
- Greenbaum S., Greenbaum G., Moran-Gilad J., Weinfraub A.Y. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(4):324–335. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1089>.
- Punzón-Jiménez P., Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: a review. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38:2519–2541. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02247-5>.
- Brooks J.P., Buck G.A., Chen G., Diao L., Edwards D.J., Fettweis J.M. et al. Changes in vaginal community state types reflect major shifts in the microbiome. *Microb Ecol Health Dis.* 2017;28(1):1303265. <https://doi.org/10.1080/16512235.2017.1303265>.
- Smith S.B., Ravel J. The vaginal microbiota, host defense and reproductive physiology. *J Physiol.* 2017;595(2):451–463. <https://doi.org/10.1113/JP271694>.
- Янковский Д.С., Дымент Г.С., Бережной В.В., Китам В.О., Химич Н.В. Виром человека. *Современная педиатрия.* 2019;1(97):49–74. <https://doi.org/10.15574/SP2019.97.49>.
Yankowski D.S., Dymont G.S., Berezhnoi V.V., Kitam V.O., Khimich N.V. Human virome. *Sovremennaya Pедиатрия.* 2019;1(97):49–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.15574/SP2019.97.49>.
- Norman J.M., Handley S.A., Baldrige M.T., Droit L., Liu C.Y., Keller B.C. et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell.* 2015;160(3):447–460. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.002>.
- Monaco C.L., Gootenberg D.B., Zhao G., Handley S.A., Ghebremichael M.S., Lim E.S. et al. Altered virome and bacterial microbiome in human immunodeficiency virus-associated acquired immunodeficiency syndrome. *Cell Host Microbe.* 2016;19(3):311–322. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.02.011>.
- Gogokhia L., Buhrke K., Bell R., Hoffman B., Brown D.G., Hanke-Gogokhia C. et al. Expansion of bacteriophages is linked to aggravated intestinal inflammation and colitis. *Cell Host Microbe.* 2019;25(2):285–299.e8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.008>.
- Mushegian A.R. Are there 10³¹ virus particles on Earth, or more, or fewer? *J Bacteriol.* 2020;202(9):e00052–20. <https://doi.org/10.1128/JB.00052-20>.
- Siegel R.D. Classification of human viruses. Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease. 2018;2018:1044–1048.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00201-2>.
- Fluckiger A., Daillère R., Sassi M., Sixt B.S., Liu P., Loos F. et al. Cross-reactivity between tumor MHC class I-restricted antigens and an enterococcal bacteriophage. *Science.* 2020;369(6506):936–942. <https://doi.org/10.1126/science.aax0701>.
- Madere F.S., Sohn M., Winbush A.K., Barr B., Grier A., Palumbo C. et al. Transkingdom analysis of the female reproductive tract reveals bacteriophages from communities. *Viruses.* 2022;14(2):430. <https://doi.org/10.3390/v14020430>.
- Ma B., France M.T., Crabtree J., Crabtree J., Holm J.B., Humphrys M.S. et al. A comprehensive non-redundant gene catalog reveals extensive within-community intraspecies diversity in the human vagina. *Nat Commun.* 2020;11(1):940. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14677-3>.
- Dridi B., Raoult D., Drancourt M. Archaea as emerging organisms in complex human microbiomes. *Anaerobe.* 2011;17(2):56–63. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.03.001>.
- Koonin E.V., Dolja V.V., Krupovic M. The healthy human virome: from virus-host symbiosis to disease. *Curr Opin Virol.* 2021;47:86–94. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.02.002>.
- Zárate S., Taboada B., Yocupicio-Monroy M., Arias C.F. Human virome. *Arch Med Res.* 2017;48(8):701–716. <https://doi.org/10.1016/j.archmed.2018.01.005>.
- 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>.
- Schmitt M., Depuydt C., Benoy I., Bogers J., Antoine J., Arbyn M. et al. Prevalence and viral load of 51 genital human papillomavirus types and three subtypes. *Int J Cancer.* 2013;132(10):2395–2403. <https://doi.org/10.1002/ijc.27891>.
- Wylie K.M., Wylie T.N., Cahill A.G., Macones G.A., Tuuli M.G., Stout M.J. The vaginal eukaryotic DNA virome and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(2):189.e1–189.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.048>.
- Joseph T.A., Pe'er I. An introduction to whole-metagenome shotgun sequencing studies. *Methods Mol Biol.* 2021;2243:107–122. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1103-6_6.
- Liang G., Bushman F.D. The human virome: assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(8):514–527. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00536-5>.
- 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 fertilization: a prospective exploratory study. *BJOG.* 2020;127(2):208–216. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15951>.
- Siqueira J.D., Curty G., Xutao D., Hofer C.B., Machado E.S., Seuánez H.N. et al. Composite analysis of the virome and bacteriome of HIV/HPV co-infected women reveals proxies for immunodeficiency. *Viruses.* 2019;11(5):422. <https://doi.org/10.3390/v11050422>.
- Łaniewski P., Cui H., Roe D.J., Barnes D., Goulder A., Monk B.J. et al. Features of the cervicovaginal microenvironment drive cancer biomarker signatures in patients across cervical cancerogenesis. *Sci Rep.* 2019;9(1):7333. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43849-5>.
- Kaelin E.A., Skidmore P.T., Łaniewski P., Holland L.A., Chase D.M., Herbst-Kralovetz M.M. et al. Cervicovaginal DNA Virome alterations are associated with genital inflammation and microbiota composition. *mSystems.* 2022;7(2):e0006422. <https://doi.org/10.1128/mssystem.00064-22>.
- Ameur A., Meiring T.L., Bunikis I., Häggqvist S., Lindau C., Lindberg J.H. et al. Comprehensive profiling of the vaginal microbiome in HIV positive women using massive parallel semiconductor sequencing. *Sci Rep.* 2014;4:4398. <https://doi.org/10.1038/srep04398>.
- France M., Alizadeh M., Brown S., Ma B., Ravel J. Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota. *Nat Microbiol.* 2022;7(3):367–378. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01083-2>.
- Jakobsen R.R., Haar T., Humaidan P., Jensen J.S., Kot W.P., Castro-Mejia J.L. et al. Characterization of vaginal DNA virome in health and dysbiosis. *Viruses.* 2020;12(10):1143. <https://doi.org/10.3390/v12101143>.
- Shannon B., Gajer P., Yi T.J., Ma B., Humphrys M.S., Thomas-Pavanel J. et al. Distinct effects of the cervicovaginal microbiota and herpes simplex type 2 infection on female genital tract immunology. *J Infect Dis.* 2017;215(9):1366–1375. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix088>.
- Labrie S.J., Samsone J.E., Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(5):317–327. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2315>.
- Parmar K.M., Gaikwad S.L., Dhakephalkar P.K., Kothari R., Singh R.P. Intriguing interaction of bacteriophage-host association: an understanding in the era of omics. *Front Microbiol.* 2017;8:559. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00559>.
- Manrique P., Bolduc B., Walk S.T., van der Oost J., de Vos W.M., Young M.J. Healthy human gut phageome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(37):10400–10405. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601060113>.
- Pride D.T., Salzman J., Haynes M., Rohwer F., Davis-Long C., White R.A. 3rd. et al. Evidence of a robust resident bacteriophage population revealed through analysis of the human salivary virome. *ISME J.* 2012;6(5):915–926. <https://doi.org/10.1038/ismej.2011.169>.
- Карахалис Л.Ю., Иванцов Н.С., Ли Н.В. Болезни периодонта в патогенезе неблагоприятных исходов беременности. *Доктор.Ру.* 2021;20(1):21–25. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-1-21-25>.
Karakhalis L.Yu., Ivantsiv N.S., Li N.V. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. *Doctor.Ru.* 2021;20(1):21–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-1-21-25>.
- Liu J., Yan R., Zhong Q., Ngo S., Bangayan N.J., Nguyen L. et al. The diversity and host interactions of Propionibacterium acnes bacteriophages on human skin. *ISME J.* 2015;9(9):2078–2093. <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.47>.
- Segura-Wang M., Gorzer I., Jaksch P., Puchhammer-Stöckl E. Temporal dynamics of the lung and plasma viromes in lung transplant recipients. *PLoS ONE.* 2018;13(7):e0200428. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200428>.
- Hobbs Z., Abedon S.T. Diversity of phage infection types and associated terminology: the problem with "lytic or lysogenic". *FEMS Microbiol Lett.* 2016;363(7):fnw047. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnw047>.
- Damelin L.H., Paximadis M., Mavri-Damelin D., Birkhead M., Lewis D.A., Tiemessen C.T. Identification of predominant culturable vaginal Lactobacillus species and associated bacteriophages from women with and without vaginal discharge syndrome in South Africa. *J Med Microbiol.* 2011;60(Pt. 2):180–183. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.024463-0>.
- Malki K., Shapiro J.W., Price T.K., Hilt E.E., Thomas-White K., Sircar T. et al. Genomes of Gardnerella strains reveal an abundance of prophages within the bladder microbiome. *PLoS ONE.* 2016;11:e0166757. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166757>.
- Kilic A.O., Pavlova S.I., Aplay S., Kiliç S.S., Tao L. Comparative study of vaginal Lactobacillus phages isolated from women in the United State and Turkey: prevalence, morphology, host range, and DNA homology. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8(1):31–39. <https://doi.org/10.1128/CDLI.8.1.31-39.2001>.
- Martin R., Soberón N., Escobedo S., Suárez J.E. Bacteriophage induction versus vaginal homeostasis: Role of H₂O₂ in the selection of Lactobacillus defective prophages. *Int Microbiol.* 2009;12(2):131–136. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19784933>.

44. van der Mee-Marquet N, Diene S.M., Barbera L., Courtier-Martinez L., LaFont L., Ouachée A. et al. Analysis of prophages carried by human infecting isolates provides new insight into the evolution of Group B Streptococcus species. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:514–521. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.024>.
45. Miller-Ensminger T., Garretto A., Brenner J., Thomas-White K., Zambom A., Wolfe A.J. et al. Bacteriophages of the Urinary microbiome. *J Bacteriol.* 2018;200(7):e00738–17. <https://doi.org/10.1128/JB.00738-17>.
46. Torcia M.G. Interplay among vaginal microbiome, immune response and sexually transmitted viral infections. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):266. <https://doi.org/10.3390/ijms20020266>.
47. Gosmann C., Anahtar M.N., Handley S.A., Farcasanu M., Abu-Ali G., Bowman B.A. et al. Lactobacillus-deficient cervicovaginal bacterial communities are associated with increased HIV acquisition in young South African women. *Immunity.* 2017;46(1):29–37. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.12.013>.
48. Brotman R. The vaginal microenvironment prior to incident STI. *Sex Transm Infect.* 2019;95:A19. <https://doi.org/10.1136/sextans-2019-sti.55>.
49. Карахалис Л.Ю., Пономарева Ю.С., Петренко В.С., Петренко С.И., Багдасарян Л.Ю. Коррекция микробиоты влагалища при сочетанной патологии. *Акушерство и гинекология.* 2020;(12):177–186. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.177-184>.
50. Karakhalis L.Yu., Ponomareva Yu.S., Petrenko V.S., Petrenko S.I., Bagdasaryan L.Yu. Correction if vaginal microbiota in associated pathology. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2020;(12):177–186. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.177-184>.
51. Jang S.J., Lee K., Kwon B., You H.J., Ko G. Vaginal lactobacilli inhibit growth and hyphae formation of *Candida albicans*. *Sci Rep.* 2019;9(1):8121. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44579-4>.
52. Tortelli B.A., Lewis W.G., Allsworth J.E., Member-Meneh N., Foster L.R., Reno H.E. et al. Associations between the vaginal microbiome and *Candida* colonization in women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;(2225):471.e1–471.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.10.008>.
53. Hester R.A., Kennedy S.B. *Candida* infection as a risk factor for HIV transmission. *J Women Health (Larchmt).* 2003;12:487–494. <https://doi.org/10.1016/S154099903766651612>.
54. van de Wijgert J.H.H.M., Morrison C.S., Cornelisse P.G.A., Munjoma M., Moncada J., Awlo P. et al. Bacterial vaginosis and vaginal yeast, but not vaginal cleansing, increase HIV-1 acquisition in African women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;48(2):203–210. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181743936>.
55. Apalata T., Carr W.H., Sturm W.A., Longo-Mbenza B., Moodley P. Determinants of symptomatic vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus type 1 infected women in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2014;2014:387070. <https://doi.org/10.1155/2014/387070>.
56. Plotkin B.J., Sigar I.M., Tiwari V., Halkyard S. Herpes simplex virus (HSV) modulation of *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* initiation of HeLa299 cell-associated biofilm. *Curr Microbiol.* 2016;72(5):529–537. <https://doi.org/10.1007/s00284-015-0975-7>.
57. Mazaheritehrani E., Sala A., Orsi C.F., Neglia R.G., Morace G., Blasi E. et al. Human pathogenic virus are retained in and released by *Candida albicans* biofilm in vitro. *Virus Res.* 2014;179:153–160. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2013.10.018>.
58. Nazik H., Joubert L.-M., Secor P.R., Sweere J.M., Bollyky P.L., Sass G. et al. Pseudomonas phage inhibition of *Candida albicans*. *Microbiology (Reading).* 2017;163(11):1568–1577. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000539>.
59. Li F., Chen C., Wei W., Wang Z., Dai J., Hao L. et al. The metagenome of the female upper reproductive tract. *Gigascience.* 2018;7(10):giy107. <https://doi.org/10.1093/gigascience/giy107>.
60. Cermelli C., Orsi C.F., Ardizzone A., Lugli E., Cenacchi V., Cossarizza A. et al. Herpes simplex virus type 1 dysregulates anti-fungal defenses preventing monocyte activation and downregulating toll-like receptor-2. *Microbiol Immunol.* 2008;52(12):575–584. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2008.00074.x>.
61. Murphy K., Mitchell C.M. The interplay of host immunity and environment on risk of bacterial vaginosis and associated reproductive health outcomes. *J Infect Dis.* 2016;214(Suppl. 1):29–35. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw140>.
62. Muzny C.A., Laniewski P., Schwebke J.R., Herbst-Kralovetz M.M. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect.* 2020;33(1):59–65. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000620>.
63. Amjadi F., Salehi E., Mehdizadeh M., Afatoonian R. Role of the innate immunity in female reproductive tract. *Adv Biomed Res.* 2014;3:1. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.124626>.
64. Rodriguez-Garcia M., Patel M.V., Shen Z., Wira C.R. The impact of aging on innate and adaptive immunity in the human female genital tract. *Aging Cell.* 2021;20(5):e13361. <https://doi.org/10.1111/acel.13361>.
65. Nguyen P.V., Kafka J.K., Ferreira V.H., Roth K., Kaushic C. Innate and adaptive immune responses in male and female reproductive tracts in homeostasis and following HIV infection. *Cell Mol Immunol.* 2014;11(5):410–427. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.41>.
66. Mtshali A., San J.E., Osman F., Garrett N., Balle C., Giandhari J. Temporal Changes in vaginal microbiota and genital tract cytokines among South African women treated for bacterial vaginosis. *Front Immunol.* 2021;12:730986. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.730986>.
67. Campos A.C.C., Murta E.F.C., Michelin M.A., Reis C. Evaluation of cytokines in endocervical secretion and vaginal pH from women with bacterial vaginosis or human papillomavirus. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:3420745. <https://doi.org/10.5402/2012/3420745>.
68. Liebenberg L.J.P., McKinnon L.R., Yende-Zuma N., Garrett N., Baxter C., Kharsany A.B.M. et al. HPV infection and the genital cytokine milieu in women at high risk of HIV acquisition. *Nat Commun.* 2019;10(1):5227. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13089-2>.
69. Lee L.-Y., Garland S.M. Human papillomavirus vaccination: The population impact. *F1000Research.* 2017;6:866. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10691.1>.
70. Spicknall I.H., Looker K.J., Gottlieb S.L., Chesson H.W., Schiffer J.T., Elmes J. et al. Review of mathematical models of HSV-2 vaccination: implications for vaccine development. *Vaccine.* 2019;37(50):7396–7407. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.067>.
71. Looker K.J., Elmes J.A.R., Gottlieb S.L., Schiffer J.T., Vickerman, Turner K.M.E. et al. Effect of HSV-2 infection on subsequent HIV acquisition: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(2):1303–1316. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30405-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30405-X).
72. Si J., Yu C., Guo Y., Bian Z., Meng R., Yang L. et al. Chronic hepatitis B virus infection and total and cause-specific mortality: a prospective cohort study of 0.5 million people. *BMJ Open.* 2019;9(4):e027696. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027696>.
73. Lanzieri T.M., Dollard S.C., Bialek S.R. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis.* 2014;22:44–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.12.010>.
74. Nelson D.B., Hanlon A., Nachamkin I., Haggerty C., Mastrogiannis D.S., Liu C. et al. Early pregnancy changes in bacterial vaginosis-associated bacteria and preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2014;28(2):88–96. <https://doi.org/10.1111/ppe.12106>.
75. Anahtar M.N., Byrne E.H., Doherty K.E., Bowman B.A., Yamamoto H., Soumillon M. et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity.* 2015;42(5):965–976. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.019>.
76. Pavlova S.I., Tao L. Induction of vaginal Lactobacillus phages by the cigarette smoke chemical benzo[a]pyrenediol epoxide. *Mutat Res.* 2000;466(1):57–62. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(00\)00003-6](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(00)00003-6).
77. Vander Borgh M., Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018;62:2–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>.
78. van Oostrum N., De Sutter P., Meys J., Verstraeten H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1809–1815. <https://doi.org/10.1093/humrep/det096>.
79. Salah R.M., Allam A.M., Magdy A.M., Mohamed A.S. Bacterial vaginosis and infertility: cause or association? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;167(1):59–63. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.10.031>.
80. Ruggeri M., Cannas S., Cubeddu M., Molicotti P., Piras G.L., Dessole S. et al. Bacterial agents as a cause of infertility in humans. *New Microbiol.* 2016;39(3):206–209. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27704144>.
81. Cattani P., Cerimele F., Porta D., Graffeo R., Ranno S., Marchetti S. et al. Age-specific seroprevalence of human herpesvirus 8 in Mediterranean regions. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9(4):274–279. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00490.x>.
82. Marci R., Gentili V., Bortolotti D., Monte G.L., 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>.
83. Caselli E., Bortolotti D., Marci R., Rotola A., Gentili V., Soffritti I. et al. HHV-6A infection of endometrial epithelial cells induces increased endometrial NK cell-mediated cytotoxicity. *Front Microbiol.* 2017;8:2525. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02525>.
84. Komaroff A.L., Rizzo R., Ecker J.L. Human Herpesviruses 6A and 6B in Reproductive Diseases. *Front Immunol.* 2021;12:648945. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.648945>.
85. Teixeira F.M.E., Pietrobon A.J., de Oliveira L.M., da Silva Oliveira L.M., Sato M.N. Maternal-fetal interplay in Zika virus infection and adverse perinatal outcomes. *Front Immunol.* 2020;11:175. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00175>.
86. Dagnew M., Belachew A., Tiruneh M., Moges F. Hepatitis E virus infection among pregnant women in Africa: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):519. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4125-x>.
87. Endalamaw A., Demisie A., Eshetie S., Habtewold T.D. A systematic review and meta-analysis of vertical transmission route of HIV in Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):283. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3189-3>.

87. Bhatta A.K., Keyal U., Liu Y., Gellen E. Vertical transmission of herpes simplex virus: an update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(6):685–692. <https://doi.org/10.1111/ddg.13529>.
88. Kagan K.O., Hamprecht K. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296:15–26. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4380-2>.
89. Bascietto F., Liberati M., Murgano D., Buca D., Iacovelli A., Flacco M.E. et al. Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(5):569–576. <https://doi.org/10.1002/uog.19092>.
90. Fettweis J.M., Serrano M.G., Brooks J.P., Edwards D.J., Girerd P.H., Parikh H.I. et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med.* 2019;25(6):1012–1021. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0450-2>.
91. Hočevár K., Maver A., Vidmar Šimic M., Hodžič A., Haslberger A., Seršen T.P. et al. Vaginal microbiome signature is associated with spontaneous preterm delivery. *Front Med.* 2019;6:201. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00201>.
92. Brown R.G., Al-Memar M., Marchesi J.R., Lee Y.S., Smith A., Chan D. et al. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes. *Transl Res.* 2019;207:30–43. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.12.005>.
93. Amabebe E., Chapman D.R., Stern V.L., Stafford G., Anumba D.O.C. Mid-gestational changes in cervicovaginal fluid cytokine levels in asymptomatic pregnant women are predictive markers of inflammation-associated spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol.* 2018;126:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.01.001>.
94. Ford J.H., Li M., Scheil W., Roder D. Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: a data-linkage study. *J Matern Neonatal Med.* 2019;32(2):279–285. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1378330>.
95. van den Veyver I.B., Ni J., Bowles N., Carpenter R.J.Jr., Weiner C.P., Yankowitz J. et al. Detection of intrauterine viral infection using the polymerase chain reaction. *Mol Genet Metab.* 1998;63(2):85–95. <https://doi.org/10.1006/mgme.1997.2651>.
96. DiGiulio D.B., Romero R., Kusanovic J.P., Gómez R., Kim C.J., Seok K.S. et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2010;64(1):38–57. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00830.x>.
97. DiGiulio D.B., Gervasi M.T., Romero R., Vaisbuch E., MazakiTovi S., Kusanovic J.P. et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in pregnancies with small-for-gestational-age-fetuses. *J Perinat Med.* 2010;38(5):495–502. <https://doi.org/10.1515/jpm.2010.076>.
98. Collado M.C., Rautava S., Aakko J., Isolauri E., Salminen S. Human gut colonization may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep.* 2016;6:23129. <https://doi.org/10.1038/srep23129>.
99. Lim E.S., Rodrigues C., Holtz L.R. Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community. *Microbiome.* 2018;6(1):87. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0475-7>.
100. Payne M.S., Keelan J.A., Stinson L.F. Re: "Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community". *Microbiome.* 2019;7(1):20. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0642-5>.
101. Lim E.S., Rodriguez C., Holtz L.R. Reply Re: "Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community". *Microbiome.* 2019;7(1):21. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0640-7>.
102. Baghbani T., Nikzad H., Azadbakht J., Izadpanah F., Kashani H.H. Dual and mutual interaction between microbiota and viral infections: a possible treat for COVID-19. *Microb Cell Fact.* 2020;19(1):217. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01483-1>.
103. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., Rizzo G., Buca D., Liberati M. et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100107. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>.
104. Qiu L., Liu X., Xiao M., Xie J., Cao W., Liu Z. et al. SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):813–817. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa375>.
105. Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020;395:809–815. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
106. Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S., Zupan V., Suffee C., Cao J.D. et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>.
107. Groß R., Conzelmann C., Müller J.A., Stenger S., Steinhart K., Kirchhoff F. et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet.* 2020;395:1757–1758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31181-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31181-8).

Информация об авторах:

Карахалис Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; врач акушер-гинеколог, Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции; 350007, Россия, Краснодар, ул. Площадь Победы, д. 1; lomela@mail.ru

Конonenко Татьяна Сергеевна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; kononenkotc@yandex.ru

Жигаленко Анжела Рубеновна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; главный врач, Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции; 350007, Россия, Краснодар, ул. Площадь Победы, д. 1; kpspir@mail.ru

Information about the authors:

Liudmila Yu. Karakhalis, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Obstetrician Gynecologist, Krasnodar Regional Centre of Family Health Protection and Reproduction; 1, Victory Square St., Krasnodar, 350007, Russia; lomela@mail.ru

Tatyana S. Kononenko, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; kononenkotc@yandex.ru

Anzhela R. Zhigalenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Chief Physician of Krasnodar Regional Centre of Family Health Protection and Reproduction; 1, Victory Square St., Krasnodar, 350007, Russia; kpspir@mail.ru