

2  
НОМЕР



ISSN 2304-9081

Электронный журнал  
On-line версия журнала на сайте  
<http://www.elmag.uran.ru>

# БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН



2016

**УЧРЕДИТЕЛИ**

УРАЛЬСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РАН  
ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© Коллектив авторов, 2016

УДК 616.6

*С.В. Ришчук, Кахиани Е.И., Мирский В.Е., Душенкова Т.А.*

## **ПОЛОВЫЕ ИНФЕКЦИИ И РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СЕМЬИ**

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

В обзоре представлены материалы, касающиеся влияния наиболее значимых половых экзогенных и эндогенных бактериальных и вирусных инфекций на репродуктивный потенциал женщин и мужчин в составе семейной пары. Рассмотрено значение выше указанных инфекций в формировании мужского и женского бесплодия, а также их влияние на исходы беременности на разных этапах эмбрио- и фетогенеза. Дана характеристика эндогенной микробиоты у женщин и мужчин, различные варианты её нарушения, а также этапы развития эндогенной вирусно-бактериальной инфекции. Представлены основные механизмы влияния вирусных и бактериальных патогенов на репродуктивную систему у женщин и мужчин.

*Ключевые слова:* половые инфекции, репродуктивное здоровье, репродуктивные потери.

---

---

*S.V. Rishchuk, E.I. Kahiani, V.E. Mirskij, T.A. Dushenkova*

## **STDS AND REPRODUCTIVE POTENTIAL OF THE FAMILY**

North-Western State Medical University named I.I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia

The review presents the materials concerning the most important sexual effects of exogenous and endogenous bacterial and viral infections on reproductive capacity of women and men from the couples. Deals with the importance of the above mentioned infections in the formation of male and female infertility, as well as their impact on pregnancy outcomes at different stages of embryo - and fetogenesis. The characteristic of the endogenous microbiota in women and men, different options for its violations, and stages of development of endogenous viral and bacterial infections. The main mechanisms of the influence of viral and bacterial pathogens on the reproductive system in women and men.

*Keywords:* genital infections, reproductive health, reproductive losses.

Репродуктивный потенциал – это уровень физического и психического состояния отдельного человека (комплексный индивидуальный показатель, отражающий единство биологического и социального состояния индивидуума), который в оптимальном случае позволяет воспроизводить здоровое потомство и обеспечивать баланс репродуктивного здоровья [54].

Репродуктивное здоровье и репродуктивные потери являются важными составляющими репродуктивного потенциала населения. Одним из основных факторов, его ухудшающим, являются инфекции. В структуре гинекологической патологии воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ)

занимают первое место, а их распространенность не имеет тенденции к снижению. Их негативное влияние можно представить на двух важных этапах реализации репродуктивной функции семейной пары: 1) на этапе до наступления беременности – при формировании мужского и женского бесплодия; и 2) во время беременности, когда имеют место репродуктивные потери.

В последнее время репродуктивные потери объединяют в так называемый синдром потери плода, включающий следующие состояния: один или более самопроизвольных выкидышей или неразвивающаяся беременность в сроке 10 недель и более; мертворождение; неонатальная смерть как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности; три самопроизвольных выкидыша или более на преембрионической или ранней эмбрионической стадии, когда исключены анатомические, генетические и гормональные причины невынашивания [33, 36, 39, 58].

Если синдром потери плода не реализуется, тогда беременность заканчивается срочными или преждевременными родами. Однако имеют место различные аномалии у плода (а затем у новорожденного), сформированные на различных этапах эмбрио- и фетогенеза (рис. 1) [4].

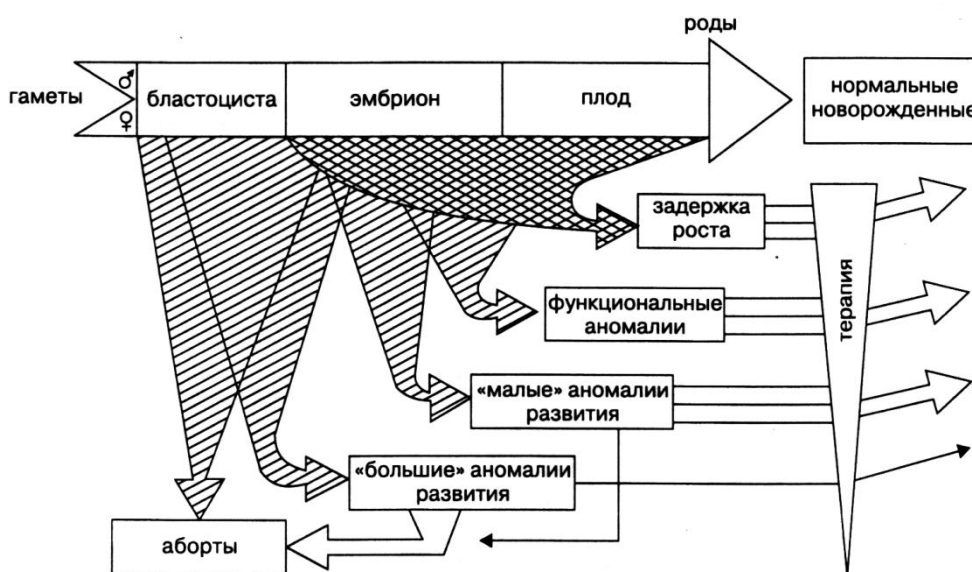


Рис. 1. Возможные исходы беременностей и родов при воздействии инфекционных факторов на разных этапах эмбрио- и фетогенеза [4].

Нормальный ход эмбрионального развития требует соблюдения определенных условий в рамках конкретной и четкой генетической программы. В ходе этого сложного процесса формирования нового организма (системогенеза)

нез по Анохину) существуют периоды повышенной чувствительности зародыша к действию экзогенных и эндогенных факторов (рис. 2). При этом выделяют периоды имплантации оплодотворенной яйцеклетки (конец 1-й - начало 2-й недели после оплодотворения) и плацентации, эмбриональный (4-8 недель) и фетальный (с 9-й недели) периоды.

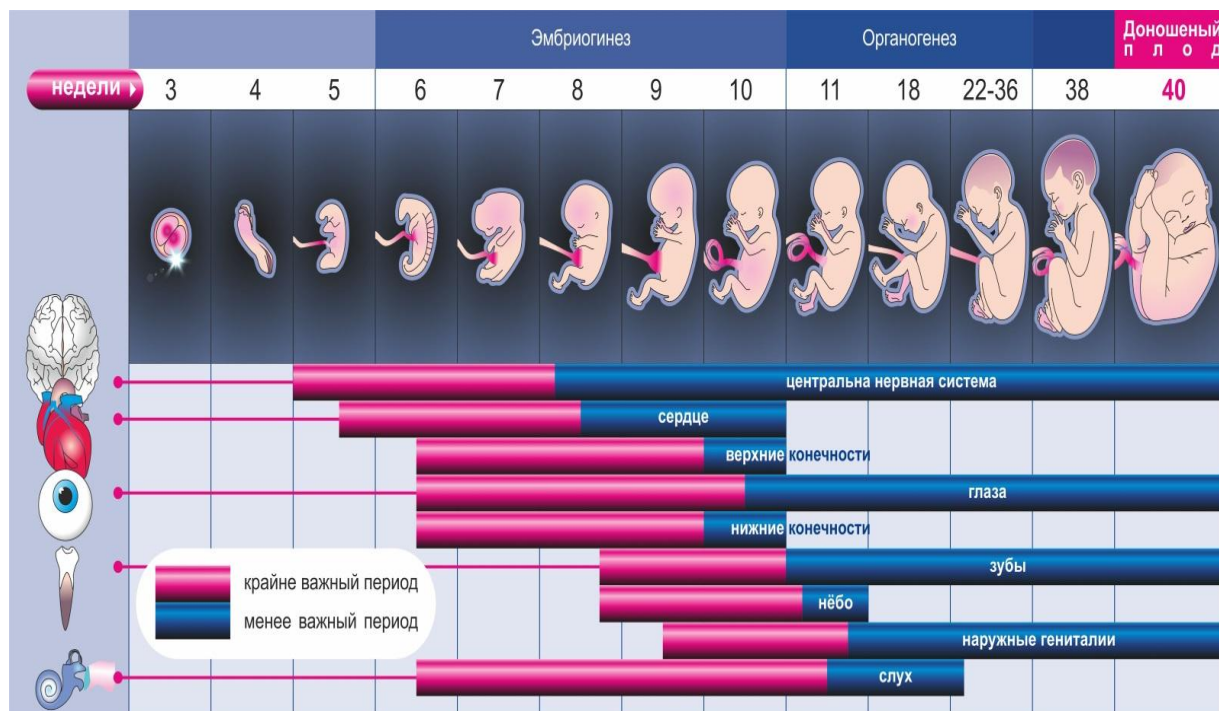


Рис. 2. Критические периоды повышенной ранимости эмбриона и плода в течение внутриутробного периода жизни.

При нарушениях нормального хода эмбрионального развития могут возникать различные отклонения, приводящие к возникновению врожденных пороков развития (ВПР): гамеопатии, бластопатии, эмбриопатии и фетопатии (рис. 1).

К **гамеопатиям** относят патологию развития, связанную с изменением наследственного материала в процессе закладки и развития половых клеток родителей (гаметогенез), либо во время оплодотворения и первых стадий дробления уже оплодотворенной яйцеклетки (зиготы). Изменения наследственных структур клетки могут приводить к гибели (летальные мутации) зародыша, самопроизвольному аборту, мертворождению, грубым порокам развития, различным наследственным заболеваниям, в том числе и хромосомным заболеваниям и ферментопатиям.

К **бластопатиям** относят патологию зародыша, возникшую под влия-

нием различных вредных факторов в период интенсивного дробления оплодотворенной яйцеклетки (4-15-й дни после оплодотворения). Они могут проявляться эктопической имплантацией зародыша (внематочная беременность), нарушением формирования плаценты (несовместимых или совместимых с жизнью) и формированием таких грубых уродств, как циклопия, сирингомиелия и др. Однако большая часть возникающих blastopathий завершаются самопроизвольными абортами.

К *эмбриопатиям* относят патологию зародыша, обусловленную действием вредных агентов в период с 16-20-го дня после оплодотворения до конца 8-й недели внутриутробного развития (то есть в период бурного органогенеза). При этом возможно образование ВПР, гибель эмбриона, самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды.

Репродуктивные потери на разных сроках беременности чрезвычайно велики и в среднем составляют от 14 до 22%. Особенно большие потери происходят в первые 2 недели с момента зачатия. Они могут достигать 75% и объясняются патологией оплодотворения и несовершенной имплантацией. На 3-6 неделях потери составляют не менее 10% за счет резорбции и микроабортов. Около 50% спорадических ранних выкидышей обусловлено хромосомными дефектами, в сроках 8-11 недель доля хромосомных патологий составляет 41-50%, а к 16-19 неделям снижается до 30%. Особенно крупные потери в первые недели и месяцы внутриутробного развития обусловлены летальными мутациями, что обеспечивает естественный отбор и освобождение от патологически измененных зародышей [11]. Таким образом, число выживших новорожденных с врожденными пороками составляет не более 6%.

К *фетопатиям* относят повреждения плода, возникающие под влиянием вредных (чаще инфекционных) факторов с 9-й недели внутриутробного периода и до момента рождения. Для фетального периода характерны интенсивные периоды роста и дифференциации тканей на уровне гистогенеза. В основе этих процессов могут лежать нарушения клеточной миграции и связанные с ними гетеротопии, недостаточность процессов миелинизации и др. Ранние фетопатии, формирующиеся на 9-29 неделях беременности, могут проявляться такими грубыми дефектами ЦНС, как микроцефалия, микрогирия, порэнцефалия и др. Поздние фетопатии (после 28-29 недель беременности) характеризуются преобладанием признаков незрелости тканей и органов

и клинически проявляются функциональными расстройствами сердечно-сосудистой системы (шумы, нарушения ритма), дыхательными расстройствами (цианоз, апноэ и др.), печени (желтуха), почек и др.

Очевидно, фетопатии возникают значительно чаще, чем принято считать, именно они служат основой нарушений адаптации новорожденных к внеутробной жизни (слабое сосание, срыгивание, недостаточная прибавка в весе и пр.). Считается, что беременности высокого риска в целом в популяции составляют от 10 до 26%.

Рассмотрим инфекционную патологию и соответственно спектр патогенов, которые могут негативно сказываться на репродуктивном потенциале человеческой популяции в виде формирования бесплодия, синдрома потери плода и различных аномалий у новорожденных с преждевременными или срочными родами. Необходимо напомнить, что преждевременными считаются роды, наступившие в сроки беременности от 22 до 37 недель (259 дней), начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструальном цикле, при этом масса тела плода составляет от 500 до 2500 г. [91, 94].

Единая общепринятая классификация инфекционных заболеваний мочеполовой системы у женщин, полностью удовлетворяющая специалистов и учитывающая каноны инфектологии, отсутствует. Однако ещё Е.Ф. Киной [23] предпринята попытка представить перечень этих заболеваний, в основу которого была взята классификация ВОЗ 1985 года. Ниже представлена данная классификация (табл. 1) с некоторыми изменениями и дополнениями, внесенными в последующие годы, согласно которой всю половую инфекцию или инфекционные заболевания мочеполовой системы у женщин можно подразделить на экзогенную и эндогенную патологию [41, 45, 49].

Экзогенные половые инфекции – это заболевания, передающиеся половым путём (или сексуально-трансмиссивные заболевания), которые подразделяются на классические венерические заболевания, сексуально-трансмиссивные заболевания с преимущественным поражением половых органов и сексуально-трансмиссивные заболевания с преимущественным поражением неполовых органов. Имеется группа экзогенных заболеваний, передающихся неполовым путём (или сексуально-нетрансмиссивных), однако нередко вовлекающих в патологический процесс половую систему.



Таблица 1. Классификация инфекционных/паразитарных заболеваний мочеполовой системы у женщин [41, 45, 49]

Название заболевания	Возбудитель
<b>I. Экзогенные сексуально-трансмиссивные (половые) инфекции</b>	
<b>1. Классические венерические заболевания</b>	
Сифилис	<i>Treponema pallidum</i>
Гонорея (нейссерияльная инфекция)	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Шанкрод (мягкий шанкр)	<i>Haemophilus ducrey</i>
Донованоз (паховая гранулёма)	<i>Callymmatobacterium granulomatis</i>
Венерическая лимфогранулёма (болезнь Дюрана-Никола-Фавре)	<i>Chlamydia trachomatis</i> (серовары L1,L2,L3)
<b>2. Заболевания с преимущественным поражением половых органов</b>	
Урогенитальная хламидийная инфекция (Урогенитальный хламидиоз)	<i>Chlamydia trachomatis</i> (15 сероваров: А-К)
Урогенитальная трихомонадная инфекция (урогенитальный трихомониаз)	<i>Trichomonas vaginalis</i>
Урогенитальная микоплазменная инфекция* (урогенитальный микоплазмоз)	<i>Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis</i>
Урогенитальная папилломавирусная инфекция	<i>Papillomavirus hominis</i>
Урогенитальная герпетическая инфекция	<i>Herpes simplex virus 1 и 2 типов</i>
Лобковый педикулёз (фтириаз)	<i>Phthirus pubis</i>
Чесотка	<i>Sarcoptes scabiei</i>
Генитальный контактиозный моллюск (molluscum contagiosum)	Вирус оспенной группы ( <i>Molluscipoxvirus</i> -MCV-1, MCV-2)
Урогенитальный шигеллез гомосексуалистов	<i>Shigella dysenteriae, Shigella boydii, Shigella flexneri</i> и <i>Shigella sonnei</i> .
<b>3. Заболевания с преимущественным поражением других (неполовых) органов</b>	
ВИЧ-инфекция	<i>HIV 1</i> и <i>HIV 2</i>
Вирусные гепатиты В, С, D, Е	<i>Virus hepatitis В, С, D, Е</i>
Цитомегалия	<i>Cytomegalovirus hominis</i>
Амебиаз	<i>Entamoeba histolytica</i>
Лямблиоз	<i>Lambliа (Giardia) intestinalis</i>
<b>II. Экзогенные сексуально-нетрансмиссивные инфекции</b>	
Туберкулёз половых органов	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Актиномикоз половых органов	<i>Actinomyces israelii</i> и др.
Токсоплазмоз половых органов	<i>Toxoplasma gondii</i>
<b>III. Эндогенная половая инфекция</b>	
Местная негенерализованная эндогенная инфекция (в пределах мочеполовой системы)	Представители факультативной части постоянной (автохтонной, резидентной) условно-патогенной микробиоты (перечень патогенов в табл. 2)
Генерализованная эндогенная инфекция (за пределами мочеполовой системы)	

Примечание: \* можно отнести одновременно к экзогенной и эндогенной инфекции

Отдельной большой группой представлены условные патогены (табл. 2), находящиеся в пределах мочеполовой системы и составляющие эндогенную микрофлору или микробиоту. Они при определённых условиях могут также вызывать эндогенную инфекцию или заболевание с формированием воспалительных очагов в органах мочеполовой системы.

Таблица 2. Эндогенная микробиота вагины [59, 92]

Микроорганизмы	Частота обнаружения* (%)	Условная патогенность
<b>Факультативные анаэробные бактерии</b>		
<i>Lactobacillus spp.</i>	50-90/71-100	--
<i>Staphylococcus spp.</i>	0-65/62	+
<i>Corynebacterium spp.</i>	0-60/30-40	+
<i>Atopobium spp.</i>	?	+
<i>Streptococcus spp.</i>	10-59/30-40	+
<i>Enterococcus spp.</i>	0-27	+
<i>Gardnerella spp.</i>	17-43/6-60	+
<i>Enterobacteriaceae</i>	6-15/5-30	+
<i>Ureaplasma spp.</i>	0-54/6-7	+
<i>Mycoplasma hominis</i>	2-15	+
<b>Облигатные анаэробные бактерии</b>		
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	14-28/80-88	+
<i>Lactobacillus spp.</i>	29-60/5-30	--
<i>Eubacterium spp.</i>	0-36	+
<i>Bacteroides spp.</i>	4-80/9-13	+
<i>Fusobacterium spp.</i>	0-23/14-40	+/--
<i>Veillonella spp.</i>	9-29/11-14	+/--
<i>Propionibacterium spp.</i>	0-14/25	+
<i>Bifidobacterium spp.</i>	5-15/12	--
<i>Clostridium spp.</i>	5-18/10-25	+
<i>Prevotella spp.</i>	60	+
<i>Porphyromonas spp.</i>	31	+
<i>Mobiluncus spp.</i>	30-90	+
<b>Грибы - <i>Candida spp.</i></b>		
<i>C. albicans, C. tropicalis, C.pseudotropicalis, C.glabrata, C.krusei, C.parapsilosis, Torulopsis glabrata</i> и др.	13-16/15-20	+

Примечание: \* вариация частоты встречаемости связана с вариациями данных различных авторов.

Эндогенная микрофлора или микробиота биотопов мочеполовой системы женщины, составляющая эндогенный микробиоценоз, неоднородна. Она включает: 1) постоянную (автохтонную, резидентную) её составляющую (99%) и 2) транзиторную (аллохтонную, случайную) составляющую (1%).



Постоянная или резидентная микрофлора в свою очередь подразделяется на: а) облигатную (обязательную, основную или индигенную), составляющую 80-90% и б) факультативную (необязательную, дополнительную), составляющую 10-20% [44, 45, 47, 48, 49]. Факультативная часть постоянной или резидентной микробиоты, включающая условно-патогенные микроорганизмы (преимущественно бактерии), нередко совместно с экзогенной половой инфекцией участвует в формировании воспалительных очагов в органах мочеполовой системы. В современных условиях в 90% случаев причиной воспалительных процессов половых органов является смешанная флора [41, 45, 49].

Облигатная часть резидентной микрофлоры, которая представлена у женщин *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* и находится преимущественно в вагинальном биотопе, является той «нормальной» микрофлорой, которая не участвует в формировании воспалительных очагов из-за отсутствия факторов патогенности и создаёт тот бактериальный «буфер», который в норме препятствует вегетации условно-патогенной эндогенной микробиоты и внедрению возбудителей экзогенной половой инфекции [47-49].

Таким образом, условиями облигатности или критериями «нормальности» микрофлоры являются следующие: 1) симбиоз макро- и микроорганизма по типу мутуализма (от лат. *mutuus* - взаимный), при котором оба связанных между собой организма извлекают из совместного существования взаимные выгоды; 2) отсутствие факторов патогенности; 3) обеспечение микроорганизмом колонизационной резистентности в биотопе, которая предполагает наличие механизмов, придающих индивидуальную и анатомическую стабильность нормальной микрофлоре и предотвращающих заселение хозяина посторонними микроорганизмами, то есть происходит реализация микробоцидных и фунгицидных свойств [49].

Из выше перечисленных патогенов в 1971 г. наиболее опасные врожденные инфекции ВОЗ объединила в TORCH-комплекс – группу вирусно-бактериально-паразитарных инфекций, вызывающих стойкие структурные изменения организма [80]. Как правило, в группу TORCH-инфекций включают следующие заболевания: Т – токсоплазмоз (*Toxoplasmosis*), О – другие инфекции (*Others*), R – краснуху (*Rubella*), С – цитомегаловирусную инфекцию (*Cytomegalovirus*), Н – герпес (*Herpes simplex virus*). Группа О – другие

инфекции (others) подразумевает такие, влияющие на плод, инфекции, как: хламидиоз, гепатиты В и С [76, 79, 91]. Недавно в этот перечень включили и ВИЧ-инфекцию [25, 73]. Особенность TORCH – инфекций в том, что, протекая бессимптомно, при первичном заражении ими во время беременности они могут оказывать выраженное тератогенное воздействие на плод, особенно на его центральную нервную систему. При этом значительно повышается вероятность выкидыша и мертворождения, а при срочных или преждевременных родах в большом проценте случаев у новорожденных возникают пороки развития и уродства с инвалидизацией.

Защита от распространения экзогенных (например, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*) и эндогенных условно-патогенных микроорганизмов у женщин обеспечивается не только колонизационной резистентностью «нормальной» облигатной микробиоты, но и другими разнообразными биологическими механизмами, противодействующими ее развитию. Первым уровнем защиты является сомкнутое состояние половой щели. Вторым уровнем (чрезвычайно важный) – кислая среда влагалища (она же связана с функционированием «нормальной» микрофлоры). Третьим уровнем защиты является слизь цервикального канала, содержащая лизоцим, лактоферрин и антимикробные пептиды. Кроме того, экто- и эндоцервикс, а также клетки влагалищного эпителия располагают местной специфической врожденной и приобретенной (адаптивной) иммунной защитой от инфекции.

Запуск инфекционного процесса с формированием в дальнейшем воспалительных очагов в органах мочеполовой системы начинается с воздействия экзогенных и эндогенных триггерных (пусковых) факторов (табл. 3 и 4), при воздействии которых меняется соотношение облигатной и факультативной частей микробиоты, что классифицируется как дисбиоз или дисбактериоз влагалища [15, 18].

Одной из основных причин запуска дисбиотического процесса влагалища являются экзогенные половые инфекции с возникновением экзогенно-эндогенной микст-инфекции.

Возбудители половых инфекций, как разновидность экзогенных факторов, могут также влиять на влагалищный микробиоценоз, как непосредственно, так и опосредованно через эндокринно-иммунные механизмы. На примере хламидийной инфекции доказано непосредственное влияние гормонов и

цитокинов на бактериальную клетку (в том числе на её геном), приводящее к образованию аберрантных форм и персистенции [40, 64].

*Таблица 3.* Основные эндогенные триггерные факторы формирования дисбиоза влагалища [15, 18]

ЭНДОГЕННЫЕ ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ
Эндокринопатии и гормональные изменения при половом созревании, при беременности, после родов и абортов.
Нарушение в системе общего и местного иммунитета.
Нарушение соотношения облигатной и факультативной микрофлоры (анаэробная экспрессия) за счёт индукции лизогении в лактофлоре.
Снижение удельного веса H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -продуцируемых лактобацилл вагинального секрета (снижение колонизационной резистентности лактобацилл).
Желудочно-кишечный тракт в качестве резервуара микроорганизмов, ассоциированных с дисбиозом влагалища (не исключается влияние токсинов факультативной микрофлоры кишечника)
Нарушение целостности и/или атрофия участков эпителия слизистой влагалища.

*Таблица 4.* Основные экзогенные триггерные факторы формирования дисбиоза влагалища [15, 18]

ЭКЗОГЕННЫЕ ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ
Терапия антибиотиками, цитостатиками, кортикостероидами, противовирусными, противогрибковыми препаратами, лучевая терапия.
Частые и чрезмерные влагалищные души, спринцевания (изменение pH влагалищной среды и ухудшение аффинности рецепторов к лактофлоре).
Беспорядочные половые связи с большим количеством сексуальных партнеров (воздействие спермы и смегмы на облигатную флору).
Пороки развития и анатомические деформации после разрывов в родах, хирургических вмешательств и/или лучевой терапии.
Инородные тела во влагалище и матке: влагалищные тампоны или диафрагмы, пессарии, ВМС и др., спермициды.
Воздействие различных химических и физических факторов (в том числе облучения).
Стрессы, дефекты питания (белковое и витаминное голодание).
Инфицирование возбудителями половых инфекций (хламидиями, трихомонадами, нейссериями и др.).

Подтверждением влияния патогенов на формирование дисбиоза влагалища являются исследования, в которых доказана более частая выявляемость хламидий, микоплазм (*M. hominis*), уреоплазм в количестве 10<sup>4</sup> ЕИЦ/мл и

выше, а также трихомонад в группе женщин с бактериальным вагинозом. Следует отметить, что при хламидийной инфекции на формирование вагиноза влияет наличие самого патогена во влагалище и/или эндоцервиксе [42, 46].

Что же следует вкладывать в понятие «дисбиоз» или «дисбактериоз» влагалища или другого биотопа? На наш взгляд, это, прежде всего, выраженные нарушения соотношения облигатной и факультативной микробиоты, а с клинической точки зрения – вариант смешанной эндогенной или аутоинфекции. По Н.А. Гавришевой и Т.В. Антоновой [14], под дисбактериозом необходимо понимать стойкие количественные и качественные изменения в составе бактериальной микрофлоры, обусловленные нарушением микроэкологии биотопа в результате дефекта механизмов адаптации, защитных и компенсаторных реакций; большое значение в возникновении аутоинфекционных процессов принадлежит снижению резистентности организма – возникновение иммунодефицитов.

Понятие «дисбиоз» намного шире, чем «дисбактериоз». Дисбактериоз характеризует нарушение качественного и количественного состава бактериальной микрофлоры. Дисбиоз включает нарушения, касающиеся не только бактериальной микрофлоры, но и других представителей микробиоценоза (грибов, вирусов, простейших). Однако критерии оценки формирования дисбиоза с участием вирусов и простейших нуждаются в разработке.

Если учитывать бактериальную микробиоту и грибы, принципиально можно выделить несколько основных вариантов дисбиоза влагалища (рис. 3) [32, 45, 49, 55]:

➤ *анаэробный дисбактериоз (анаэробный бактериальный дисбиоз или дисбиоз влагалища с преобладанием анаэробной бактериальной микрофлоры или бактериальный вагиноз)*, когда преобладают только анаэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой;

➤ *аэробный дисбактериоз (аэробный бактериальный дисбиоз или дисбиоз влагалища с преобладанием аэробной бактериальной микрофлоры)*, когда преобладают только аэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой;

➤ *смешанный дисбактериоз (аэробно-анаэробный бактериальный дисбиоз или дисбиоз влагалища с преобладанием аэробной и анаэробной бак-*

териальной микрофлоры), когда в одинаковой степени преобладают аэробные и анаэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой.

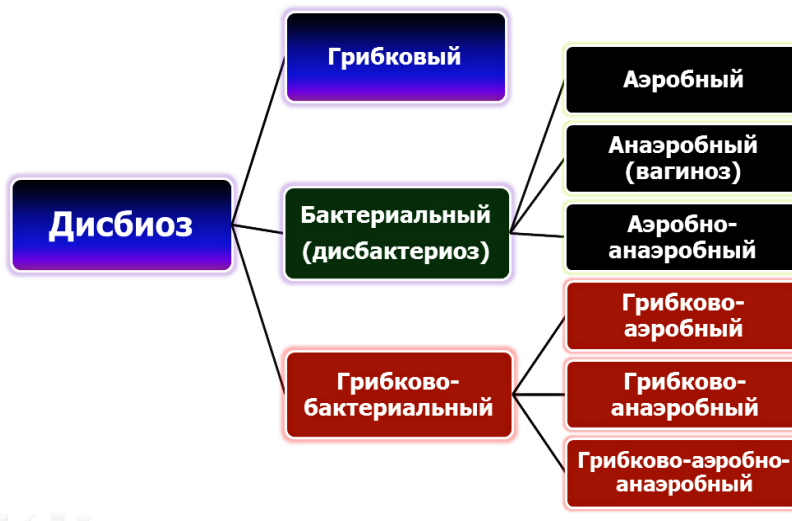


Рис. 3. Разновидности дисбиотического процесса во влагалище [32, 45, 49, 55].

Во всех трёх случаях доля облигатной бактериальной микрофлоры меньше 80%, а количество грибов рода *Candida* в норме ( $<10^4$  КОЕ).

Отдельными разновидностями дисбиоза влагалища являются варианты, когда имеет место увеличенное накопление грибов рода *Candida* ( $>10^4$  КОЕ) при нормальном количестве облигатной бактериальной микрофлоры, а также при снижении облигатной бактериальной микрофлоры и преобладании факультативной в различных выше представленных разновидностях.

Таким образом, можно говорить ещё о двух вариантах дисбиоза влагалища:

- *грибковый дисбиоз (вульвовагинальный кандидоз)* – когда имеется преобладание грибов рода *Candida* на фоне достаточного количества облигатной бактериальной микрофлоры;
- *грибово-бактериальный дисбиоз* – когда преобладают грибы рода *Candida* на фоне уменьшения ( $<80\%$ ) облигатной бактериальной микрофлоры.

Последний вариант может быть в 3 разновидностях:

- а) *грибово-анаэробный дисбиоз* – накопление грибов рода *Candida* ( $>10^4$  КОЕ) и преобладания ( $>20\%$ ) факультативной анаэробной бактериальной микробиоты над облигатной;

б) *грибково-аэробный дисбиоз* – накопление грибов рода *Candida* ( $>10^4$  КОЕ) и преобладания ( $>20\%$ ) факультативной аэробной бактериальной микробиоты над облигатной;

в) *грибково-анаэробно-аэробный дисбиоз* – накопление грибов рода *Candida* ( $>10^4$  КОЕ) и преобладание ( $>20\%$ ) факультативной аэробной и анаэробной бактериальной микрофлоры над облигатной; причём имеет место преобладание в одинаковой степени обеих групп бактерий.

При анаэробном дисбактериозе или анаэробном бактериальном дисбиозе (бактериальном вагинозе) из факультативной части эндогенной микробиоты основные участники представлены в таблице 5, из которых наиболее часто встречаются бактерии из родов *Gardnerella*, *Atopobium*, и *Prevotella* [70, 65, 85].

Таблица 5. Основные бактериальные патогены, участвующие в формировании анаэробного дисбактериоза влагалища (бактериального вагиноза)

Тип	Порядок	Род
<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridiales</i>	<i>Veillonella</i>
		<i>Megasphaera</i>
		<i>Peptoniphilus</i>
		<i>Dialister</i>
<i>Actinobacteria</i>	<i>Actinomycetales</i>	<i>Lachnobacterium</i>
		BVAB1 (Bacterial vaginosis associated bacterium 1)
		BVAB2 (Bacterial vaginosis associated bacterium 2)
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidales</i>	BVAB3 (Bacterial vaginosis associated bacterium 3)
		<i>Mobiluncus</i>
<i>Fusobacteria</i>	<i>Fusobacteriales</i>	<i>Gardnerella</i>
		<i>Atopobium</i>
		<i>Eggerthella</i>
		<i>Prevotella</i>
		<i>Porphyromonas</i>
		<i>Fusobacterium</i>
		<i>Leptotrichia</i>
		<i>Sneathia</i>

Из недавно пополнивших список «участников» (*Atopobium vaginae*, *Mycoplasma genitalium*, *Leptotrichia* и *Megasphaera species*, неидентифицированными видами *Clostridium*) все, кроме микоплазм, оказались строгими анаэробами [28].

Примерно в 84% случаев бактериальный вагиноз сочетается с дисбактериозом кишечника [27]. В этом случае вагиноз, вероятнее всего, является проявлением системного дисбиотического процесса, который затрагивает не только микробиоту мочеполовой системы, но и эндогенную микрофлору в различных полостях макроорганизма при воздействии на него каких-либо экзогенных и эндогенных факторов. В этом случае при подтверждении преобладания анаэробов в его различных биотопах данное нарушение в глобальном смысле можно назвать «анаэробнозом» и расценивать как один из вариантов эндогенной инфекции с формированием дисбиотических очагов не только в урогенитальном тракте, но и в пищеварительной системе.

Дисбиоз влагалища (как и дисбиоз в других полостных органах) можно рассматривать как начальный этап формирования эндогенной инфекции. Эндогенные бактериальные инфекции (ЭБИ) – это неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания, вызываемые комменсальной аутофлорой, которая при определенных условиях проявляет свой патогенный потенциал либо в местах своего естественного обитания (урогенитальный тракт), либо в других органах при инфицировании внутренней среды макроорганизма, что сопровождается нарушением его гомеостаза с развитием воспалительной реакции локального и/или системного характера [16]

Этапность формирования эндогенной бактериальной инфекции можно представить следующим образом (рис. 4).



Рис. 4. Нарушение вагинальной микробиоты у женщин и его последствия [45, 49]



На начальном этапе под влиянием эндогенных или экзогенных триггерных факторов формируется *дисбиотический процесс*, сопровождающийся снижением количества облигатной микробиоты, который может ограничиваться бактериемией и антигенемией в результате чрезмерного (надпорогового) накопления факультативной условно-патогенной эндогенной бактериальной микрофлоры.

При этом могут иметь место иммунопатологический и антиапоптозный эффекты, а также хромосомные aberrации, связанные с некоторыми представителями факультативной микробиоты (в частности с микоплазмами), приводящие к формированию аутоиммунных реакций, опухолевой трансформации и присоединению вторичной инфекции [3, 38].

На следующем этапе может развиваться воспалительный процесс в органах мочеполовой системы (вариант *местной негенерализованной эндогенной инфекции*) с нарушением функции этих органов. При распространении патогенов за пределами мочеполовой системы и формировании воспалительных очагов в органах других систем можно говорить о *генерализованной эндогенной инфекции*. При этом может отсутствовать размножение бактерий в крови и иметь место транзиторная бактериемия и антигенемия, а также отсутствовать другие клинико-лабораторные признаки сепсиса [51]. Однако при выраженном ослаблении иммунорезистентности может формироваться септицемия и септикопиемия со всеми их проявлениями и последствиями.

При инфицировании возбудителями инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и формировании при их участии дисбиотического процесса возникновение в дальнейшем и локализация характерных для данной экзоинфекции воспалительных очагов в мочеполовой системе будет зависеть, в первую очередь, от *видовой принадлежности возбудителя* и его *тропности* к определённым тканям. При этом в возникновении воспалительных очагов и различных осложнений, кроме экзогенного патогена, могут участвовать представители «модифицированной» факультативной эндогенной микробиоты. Клиническая картина при том или ином инфекционном процессе будет полностью зависеть от наличия и локализации воспалительных очагов. Характерные для различных экзогенных половых инфекций воспалительные очаги и осложнения представлены в таблице 6 [43].

Из осложнений, в первую очередь, обращает внимание нарушение фер-

тельности в виде трубно-перитонеальной, эндокринной и маточной его форм. Трубно-перитонеальное бесплодие формируется за счёт органического или функционального нарушения проходимости маточных труб из-за воспалительного процесса. Эндокринное бесплодие – за счёт овуляторных нарушений и нарушений жёлтого тела, которые бывают при воспалительном процессе в яичниках. Маточное бесплодие – за счёт нарушения созревания эндометрия при воспалительном процессе в матке.

**Таблица 6.** Характерная патология органов мочеполовой системы при репродуктивно значимых половых инфекциях у женщин [43, 49]

<b>Патоген</b>	<b>Характерные воспалительные очаги в органах мочеполовой системы</b>	<b>Осложнения</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Уретрит, цистит, цервицит, эндометрит, сальпингит, проктит, периаппендицит, бартолинит, перигепатит, конъюнктивит, венерическая лимфогранулёма.	Бесплодие, эктопическая беременность, хронические абдоминальные боли, реактивный артрит, поражение гениталий и ЖКТ, осложнения при маточной беременности, синдром Fitz-Hugh-Curtis
<i>Mycoplasma hominis</i>	Уретрит, цервицит, вагинит, сальпингоофорит, эндометрит, пиелонефрит (острый), цистит.	Осложнения при маточной беременности, реактивный артрит
<i>Ureaplasma species</i>	Уретрит, цистит, вагинит, сальпингоофорит, МКБ, эндометрит (?), цервицит.	Осложнения при маточной беременности, реактивный артрит
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Уретрит, цервицит, эндометрит, сальпингит.	Осложнения при маточной беременности, реактивный артрит
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Уретрит, вагинит, вульвит, вестибулит, эндоцервицит, эндометрит, бартолинит.	Осложнения при маточной беременности
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Уретрит, вагинит, вульвит, вестибулит, эндометрит, бартолинит, сальпингоофорит, цервицит, проктит	Бесплодие, осложнения при маточной беременности, гнойные тубоовариальные процессы (микст-инфекция), пельвиоперитонит, поли- и моноартралгии, высыпания на коже и тендосиновит

Нередко случаются эктопическая беременность и осложнения при маточной беременности в виде привычного невынашивания плода (13-25%), преждевременного разрыва плодного пузыря, преждевременных родов, послеродового эндометрита, хориоамнионита и плацентита, внутриутробного инфицирования плода (8-12%) и внутриутробной гибели плода. От выше указанных микст-инфекций бывают хронические абдоминальные боли, синдром

Fitz-Hugh-Curtis, реактивный артрит и неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения [43].

После инфицирования экзопатогеном половых путей, если не реализуются защитные механизмы макроорганизма, происходит изменение соотношения облигатной и факультативной части микробиоты вагинального биотопа с возникновением дисбиотического процесса, как начального этапа эндоинфекции (рис. 4).

В дальнейшем при хронизации экзогенной половой инфекции (примерно через 6 месяцев после инфицирования независимо от наличия или отсутствия терапии) такие патогены, как *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Herpes simplex* 1 и 2 типа, *Papillomavirus* и другие, наряду с *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma species* и грибами рода *Candida*, могут «встраиваться» (находиться) в составе факультативной влагалищной условно-патогенной микробиоты вагинального биотопа со всеми особенностями их влияния на местный микробиоценоз. При этом чаще всего (особенно после лечения) хламидийная, герпетическая и папилломавирусная инфекции бывает в латентной форме, а трихомонадная, нейссерияльная и микоплазменная (*Mycoplasma genitalium*) – в виде носительства.

При снижении иммунорезистентности всегда имеется потенциальная вероятность их активации. В этом случае они ведут себя как эндогенные инфекции со всем разнообразием их влияния на микрофлору влагалища. В пользу данного аргумента свидетельствует пожизненная персистенция (латенция, сочетающаяся с периодами манифестации) облигатных внутриклеточных паразитов (вирусов и хламидий) в макроорганизме при их постоянном или транзиторном (заброс во влагалище из матки и маточных труб при менструациях) присутствии во влагалище в составе факультативной части вагинального биотопа [47, 48].

Таким образом, эндогенная микрофлора влагалища – это динамическая биосистема, которая находится в постоянном равновесии с макроорганизмом и подвергается изменениям под влиянием эндогенных и экзогенных (в том числе инфекционных) факторов. При значительном нарушении соотношения облигатной и факультативной её составляющих возникает эндогенная инфекция со всем многообразием её клинических проявлений. В случае воздейст-

вия экзогенного инфекционного фактора возникающий инфекционный процесс можно рассматривать как экзогенно-эндогенную микст-инфекцию со всеми её проявлениями и осложнениями, которые будут зависеть от преобладания одного или нескольких разновидностей патогенов.

Взаимоотношения экзогенной сексуально-трансмиссивной (половой) инфекции и эндогенной микрофлоры влагалища в обобщенном виде представлены на рисунке 5.



Рис. 5. Взаимоотношения экзогенной половой инфекции с эндогенной микрофлорой влагалища.

Отрицательное воздействие инфекционного фактора на репродуктивную функцию женщины вне беременности в виде формирования бесплодия можно представить следующим образом [43].

У женщин, в первую очередь, доказаны *трубно-перитонеальные механизмы* бесплодия из-за:

1) органического нарушения проходимости маточных труб за счёт воспалительного процесса после оперативных вмешательств на матке, придатках, кишечнике (в том числе аппендэктомии), инвазивных диагностических и лечебных процедур (ГСГ, кимопертубация, гидротубация, диагностические выскабливания), аборт и родов – в виде:

а) полной непроходимости труб для сперматозоидов за счёт сальпингита, осложнённого спаечным процессом;

б) дефимбрилизации проходимых труб за счёт сальпингита;

2) функционального нарушения проходимости маточных труб за счёт воспалительного процесса и, в результате этого, локального накопления биологически активных веществ (простогландины, тромбоксан А<sub>2</sub>, интерлейкины и др.).

При воспалительном процессе в яичниках «подключаются» также *эндокринные механизмы* бесплодия в виде овуляторных нарушений и снижения функции жёлтого тела, которые происходят за счёт:

1) нарушения адекватной рецепции в яичниках к ФСГ и ЛГ, а также паракринных механизмов при оофорите, в результате которых формируется ановуляция в виде:

а) атрезии или персистенции фолликула (вторичное кистозное изменение яичников);

б) недостаточности лютеиновой фазы (жёлтого тела) при наличии овуляции (НЛФ-синдром);

в) лютеинизации неовулировавшего фолликула (ЛНФ-синдром);

2) нарушения стероидогенеза в яичниках (в первую очередь снижения продукции эстрадиола и прогестерона), как проявления гипергонадотропного гипогонадизма с нарушением роста и созревания эндометрия.

При этом отсутствует полноценная нидация оплодотворённой яйцеклетки и полноценная плацентация (может проявляться как привычный выкидыш).

*Маточные механизмы* бесплодия реализуются в виде нарушения созревания эндометрия при воспалительных процессах и проявляются:

1) нарушением роста и созревания эндометрия за счёт неадекватной рецепции к половым стероидам при эндометрите (что сопровождается «срывом» нидации и плацентации);

2) нарушениями нидации и плацентации за счёт спаечного процесса как осложнения хронического эндометрита (один из вариантов – синдром Ашермана);

3) изменением цервикальной слизи при эндоцервицитах.

Таким образом, при формировании бесплодия у женщин экзогенно-эндогенная микст-инфекция зачастую воздействует опосредованно путём формирования воспалительных очагов и нарушения функции органов репро-

дуктивной системы.

Особого внимания заслуживает влияние герпетической вирусной инфекции (ГВИ) на формирование бесплодия у женщин. Изучение состава микрофлоры верхних и нижних отделов репродуктивного тракта 145 женщин с бесплодием (трубно-перитонеальная стерильность) было выполнено путем анализа биопсийного материала, полученного лапароскопически. Биопсийный материал исследовали гистологическими методами и с помощью ПЦР. Помимо бактерий, у 34,3 % женщин в цервикальном канале, эндометрии, яичнике и перитонеальной жидкости выявлены вирусы простого герпеса (ВПГ-1 и ВПГ-2), а у 38,5 % женщин – ЦМВ. Отмечено, что в яичнике чаще встречались ВПГ-1 и ВПГ-2 [21]. Из этого сделан вывод о том, что воспалительные изменения в репродуктивных органах женщин с бесплодием являются следствием хронической ГВИ.

Необходимо отметить, что частота смешанных инфекций с участием ВПГ как вирус-вирусной природы, так и бактериально-вирусной природы у бесплодных женщин выше, чем у фертильных [96].

Роль ВПГ на ранних стадиях репродукции человека изучена недостаточно. Это связано с тем, что получение прямых данных о действии инфекционных агентов на оогенез, дробление и имплантацию эмбриона человека по понятным причинам затруднено. В связи с этим основные сведения были получены в экспериментах на животных.

С развитием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) стало возможным исследовать материалы от человека, анализируя фолликулярную жидкость (ФЖ) и определяя биологические составляющие микроокружения фолликулов с яйцеклетками, находящимися на разных стадиях оогенеза. Это нередко позволяет оценить роль патогенов, которые могут влиять на созревание фолликула и ооцита, а также на имплантацию и наступление беременности. Используя данный подход, было установлено, что под действием вируса происходили морфофункциональные изменения в фолликулах яичника на всех стадиях фолликулогенеза, а также в строме органа. В этих опытах С. Silva-Frade et al. [88] установили, что уровни оплодотворения и дробления инфицированных яйцеклеток *in vitro* были ниже по сравнению с неинфицированными половыми клетками.

Имеются данные о том, что у ВПГ-положительных женщин нормально раз-

вивающуюся беременность наблюдали в два раза реже (в 16% случаев), чем у пациенток, у которых вирус в ФЖ обнаружен не был (33% случаев). Способность к имплантации эмбрионов среди ВПГ-положительных пациенток была более чем в два раза ниже по сравнению с женщинами, у которых вирус не был обнаружен: 7,5 и 19,8% соответственно. Следовательно, инфицирование женской репродуктивной системы ВПГ при бессимптомно протекающей форме инфекции снижает частоту наступления беременности при использовании ВРТ у бесплодных пар [1].

Обнаружение ВПГ в ФЖ может свидетельствовать об инфицированности фолликулярных клеток и других клеток и тканей женской репродуктивной системы. Известно, что состав ФЖ, содержащей гормоны и другие биологически активные вещества, необходимые для созревания женской половой клетки, может влиять на качество ооцитов, однако присутствие ВПГ в ФЖ не может служить доказательством инфицированности яйцеклетки. Для этого необходимы специальные исследования. Один из таких экспериментов был проведен на животных. Использовали ооциты телок, персистентно инфицированных бычьим вирусом диареи (BVDV) – представителем пестивирусов из семейства тогавирусов. Ооциты оплодотворяли *in vitro* и культивировали в среде, не содержащей вируса. Контролем служили ооциты от незараженных животных. В среде культивирования, а также в 65% дегенерировавших яйцеклеток обнаружили инфекционный вирус. Ни одна из оплодотворенных яйцеклеток от инфицированных коров не развивалась, и эмбрионы, которые можно было бы переносить в организм коровы-производителя, не были получены.

В ооците, несомненно, присутствуют многие механизмы защиты от вирусов. Один из них предположили молекулярные биологи, изучавшие гены, специфически экспрессируемые в яичнике. Ими идентифицирован гомолог фермента 2,5'-олигоденилат синтетаза (OAS1A) – белка системы ИФН, который синтезируется во многих соматических клетках; его назвали OAS1D. Экспрессия этого белка определена преимущественно в цитоплазме растущих ооцитов и ранних эмбрионов. Авторы высказали предположение, что OAS1D взаимодействует с OAS1A и тем самым подавляет индуцируемое белками системы ИФН разрушение клеток, находящихся в процессе оогенеза и раннего эмбрионального развития. Однако, как показали данные, рассмот-



ренные выше, защитные механизмы не всегда срабатывают и, как будет ясно из приведенных ниже результатов, при определенных условиях могут оказывать негативное влияние на репродукцию [21].

*Механизмы нарушения имплантации при герпесвирусных инфекциях.* Одним из важнейших процессов, необходимых для наступления беременности, является имплантация эмбриона. Успешная имплантация происходит в результате взаимодействия подготовленного для этого эндометрия и бластоцисты и в большинстве случаев определяет наступление беременности. В последнее время стало очевидно, что данный процесс нередко нарушается при бесплодии, вызванном инфекцией. Парадокс имплантации в эндометрий заключается в том, что, с одной стороны, нужно принимать полуаллогенную плаценту, с другой – защищать зародыш от патогенов. Известно, что децидуальная ткань действительно может выполнять защитные функции, она обладает высокой фагоцитарной активностью и способна лизировать микроорганизмы и инактивировать их токсины. Сложнее бороться с вирусными инфекциями. Это относится к хронической воспалительной реакции в эндометрии, которую индуцируют такие патогены, как ГВ. О том, что бессимптомная инфекция эндометрия может приводить к нарушению процесса имплантации, сообщали R. Romero et al. [87]. Препятствовать имплантации могут вирусные антигены, экспрессированные на поверхности зараженных клеток, в инфицированном эндометрии и находящиеся в полости матки. В последнее время накапливаются данные об иммунных механизмах, препятствующих имплантации и развитию эмбриона. При ГВ-инфицировании репродуктивных органов включаются врожденные и адаптивные защитные реакции, которые могут нарушать процесс имплантации.

При ВПГ-инфекции активируются стрессовые реакции в клетках, индуцируется синтез белков теплового шока (БТШ). Гены БТШ экспрессируются в процессе оогенеза и сперматогенеза, они присутствуют в децидуальной оболочке. При инфекциях, в том числе хронических, происходит иммунная сенсibilизация к БТШ. В ряде работ при анализе исходов ЭКО было показано, что такая сенсibilизация ассоциируется с нарушениями имплантации и развития эмбриона. Иммунные функции децидуальной оболочки изучали после получения децидуальных клеток и ткани от женщин после прерывания беременности в первом триместре или после кесарева сечения [82].

Впервые была установлена экспрессия Toll-подобных рецепторов (*Toll-like receptor* — TLR) в децидуальной оболочке и показана их способность стимулировать индукцию цитокинов в первом и третьем триместрах беременности. Следует напомнить, что семейство TLR обеспечивает передачу сигналов в ответ на инфекцию (бактериальную или вирусную) и активирует транскрипционные факторы, непосредственно вовлеченные в управление неспецифической защитой организма от инфекционных агентов и развитие специфического иммунитета. На основании полученных данных авторы считают децидуальную оболочку критическим компонентом врожденного иммунитета при беременности [82]. Клетки эндометрия человека содержат макрофаги, натуральные киллеры (NK-клетки), Т- и В- клетки, нейтрофилы, находящиеся в контакте с различными стромальными и эпителиальными клетками. Взаимодействие между различными типами клеток и их роль в защите от патогенов важны как для контроля инфекции, так и репродукции.

В экспериментах было показано, что находящиеся в эндометрии матки человека натуральные киллеры (uNK) продуцируют ИФН $\gamma$  в ответ на стимуляцию TLR2 или TLR3, в зависимости от используемых лигандов-агонистов. Такая реакция NK-клеток соответствует ответу на патогены и происходит при взаимодействии uNK с другими клетками эндометрия. Экспрессия TLR4 была также выявлена в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия человека и показано, что обработка липополисахаридом, действие которого осуществляется через TLR4, значительно увеличивает секрецию ИЛ-8. Интересно, что предобработка клеток ИФН $\gamma$  усиливала этот эффект, то есть антиинфекционный (антивирусный) цитокин активировал систему TLR4 в эндометрии. Секреция провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИФН $\beta$ ) и ряда хемокинов клетками эпителия матки была зарегистрирована также под действием поли (I:C) – агониста TLR. Кроме того, такая обработка инициировала 96-кратное увеличение экспрессии гена OAS1A – еще одного показателя антивирусного ответа. Эти результаты означают, что эпителиальные клетки, которые выстилают полость матки, чувствительны к вирусным инфекциям и (или) к вирусным продуктам, высвобождающимся из погибших эпителиальных клеток. Они также показывают, что эпителиальные клетки инициируют воспалительный ответ и привлекают иммунные клетки к местам сосредоточения инфекции, а кроме того стимулируют экспрессию генов пря-

мого противовирусного действия.

Нарушения регуляции реакций врожденного иммунитета могут играть отрицательную роль во время установления и вынашивания беременности. Об этом свидетельствуют данные, полученные при изучении как животных, так и человека. В периферической крови бесплодных женщин определяли концентрацию НК-клеток и показали, что при отсутствии ДНК ГВ концентрация этих клеток была выше, чем у фертильных женщин. Еще более высокая концентрация НК-клеток была обнаружена у бесплодных женщин в присутствии ДНК ГВ. Лечение валацикловиром привело к снижению уровня НК-клеток у большинства (у 31 из 42, то есть у 73,8%) бесплодных женщин, что авторы расценивают как положительный эффект лечения бесплодия [89].

Более детальный анализ НК-клеток был проведен при изучении пулированных ФЖ при проведении ЭКО. Установлено, что популяция иммунорегуляторных НК-клеток ( $CD56^+CD16^-$ ) у бесплодных женщин с неудачным исходом ЭКО была значительно снижена по сравнению с женщинами, ставшими беременными. В то же время популяция НК Т-клеток ( $CD56^+CD3^+$ ) в ФЖ у женщин с неудачным исходом ЭКО значительно повышена. Авторы полагают, что дальнейшие исследования соотношения разных популяций НК-клеток в ФЖ, полученных из индивидуальных фолликулов, помогут выработать прогностические критерии для отбора яйцеклеток, обладающих высоким репродуктивным потенциалом.

К дефектам имплантации могут приводить нарушения в системе цитокинов, которые продуцируются клетками децидуальной оболочки и другими клетками матки в предимплантационный период, во время или сразу после имплантации. Повышенная продукция провоспалительных цитокинов – продуктов Т-клеток хелперов Th1, таких как ФНО $\alpha$  и ИФН $\gamma$ , по сравнению с цитокинами – продуктами Th2 (ИЛ-10), связана с бесплодием и повторными спонтанными абортами.

В экспериментах на мышах были получены прямые данные в пользу этого утверждения. В настоящее время проводятся испытания препаратов для лечения пациентов с Th1-цитокинзависимым бесплодием и неудачными исходами ЭКО на основе анти-ФНО $\alpha$ -агентов. В секрете из полости матки у женщин с идиопатическим бесплодием была обнаружена повышенная концентрация ИЛ-18 по сравнению с женщинами, у которых было установлено

трубное бесплодие или при мужском факторе бесплодия. Так как различия были статистически значимыми, авторы осуществили промывку полости матки перед изъятием ооцита при ЭКО или ИКСИ и показали, что уровень имплантации бластоцисты и частота наступления беременности после проведенной процедуры повысились.

Можно предположить, что повышенный уровень ИЛ-18 негативно влияет на ранние стадии эмбрионального развития. Обработка мышей на 6-й день гестации индуктором ИФН поли (I:C) увеличила потери плода на 30% по сравнению с контрольными необработанными животными. Иммуногистологическое изучение на 7-й день гестации показало значительное увеличение экспрессии TLR3 в *decidua basalis*, а также увеличение концентрации ФНО $\alpha$  в 2,7 раза в гомогенатах эндометрия. Высказано предположение, что экспрессия ФНО $\alpha$  в строме эндометрия может играть критическую роль в продукции факторов воспаления, что в итоге приводит к потере плода [82].

Опыты на мышах показали, что продукция ИФН $\beta$  (но не ИФН $\alpha$ , ИФН $\gamma$  или ФНО $\alpha$ ) в генитальном тракте мышей полностью защищала против интравагинального заражения ВПГ-2. Индукция наблюдалась под воздействием лигандов для TLR3 и TLR9 и не наблюдалась после обработки мышей лигандами для TLR2 и TLR4. Эксперименты показали, что между продукцией ИФН $\beta$  и врожденным противовирусным иммунитетом против ВПГ-2 существует сильная корреляция. Приведенные данные являются результатом одной из работ, интенсивно проводящихся в настоящее время и направленных на подбор лигандов для TLR, которые могли бы войти в состав анти-ВПГ вакцины.

A. Kwant-Mitchell et al. [84] предлагают использовать для детального изучения иммунного ответа человеческих клеток разработанную ими модель гуманизированных мышей. Таких животных они получили на основе мутантных иммунодефицитных мышей, которым вводили стволовые клетки человека из пупочного канатика. Авторы доказали, что Т-клетки и В-клетки человека не только прижились в гуманизированных мышах, но были способны защищать животных от заражения ВПГ-2. Такие животные могут быть полезны при анализе как клеточного, так и адаптивного иммунитета, в том числе гуморального его звена, при бесплодии.

Недавно получены предварительные данные, свидетельствующие о том, что антительный ответ на возбудителей TORCH-инфекций ассоциирует-

ся с нарушением фертильности. Анализировали цитокины и антитела к возбудителям TORCH-инфекций (токсоплазма, краснуха, ВПГ, ЦМВ) в ФЖ 70 женщин с бесплодием, из которых у 21 наступила беременность в результате ЭКО и у 49 – не наступила. Во всех случаях при обнаружении в ФЖ ИФН $\gamma$  и при повышенном содержании ИФН $\alpha$  наблюдалось 3-кратное увеличение активности антител IgG в сыворотке крови к одному или нескольким возбудителям TORCH-инфекций. У пациентки с рецидивирующим генитальным герпесом в анамнезе концентрация ИФН $\gamma$ , и особенно – ИФН $\alpha$ , в ФЖ значительно превышала уровень этих цитокинов у всех обследованных женщин. Отношение ИЛ-4 к ИФН $\alpha$  оказалось критически низким (0,7). Результат ЭКО был отрицательным. Итак, высокие концентрации ИФН $\gamma$  и ИФН $\alpha$  коррелировали с активностью антител против инфекционных агентов, которые защищали от болезней, но создавали неподходящие условия для имплантации эмбриона.

Суммируя изложенные данные, можно сделать вывод, что система врожденного иммунитета репродуктивного тракта эволюционировала таким образом, чтобы элиминировать патогены, инфицирующие половые органы и ткани, и в то же время поддерживать способность последних выполнять специфические функции, такие как менструация, оплодотворение, имплантация, беременность и роды. Эти функции поддерживаются многослойной сетью клеточных элементов, секретлируемых регуляторных молекул и медиаторных функций, тонко регулируемых в здоровом организме. ГВИ влияют на реакции врожденного иммунитета, нарушая тонкую регулировку иммунных взаимоотношений, сдвигая соотношение Th1/Th2 в сторону Th1, что снижает возможность имплантации или может даже препятствовать ее осуществлению. Герпесвирусы и индуцируемые ими факторы могут вызывать воспаление слизистых оболочек, разрушение целостности эпителия репродуктивных органов. В инфицированных клетках ГВ нарушают функции клеточных рецепторов, распознающих инфекционные агенты, вызывают активацию одних и подавление функций других иммунных клеток. ГВ оказывают также выраженный эффект на гуморальное звено системы иммунитета. Таким образом, сдвиг в иммунной системе как в сторону гипо-, так и гиперфункции приводит к нарушению фертильности и бесплодию.

Если говорить о бесплодном браке, то крайне отрицательное влияние

инфекция оказывают и на мужскую репродуктивную систему. По данным некоторых авторов удельный вес мужского бесплодия неуклонно растёт и уже приближается к 60%, из которых в 15% случаев оно сочетается с женским [15, 57].

Аналогично с женской репродуктивной системой, у мужчин экзогенная половая инфекция взаимодействует с эндогенной и возникает инфекционный процесс в виде экзогенно-эндогенной микст-инфекции. Экзогенные инфекции, воздействующие на мужскую мочеполовую систему, аналогичны последним у женщин (см. табл. 1). Это касается трёх подгрупп группы экзогенных сексуально-трансмиссивных (половых) инфекций, а также группы экзогенных сексуально-нетрансмиссивных инфекций (особенно туберкулёза). Данные по эндогенной инфекции, находящейся в мочеполовом тракте у мужчин в норме и включающейся в воспалительный процесс, не многочисленны. В таблице 7 представлена эндогенная микробиота урогенитального тракта у здоровых мужчин [52].

Таблица 7. Эндогенная микробиота урогенитального тракта у здоровых мужчин [52]

Эякулят здоровых мужчин	%
<i>Micrococcus</i> spp.	59,3
<i>Streptococcus</i> spp. ( <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus sanguis</i> )	31,7
<i>Corynebacterium</i> spp.	74,0
<i>Enterococcus</i> spp. ( <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> )	8,9
<i>Staphylococcus</i> spp. (коагулазоотрицательные): <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. capitis</i> , <i>S. haemolyticus</i> .	97,0
<i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> )	4,7
Анаэробные и микроаэрофильные бактерии ( <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Bacteroides dictysonis</i> , <i>Eggerthella lenta</i> )	16,0
<i>Candida</i> spp.	8,0

Обращают на себя внимание три группы микроорганизмов, которые можно причислить к облигатной эндогенной микрофлоре мужского мочепо-

лового тракта (то есть к «нормальной»): *Micrococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus spp.* (коагулазоотрицательные): *S. saprophyticus*, *S. epidermidis*, *S. capitis*, *S. haemolyticus*.

Однако имеются данные о том, что и эти разновидности бактерий в некоторых случаях могут вызывать воспалительный процесс, что не совсем соответствует представлению о «классической» нормальной микрофлоре, а скорее – о факультативной, но наиболее часто встречающейся в мочеполовом тракте у мужчин (табл. 8).

Таблица 8. Микрофлора семенной жидкости здоровых мужчин (n=48) и мужчин с хроническим простатитом (ХП) (n=60) [77]

Микроорганизм	Количество случаев (%)		Микробное число log <sub>10</sub> cfu/mL, M(±SE)	
	Здоровые	ХП	Здоровые	ХП
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0(0)	16 (26.67)	-	3.8 (0.3)
<i>S. haemolyticus</i>	12(25)	13 (21.67)	3.3 (0.3)	3.5 (0.7)
<i>S. saprophyticus</i>	0(0)	11 (18.3)	-	3.5 (0.3)
<i>S. capitis</i>	12(25)	0(0)	3.3 (0.3)	-
<i>S. horntis</i>	24 (50)	14(23.3)	3.5 (0.4)	3.5 (0.3)
<i>S. aureus</i>	0(0)	4 (6.67)	-	3.5 (0.7)
<i>Corynebacterium genitalium</i>	40 (83.3)	9(15)	4.4 (0.3)	3.3 (0.5)
<i>C. pseudogenitalium</i>	8(16.7)	1 (1.67)	3.5 (0.5)	3.3
<i>C. equi</i>	0(0)	7 (11.67)	-	3.8 (0.8)
<i>C. seminale</i>	0(0)	5 (8.33)	-	3.8 (1.2)
<i>C. xerosis</i>	0(0)	4 (6.67)	-	3.5 (0.5)
<i>Lactobacillus spp.</i>	28 (58.3)	20 (33.3)	3.5 (0.5)	3.1 (0.2)
<i>Enterococcus faecalis</i>	0(0)	24(40)	-	3.8 (0.9)
<i>Streptococcus spp.</i>	16(33.3)	20 (33.3)	3.5 (0.5)	3.6 (0.5)
<i>Micrococcus spp.</i>	32 (66.7)	14(23.3)	3.3 (0.2)	3.5(1.2)
<i>Escherichia coli</i>	0(0)	18(30)	-	4.4 (0.9)
<i>Enterobacter spp.</i>	0(0)	4 (6.67)	-	4.8 (0.3)

В данном случае дисбиоз, как начальный этап эндогенной инфекции, можно представить как уменьшение количества *Micrococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, коагулазоотрицательных *Staphylococcus spp.* и увеличение других условно-патогенных бактерий [77].



Развитие экзогенно-эндогенной половой микст-инфекции у мужчин можно представить в виде той же последовательности, что и у женщин (рис. 4). Однако дисбиотический процесс может возникать вначале в мужской уретре, а затем распространяться на другие органы простато-везикулярного комплекса с формированием воспалительного процесса в одном или нескольких локусах репродуктивной системы и бесплодия. Возникновение и характер воспалительного очага будет зависеть от разновидности экзопатогена, который преобладает в том или ином случае в составе экзо-эндогенной микст-инфекции (табл. 9).

Таблица 9. Характерная патология органов мочеполовой системы при репродуктивно значимых половых инфекциях у мужчин [43]

Патоген	Характерная патология органов мочеполовой системы	Осложнения
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Уретрит, цистит, везикулит, эпидидимит, орхит, простатит, проктит, конъюнктивит, венерическая лимфогранулёма	Нарушение фертильности, реактивный артрит, поражение гениталий и ЖКТ, синдром Fitz-Hugh-Curtis
<i>Mycoplasma hominis</i>	Уретрит (?), простатит (?), пиелонефрит (острый), орхит, эпидидимит, цистит	Нарушение фертильности, реактивный артрит
<i>Ureaplasma species</i>	Уретрит, простатит, цистит, орхит, эпидидимит, МКБ	Нарушение фертильности, реактивный артрит
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Уретрит, эпидидимит	Нарушение фертильности, реактивный артрит
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Уретрит, простатит, везикулит, эпидидимит, орхит	Нарушение фертильности, множественные стриктуры уретры и семявыносящих протоков
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Уретрит, простатит, везикулит, эпидидимит, орхит, деферентит, фуникулит, проктит	Нарушение фертильности, поли- и моноартралгии, высыпания на коже и тендосиновит

Основными причинами бесплодия у мужчин при инфекционной патологии являются [43]:

- 1) количественные и качественные нарушения эякулята; при этом имеют место тестикулярные и посттестикулярные нарушения;
- 2) невозможность осуществления полового акта (эректильная и/или эякуляторная дисфункция).

К количественным и качественным изменениям эякулята приводят тестикулярные и посттестикулярные нарушения.

Тестикулярные нарушения бывают чаще всего из-за орхита (говорят

ещё о секреторном и иммунологическом бесплодии) и включают:

1) повреждение клеток герминативного эпителия и интерстиция:

а) вовлечение в воспалительный процесс герминативного эпителия приводит к нарушению сперматогенеза за счёт нарушения аутокринных механизмов и рецепции к ФСГ (при этом происходит снижение количества и качества сперматозоидов);

б) вовлечение в воспалительный процесс интерстициальных клеток Лейдига нарушает рецепцию к ЛГ и снижает выработку тестостерона – формирование гипергонадотропного гипогонадизма (происходит снижение количества и качества сперматозоидов);

2) повреждение сперматозоидов:

а) факторами патогенности микроорганизмов (снижение качества / подвижности сперматозоидов);

б) за счёт возникновения аутоиммунных реакций (снижение качества сперматозоидов).

Посттестикулярные нарушения формируются за счёт воспалительного процесса в других органах репродуктивной системы (формируется экскреторное и иммунологическое бесплодие). При этом:

1) повреждаются семявыносящие протоки за счёт рубцового процесса и формируется их непроходимость (что ведет к снижению количества сперматозоидов);

2) повреждаются непосредственно сперматозоиды факторами патогенности микроорганизмов (происходит снижение качества сперматозоидов) и за счёт аутоиммунных реакций (также снижение качества сперматозоидов);

3) ухудшаются качественные характеристики семенной плазмы за счёт снижения качества экскретов семенных пузырьков и предстательной железы (приводит к снижению качества сперматозоидов).

При более подробном рассмотрении механизмов формирования бесплодия у мужчин обращают на себя внимание ряд факторов патогенности микроорганизмов, представленных в таблице 10 [12].

Поскольку отсутствие воспалительных заболеваний в анамнезе и внешних признаков воспаления не исключает наличия бессимптомно протекающей инфекции уrogenитального тракта [93], ряд авторов полагают, что бактериоспермия по сути – проявление скрытой инфекции половых путей

[17, 37], которая может привести к развитию бесплодия. Наблюдаемые изменения видового состава микрофлоры уретры и эякулята больных бесплодием, которые выражались в появлении среди изолятов грамотрицательной энтеробактериальной флоры, микрококков, снижении количества коринеформных микроорганизмов и лактобацилл вплоть до полного их исчезновения, подтверждаются данными Ю.Б. Иванова [20] и S. Magnanelli [86].

**Таблица 10.** Роль факторов патогенности микроорганизмов в развитии мужского бесплодия [12]

Влияние микроорганизмов на репродуктивные процессы	Факторы/функции патогенности микроорганизмов	
	Детерминанты	Функции
Угнетение функции сперматозоидов	Адгезины	Адгезия к сперматозоидам, связывание фибронектина
	Белки наружной мембраны микоплазм и <i>U. urealyticum</i> мол. масса 30,140 и 160 кДа	Адгезия, угнетение подвижности и агглютинация сперматозоидов, нарушение пенетрации
	ЛПС	Спермицидное действие, нарушение пенетрации
	Эластаза, протеазы, фосфолипазы А1 и А2, гемолизины	Угнетение подвижности и агглютинация сперматозоидов, повышение вязкости эякулята, спермицидное действие
Формирование аутоиммунитета к сперматозоидам вследствие воспаления	Поверхностные гликолипиды	Нарушение пенетрации, индукция перекрестного иммунного ответа
Секреторная дисфункция дополнительных половых желез	Белки hsp 60, Gro EL и Gro ES	Повышение содержания в сперме γδ Т-лимфоцитов, индукция перекрестного иммунного ответа и синтез антиспермальных антител, устойчивость к фагоцитозу
	Белки, связывающие стероиды, протеазы, нейраминидаза, гиалуронидаза	Снижение содержания андрогенов и цинка в сперме. Инвазия и персистенция в клетках Лейдига
Развитие лейкоцитоспермии и вторичные эффекты на параметры эякулята	ЛПС, липид А, липотейхоевые кислоты, пептидогликан	Индукция синтеза цитокинов, цитотоксическое действие на сперматогенный эпителий
	Токсины, ферменты	Деградация цитокинов, угнетение фагоцитоза, энергетический дефицит сперматозоидов
	Продукция супероксиданиона H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Переокисление мембран сперматозоидов, цитотоксическое действие на сперматогенный эпителий

Это позволяет считать, что коагулазоотрицательные стафилококки, стрептококки, корине- и лактобактерии могут в норме вегетировать в половых путях здоровых мужчин. Обычно их концентрация не превышает диагностически значимого уровня, хотя есть данные, что в норме ПМО спермы не должен превышать  $10^3$  КОЕ в 1 мл. По мнению Д.В. Кана [22] и S. Magnanelli с соавторами [86], об инфекционной природе процесса свидетельствует титр бактерий в сперме больше  $10^4$  КОЕ в 1 мл. Высокая адгезивная способность микрофлоры репродуктивного тракта больных бесплодием выявлена в работе Ю.Б. Иванова [20], показавшего, что большинство штаммов микроорганизмов, выделенных из урогенитального тракта больных хроническим простатитом, имело средние и высокие значения адгезии. Н.Ж. Glander с соавторами [75] объясняют это тем, что микрофлора с высокой адгезивной активностью способствует формированию патоспермии путем связывания бактериями фибронектина семенной плазмы и сперматозоидов, снижая их подвижность и оплодотворяющую способность.

Широкое распространение и увеличение доли микроорганизмов с выраженными вирулентными и персистентными признаками, выделяемых от больных хроническим простатитом, осложненным бесплодием, совпадает с данными Ю.Б. Иванова [20], который описал подобную закономерность у больных хроническим негонококковым уретритом.

Не исключено, что увеличение количества персистирующих штаммов бактерий может быть связано с передачей генетического материала от патогенов представителям нормальной микрофлоры [9], а также усилением продукции местных антимикробных факторов при воспалительном процессе в гениталиях [56]. Персистентный потенциал бактерий обеспечивает микроорганизмам возможность длительного переживания в организме хозяина, а следовательно, увеличение интенсивности бактериоспермии. Повышение микробной обсеменённости переднего отдела уретры бесплодных мужчин с разными клиническими формами хронического простатита коррелирует с изменениями в спермограмме и может служить причиной патоспермии [13].

Вероятно, изменения в микробиоценозе урогенитального тракта мужчин с хроническим простатитом, связанные с уменьшением видового разнообразия, появлением в структуре изолятов грамположительной флоры и повышением у нее вирулентного и персистентного потенциалов, – свидетельст-

во (или следствие) микрoэкологических нарушений и может рассматриваться как дисбиоз. Не исключено, что урогенитальный дисбиоз является одним из механизмов формирования хронического воспаления, обуславливающего возникновение патоспермии и бесплодия, что подтверждает этиологическую значимость условно-патогенной микрофлоры в хроническом воспалении и формировании инфертильности.

Приведенные данные легли в основу предложенной Бухариным О.В. и соавт. [12] схемы влияния микрoэкологических нарушений на функциональное состояние репродуктивного тракта мужчин (рис. 6), приводящее к их бесплодию.

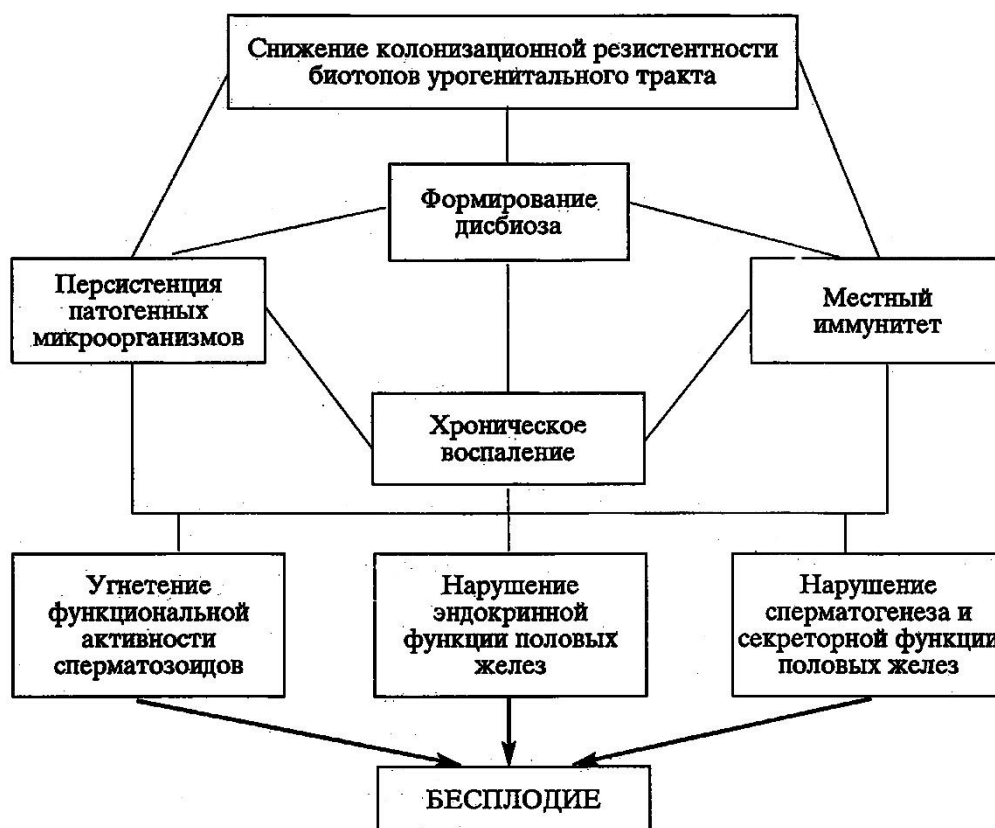


Рис. 6. Механизмы формирования бесплодия у мужчин [12].

Исследования показывают, что хронический простатит возникает на фоне снижения колонизационной резистентности, представляющей собой совокупность механизмов, обеспечивающих противoinфекционную защиту эпителия. Во-первых, происходит изменение микробиоценоза за счет дефицита или элиминации представителей нормофлоры, проявляющей антагонизм к аллохтонным бактериям либо препятствующей их адгезии к эпителиоцитам; во-вторых, возникает дефицит факторов местной неспецифиче-

ской резистентности. В результате этого создаются благоприятные условия для колонизации урогенитального тракта аллохтонными микроорганизмами. Возникает дисбиоз, который характеризуется дефицитом или отсутствием нормофлоры и наличием условно-патогенных микроорганизмов с выраженными персистентными свойствами.

В дальнейшем развивается инфекционный процесс, проявляющийся воспалительной реакцией со стороны макроорганизма. Бактерии с факторами персистенции выживают в занимаемом биотопе и пролонгируют воспаление. Вместе с тем вследствие выделения микроорганизмами антилизосомного фактора при длительном бессимптомном воспалительном процессе возникает дефицит лизоцима в эякуляте, что приводит к снижению функционального состояния сперматозоидов и формированию бесплодия.

В зависимости от длительности заболевания, формы простатита, его клинического течения происходит нарушение эндокринной функции половых желез. При длительном течении простатита имеет место нарушение сперматогенеза и секреторной функции половых желез, что и способствует формированию бесплодия [17].

Особое внимание необходимо обратить на три представителя семейства *Herpesviridae* (ВПГ-1, ВПГ-2 и ЦМВ) – на инфекционные агенты, широко распространенные в популяции и передающиеся половым путем [21].

Одним из критериев оценки влияния вируса на бесплодие является сравнительный анализ частоты выявления инфекционного агента в эякуляте пациентов с нарушением фертильности и у здоровых мужчин. Данные литературы о частоте выявления герпесвирусов (ГВ) в эякуляте различаются.

По результатам масштабного исследования маркеров ГВ в эякуляте 808 мужчин инфекционно активный ВПГ выявляли у пациентов с бесплодием чаще, чем у здоровых мужчин, как в цельном эякуляте (31 против 17%), так и во фракции подвижных сперматозоидов (30 против 8%). Оценка выявляемости ВПГ, по крайней мере, в одной фракции эякулята позволила констатировать высокую суммарную инфицированность эякулята у пациентов с бесплодием (55%). Частота встречаемости ЦМВ, согласно полученным результатам и данным мировой литературы, не отличается у фертильных и бесплодных мужчин. Можно предположить, что это является результатом низкой частоты встречаемости ЦМВ в эякуляте. Не исключено, что отличия бу-

дуг обнаружены при увеличении выборки обследуемых лиц. Следует отметить, что у всех обследованных мужчин отсутствовали клинические проявления ГВИ, однако быстрый культуральный метод (БКМ) выявил у части из них инфекционно активные ВПГ или ЦМВ. Это означает, что выделение вируса происходит при бессимптомной форме ГВИ, которая в таких случаях остается не идентифицированной и представляет опасность как для самого мужчины, так и для полового партнера.

Сравнительный анализ показал, что вирусы достоверно чаще выявляются в эякуляте с декабря по февраль по сравнению с остальными месяцами года: соответственно, 34 против 24,5% для ВПГ и 15,7 против 6,8% для ЦМВ. Обнаруженные сезонные колебания, возможно, связаны с изменениями температуры окружающей среды и (или) отражают зимнюю иммунодепрессию, вследствие чего происходит реактивация ГВ. Данные о сезонных колебаниях частоты выявления ГВ имеют важное клиническое значение, поскольку дают возможность уменьшить риск горизонтальной и вертикальной передачи ВПГ и ЦМВ при планировании естественной беременности, а также при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий [21].

При изучении влияния герпесвирусов на показатели спермограммы установлена корреляция между инфицированием ВПГ и снижением концентрации и подвижности мужских гамет [66, 81]. Если говорить о ЦМВ, то большинство исследователей сходятся во мнении об отсутствии влияния данного вируса на показатели спермограммы [24, 66, 71].

Данные В.А. Исакова с соавт. [21], полученные при изучении 315 спермограмм мужчин, инфицированных и не инфицированных вирусами герпеса, свидетельствуют о негативном влиянии ВПГ на подвижность сперматозоидов и количество морфологически нормальных гамет в эякуляте. При наличии инфекционно активного ЦМВ в эякуляте концентрация сперматозоидов оказалась в 1,7 раза ниже, чем при его отсутствии, однако статистический анализ различий ( $p=0,058$ ) позволяет судить лишь о тенденции к снижению данного показателя. Влияния ЦМВ на подвижность и морфологию сперматозоидов в эякуляте выявлено не было.

При изучении влияния герпесвирусов на состав популяции незрелых половых клеток (НПК) в эякуляте было получено снижение количества сперматид у пациентов с ГВИ, что предполагает их гибель или замедление



развития на этапе спермиогенеза при воздействии вируса. Нельзя также исключить влияния ГВ на предшествующие стадии развития половых клеток – у пациентов с высокой вирусной нагрузкой по ВПГ показано снижение числа сперматоцитов I на стадии диплотены [21]. Значительное увеличение количества неидентифицируемых клеток в эякуляте бесплодных мужчин с ГВИ отражает дегенеративные процессы в популяции половых клеток. Полученные результаты согласуются с данными К.Н. Wu с соавт. [95], которые обнаружили в эякуляте, инфицированном ВПГ и ЦМВ, увеличение числа НПК с признаками дегенерации – пикнотичными ядрами, вакуолизацией хроматина, нарушениями целостности ядерной оболочки, наличием телец апоптоза.

При изучении влияния герпесвирусов на сперматогенез на экспериментальных моделях был сделан вывод о том, что при ГВИ яичка происходит гибель клеток-предшественников сперматозоидов – сперматогониев, сперматоцитов, сперматид. При этом наиболее чувствительными оказываются клетки, находящиеся в мейозе – сперматоциты – и образующиеся в результате мейотического деления ранних стадий спермиогенеза – ранние сперматиды. Представленные результаты согласуются с данными количественного кариологического исследования, при котором выявляли снижение в эякуляте сперматоцитов и сперматид в присутствии ГВ. Обращает на себя внимание сохранность всех сперматозоидов в инфицированной культуре. Вероятно, патологические изменения, приводящие к нарушению фертильности у мужчин, происходят в яичке до формирования зрелых половых клеток.

Таким образом, в совокупности данные о высокой частоте выявления ВПГ в эякуляте мужчин с бесплодием, ухудшении показателей качества спермы, изменении состава популяции НПК у ВПГ-инфицированных лиц, а также о гаметотоксическом воздействии вируса в экспериментальных модельных системах указывают на то, что ВПГ играет определенную патогенетическую роль в формировании мужского бесплодия. Вопрос об этиологической роли ЦМВ в развитии бесплодия у мужчин остается спорным. С одной стороны, описаны нарушения в составе популяции половых клеток как методом количественного кариологического анализа в эякуляте ЦМВ-инфицированных мужчин, так и на модели ЦМВ-инфекции яичка *in vitro*. С другой стороны, большинство исследователей указывают на отсутствие воздействия вируса на основные показатели спермограммы. Учитывая относительно низ-

кую частоту выявления ЦМВ в эякуляте, необходимо проведение более масштабных исследований для окончательного установления роли ЦМВ в развитии бесплодия у мужчин.

О роли ГВ в развитии нарушений фертильности у мужчин косвенно свидетельствуют также данные об эффективности терапии *ex juvantibus*. Сообщалось о наступлении беременности у трех ранее бесплодных пар после прохождения партнером курса противовирусной терапии [81]. Другие авторы описывают эффективность лечения ацикловиром у 5 из 12 бесплодных пар [83].

Установление связи между герпесвирусным инфицированием эякулята и бесплодием у мужчин указывает на необходимость включения исследования на маркеры ГВ (ПЦР, БКМ) в алгоритм диагностики мужского бесплодия. Этиологическая расшифровка диагноза открывает перспективы использования специфической противовирусной терапии в лечении данных пациентов.

Вторым очень важным аспектом реализации патогенного потенциала бактериальных и вирусных патогенов является формирование синдрома потери плода и наличие беременностей, которые заканчиваются срочными или преждевременными родами, но при которых имеет место формирование различных аномалий у плода на этапах эмбрио- и фетогенеза. Нередко, как и при формировании бесплодия, наблюдается отрицательное воздействие на систему «мать-плод» вирусно-бактериальной ассоциации.

Предполагаемые механизмы данных клинических состояний могут быть следующие:

- прямое инфицирование матки, плода или плаценты;
- плацентарная недостаточность (апоптоз ворсин плаценты);
- хронический эндометрит или эндоцервицит;
- амнионит.

Бактериальные инфекции реализуют свой патогенный потенциал путём формирования воспалительных очагов в органах репродуктивной системы с нарушением их функции, воздействия эндо- и экзотоксинов. Причём нередко в инфекционный процесс вовлекаются не только возбудители экзогенных половых инфекций, но и представители эндогенной микрофлоры, формирующие дисбиоз влагалища и других органов. Этому способствует специфика метаболизма некоторых бактерий, которая обуславливает характерные проявления данного дисбиотического процесса и появление ряда осложнений.

Например, у бактероидов, фузобактерий, а также у анаэробных стрептококков и гарднерелл была выявлена высокая способность к продукции фосфолипазы А<sub>2</sub>. Последняя, в свою очередь, активирует продукцию простагландинов путем освобождения арахидоновой кислоты из ее эфирной формы. У беременных женщин бактериальные протеазы и липазы могут воздействовать на хориоамниотическую мембрану, приводя её к разрыву. Нарушение целостности хориоамниотической оболочки в совокупности с увеличением концентраций простагландинов в амниотической жидкости инициируют преждевременные роды. Органические кислоты, продуцируемые грамотрицательными анаэробами, а также бактериями рода *Mobiluncus* (в частности, янтарная кислота), ингибируют функциональную активность полинуклеарных нейтрофилов, с чем связывают малое количество последних или их полное отсутствие в выделениях из влагалища при бактериальном вагинозе. *G. vaginalis* могут продуцировать токсические биопродукты, к которым относятся муколитические ферменты и гемолизин. Воздействуя на эритроциты, гемолизин вызывает образование многочисленных пор в эритроцитарной мембране. Гемолизин является также лейкотоксическим фактором, вызывающим структурные и функциональные нарушения лейкоцитов в виде их разбухания и снижения направленного лейкотаксиса. Одним из факторов супрессии лейкоцитов является сукцинат – продукт метаболизма бактерий рода *Bacteroides*, также присутствующих в больших количествах в вагинальных образцах женщин с бактериальным вагинозом. Сукцинат ингибирует хемотаксическую способность лейкоцитов и их фагоцитарную способность. Таким образом, функции лейкоцитов могут подавляться синергистическим эффектом гемолизина гарднерелл и сукцината бактероидов [18, 23].

Целый ряд исследований разных лет подтверждает участие липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий в патогенезе отдельной акушерско-гинекологической патологии, в том числе при эмбриональной резорбции, задержке внутриутробного развития и антенатальной гибели плода, преждевременных родах, преэклампсии, плацентарной дисфункции. Уровни эндотоксинемии и провоспалительных цитокинов являются маркерами хронического эндогенного инфекционно-воспалительного заболевания разных отделов генитального тракта с поражением сети органов репродуктивной системы женщин [7, 8].

Так доказано, что при дисбиотическом состоянии вагинального биотопа у женщин наблюдается увеличение концентрации ЛПС в системном кровотоке в 7 раз, уровня эндотоксинсвязывающего белка (LBP – lipopolysaccharide-binding protein) – в 2 раза и титров IgG к core-региону ЛПС – в 1,7 раза по сравнению с нормобиоценозом [34].

Участие ЛПС в патогенезе бактериального вагиноза согласуется с тем, что указанный синдром протекает без признаков воспалительной реакции, в основе чего лежит снижение функциональной активности нейтрофилов, проявляющейся незавершенностью фагоцитоза. Последнее, возможно, связано с воздействием сверхвысоких концентраций ЛПС грамотрицательных бактерий, доминирующих при вагинозе, на лейкоциты, приводящем к снижению фагоцитарной активности и цитотоксическому эффекту.

Установлено также более чем десятикратное повышение концентрации ЛПС в сыворотке крови у женщин с бесплодием на фоне хронических неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза, ведущих к снижению уровня антиэндотоксиновых антител и угнетению активности гранулоцитарного звена антиэндотоксинового иммунитета [62].

Индукцированные эндотоксином иммунопатологические изменения гомеостаза, проявляющиеся эндотелиальной дисфункцией, во многом идентичны таковым при развитии преэклампсии, что свидетельствует об универсальности механизмов их формирования и позволяет рассматривать преэклампсию как модель системной эндотоксинемии [63]. Последнее является современной концепцией, объясняющей феномен преэклампсии с позиции реализации негативных биологических эффектов ЛПС на фоне недостаточности ЛПС-связывающих и ЛПС-элиминирующих систем. Так, было показано, что при тяжелой преэклампсии уровень ЛПС в сыворотке повышается многократно на фоне угнетения синтеза иммуноглобулинов к core-региону ЛПС [35]. При этом известно, что основным источником ЛПС при преэклампсии может служить *кишечная микробиота*. В условиях сниженной тканевой перфузии вследствие периферического генерализованного вазоспазма при преэклампсии может происходить усиленная транслокация грамотрицательных бактерий и их эндотоксина через ишемизированную кишечную стенку [7, 8]. Наряду с кишечным биоценозом, другим резервом ЛПС является *вагинальный биотоп*, особенно при *вагинозах*, когда удельный вес грамотрицатель-

ных микроорганизмов увеличивается в тысячи раз, а атрофические изменения слизистой оболочки влагалища, обусловленные воздействием бактериальных ферментов, способствуют проникновению ЛПС в развитую венозную и лимфатическую сосудистую сеть органов репродуктивной системы в период гестации [35].

Показано, что гемоциркуляция ЛПС на фоне угнетения антиэндотоксического иммунитета может проявляться частым развитием гестоза первой половины беременности, угрозой прерывания беременности на ранних сроках, а также аномалиями родовой деятельности [53]. Доказано невынашивание беременности при дисбиотических состояниях генитального и кишечного трактов. В 30-40% случаев причиной преждевременных родов является инфекционный фактор.

Другим, не менее существенным следствием инфекционно-воспалительных заболеваний матери является формирование плацентарной недостаточности, частота которой на фоне инфекции достигает 50-60%. Основным «посредником» повреждающего действия ЛПС на плаценту считается провоспалительный цитокин IL-1 [74]. Доказано, что нарушения в системе гемостаза при беременности в сторону повышения коагуляционного потенциала крови в последующем приводят к тромбозам спиральных артерий, сосудов ворсин, хориальной пластины и сосудов пуповины, что клинически проявляется развитием плацентарных нарушений, гипоксией и гипотрофией плода [10]. Возможно, именно ЛПС грамотрицательных бактерий запускает коагуляционный каскад, завершающийся тромбообразованием в маточно-плодово-плацентарных сосудах, поскольку ранее установлена способность ЛПС вызывать нарушения в системе гемостаза и микроциркуляции, которая подтверждена в экспериментах на животных [6, 63].

В ряде случаев неблагоприятные исходы беременности обусловлены сопутствующими нарушениями в системе гемостаза, в том числе антифосфолипидным синдромом, характеризующимся множественными тромбозами жизненно важных органов на фоне высокого титра антифосфолипидных антител. В опытах продемонстрировано, что интраамниотическое введение ЛПС влечет за собой тяжелые последствия как для материнского организма, способствуя развитию хориоамнионита, так и для плода, вызывая повреждения центральной нервной системы и формирование врожденных пороков и

аномалий [72, 97].

Особую роль в формировании репродуктивных осложнений играют вирусные персистирующие инфекции. Длительная персистенция вирусной инфекции приводит к состоянию иммунодефицита. Кроме того, длительная персистенция вирусно-бактериальной инфекции может приводить к изменению антигенной структуры инфицированных клеток как за счет собственно инфекционных антигенов, включаемых в структуру поверхностных мембран, так и образования новых клеточных антигенов, детерминированных клеточным геномом. Это приводит к появлению аутоантител, которые могут разрушающе действовать на клетки собственного организма. При наступлении беременности аутоиммунные реакции и активация инфекции могут приводить к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания, возникновению локальных микротромбозов в области плацтации с образованием инфарктов с последующей отслойкой плаценты.

Инфекция может прямо поражать плод, возможно, за счет активации провоспалительных цитокинов, которые имеют цитотоксический эффект. Потеря беременности может быть связана с гипертермией, повышенным уровнем простагландинов, с преждевременным разрывом плодного пузыря за счет микробных протеаз и других механизмов [29].

По данным Т.И. Долгих с соавт. [19], косвенными клиническими признаками врождённых пороков развития у плода являются наличие длительной угрозы прерывания беременности, развитие плацентарной недостаточности, патологии количества околоплодных вод. Наличие врожденных пороков развития плода сопряжено с формированием плацентарной недостаточности, сопровождающейся признаками активации внутрисосудистого свертывания крови. При ультразвуковых маркерах внутриутробной инфекции отмечается достоверно частое определение признаков активации внутрисосудистого свертывания крови (гиперфибриногенемия, уменьшение активности анти-тромбина III). Кроме того, активное течение герпесвирусных инфекций способствует активации внутрисосудистого свертывания крови с тенденцией к формированию хронического ДВС-синдрома.

Особое значение в формировании синдрома потери плода и в возникновении различных нарушений нормального хода эмбрионального развития имеет TORCH-инфекция [2, 15, 36, 60].

Трансплацентарная (TORCH) инфекция может вызвать: 1) смерть и резорбцию эмбриона; 2) выкидыш и мертворождение; 3) рождение живого недоношенного или доношенного ребенка с врожденными пороками развития как с явно выраженными признаками поражения, так и с врожденной (персистирующей) инфекцией. Клинические признаки заболевания при этом могут отсутствовать годами, как это имеет место при врожденном токсоплазмозе или врожденной цитомегалии.

Из TORCH-микробактериальных по частоте встречаемости антител к ним у беременных на первом месте стоит **цитомегалия**. Специфические IgG-антитела выявляются у 80-95% женщин, но лишь при рецидиве инфекции у матери возможно инфицирование ребенка, которое наблюдается в единичных случаях (с частотой 1:6000 родов), при этом клинически выраженные формы врожденной цитомегалии чрезвычайно редки (не более 1%).

У неиммунных беременных, которые не имеют IgG- и IgM-антител к вирусу цитомегалии, в 1-4% случаев наблюдается первичная цитомегаловирусная инфекция, которая значительно чаще передается плоду (в 40% случаев). Рождение детей с явной или бессимптомной цитомегалией возможно у 10-15% таких беременных. Тактика врача при рассмотрении результатов серологических исследований на антитела к CMV в настоящее время такова. Входящие в группу риска неиммунные беременные требуют особого внимания. Они должны быть переведены на другую работу, если их служебная деятельность сопряжена с тесным контактом с детьми и иммунодефицитными взрослыми – главными выделителями цитомегаловируса с мочой, слюной (детсады, закрытые детские учреждения, больницы с тяжелыми больными). Лечение беременных, инфицированных цитомегаловирусом, не проводится. Опасной для плода является инфекция, впервые возникшая во время данной беременности. Поэтому женщину необходимо обследовать на наличие IgG-антител с определением индекса овидности и на IgM-антитела.

**Токсоплазмоз** является более редкой инфекцией у беременных, чем цитомегалия. Антитела IgG класса выявляются у 37-45% женщин. Это говорит об инфицировании их в прошлом и латентном течении токсоплазмоза на момент обследования. В таблице 11 представлены сроки беременности, в которые наиболее опасно заражение плода токсоплазмами.

*Таблица 11. Риск заражения плода токсоплазмами при разных сроках беременности [36]*

Триместр беременности	Риск заражения плода
I	4%
II	17%
III	52%

Вирус *краснухи*, как известно, наиболее часто вызывает внутриутробную инфекцию у плода с поражением многих органов и систем. При выявлении у беременных серологических показателей текущей инфекции (наличие специфических IgM-антител или сероконверсии, то есть появление антител после зарегистрированной отрицательной реакции) рекомендуется прерывание беременности из-за вероятности слишком тяжелого поражения плода. Иммунное состояние, то есть наличие лишь IgG-антител, считается безопасным для плода.

При *генитальном герпесе*, возбудителем которого чаще является второй серологический тип вируса простого герпеса - HSV-2 (хотя не исключается поражение и первым типом - HSV-1), присутствие вируса в половых путях в настоящее время легко обнаруживается разными лабораторными методами: ПИФ, ПЦР, заражение клеточных культур и др. Важно помнить, что тактика врача заключается в тщательном изучении анамнеза и поиске клинических проявлений заболевания. Все предложенные лабораторные тесты (в том числе серологические) по диагностике герпетической инфекции (как и остальных TORCH-инфекций) не могут дать абсолютно достоверных сведений о течении инфекции при однократной их постановке. Именно такие клинические ситуации позволяют в сомнительных случаях рекомендовать проведение повторных тестов.

В таблице 12 представлена тактика врача при различных формах генитального герпеса.

Если говорить о последствиях герпесвирусной инфекции во время беременности, то при рекуррентной ВПГ-инфекции риск передачи вируса новорожденному и развития заболевания невелик и при определенных условиях отсутствует. Первичная ГВИ может вызвать тяжелое заболевание бере-



менной женщины, трансплацентарную передачу вируса, заражение плода и новорожденного.

*Таблица 12.* Тактика врача при различных формах генитального герпеса

Клиническая ситуация	Распространенность среди беременных	Риск поражения плода	Тактика врача
Первичная инфекция (за месяц до родов)	Редко	Большой (около 70%)	Родоразрешение кесаревым сечением
Рецидив генитального герпеса за несколько дней до родов	Умеренно часто	около 2-5%	Кесарево сечение. Лечение ацикловиром
Генитальный герпес в анамнезе	Довольно часто	около 0,1%	Естественные роды
Отсутствие проявлений генитального герпеса	2/3 случаев	около 0,01%	Никаких специальных мероприятий

Исход первичной ВПГ-инфекции во многом определяется сроком гестации, на котором произошло инфицирование. Согласно данным обследования 60 беременных женщин в динамике, инфицирование 30% из них ВПГ-2 и/или ВПГ-1 произошло в первом триместре, 30% – во втором триместре и 40% – в третьем триместре беременности [67]. У новорожденных детей тех женщин, у которых сероконверсия завершилась ко времени родов, не наблюдалось ни внутриутробной инфекции (ВУИ), ни заболевания герпесом в неонатальном периоде. Особенно опасна генитальная локализация герпеса у беременных, которая встречается в 7-35% случаев, и в последнее время этот показатель постоянно увеличивается [68]. По мнению большинства исследователей, заражение новорожденного ВПГ происходит во время родов при генитальном выделении вируса у роженицы. В таких случаях (при симптоматическом генитальном герпесе) рекомендуется проводить роды оперативным путем – кесаревым сечением.

Еще не так давно полагали, что серьезную угрозу для здоровья беременной женщины и ее ребенка представляют только клинически выраженные формы генитального герпеса. Однако отсутствие клинических проявлений ВПГ-инфекции у беременной женщины не только не препятствует, но без своевременной и адекватной диагностики способствует передаче вируса в перинатальном периоде. В пользу этого утверждения свидетельствуют дан-

ные о том, что в 60-80% случаев дети с неонатальным герпесом рождаются от матерей с атипичными или бессимптомными формами течения ВПГ-инфекции [68].

Одним из нарушений нормального течения беременности являются преждевременные роды, которые в большинстве случаев приводят к появлению на свет детей с проблемами здоровья, нередко – несовместимыми с жизнью. Клинически выраженный герпес у новорожденных, который может вызывать тяжелые заболевания с некомпенсируемыми последствиями, а также высокую смертность, встречается редко. Опубликованные данные значительно расходятся. S.H. James et al. [78] указывают частоту встречаемости герпеса у детей от 1 : 100 000 до 1 : 1500 от всех живых новорожденных. Гораздо чаще рождаются дети с внутриутробной ЦМВИ. В разных регионах мира сообщают о 0,5-2% больных детей среди всех живых новорожденных.

Данные относительно недоношенных новорожденных детей немногочисленны. В то же время недоношенные новорожденные дети с малой массой тела при рождении представляют особую группу риска. K. Cleaveland [69] сообщает, что доля детей, родившихся недоношенными, составляет 3-16,6% от общего числа новорожденных и за последние 20 лет выросла в США на 18%. По данным литературы, новорожденные с очень низкой массой тела при рождении, составляющие примерно 1% от всех рожденных детей, формируют до 75% заболеваемости и смертности. Эта группа детей характеризуется наибольшим количеством факторов риска по развитию инфекционных заболеваний, связанных с общей функциональной незрелостью иммунной системы. Ранее было установлено, что внутриутробная инфекция (ВУИ) у недоношенных плодов и у новорожденных, умерших в течение первых суток жизни, диагностируется существенно чаще (77,8%), чем у доношенных (59,5%;  $p < 0,01$ ). При этом в подавляющем большинстве случаев наряду с признаками текущей инфекции, проявляющейся лимфогистиоцитарной инфильтрацией в тканях органов, выявляются различные эмбриофетодисплазии: микрополигирия, микрорения, глиоз вещества головного мозга, фиброэластоз эндокарда предсердий, миксоматозные разрастания на створках атриоventрикулярных клапанов, гипоплазия и задержка развития органов.

Тяжелые психоневрологические изменения при поражении ЦНС выявляются у 50% выживших [31, 61]. По данным И.Ф. Баринского с соавт. [5],

частота герпесвирусного поражения ЦНС, в частности ВПГ, несколько ниже – 10-30% от всех энцефалитов и менингоэнцефалитов у новорожденных.

Внутриутробная герпетическая инфекция (ВГИ) – не только серьезная причина перинатальной смертности, но и пороков развития (микроцефалия, пороки сердца, гепатоспленомегалия), ранней детской инвалидности (детский церебральный паралич, эпилепсия, слепота, глухота и др.), поскольку ВПГ оказывает деструктивное действие на ткани и органы плода [31].

По мнению ряда исследователей, влияние ВГИ на течение беременности и состояние плода может осуществляться двумя механизмами. Прежде всего, возможно прямое инфицирование плаценты и плода. При этом могут возникнуть плацентит и инфекция плода, как генерализованная, так и локальная, текущая подчас латентно, при которой клинические признаки появляются в неонатальном периоде. Кроме того, возможно косвенное воздействие ВГИ на плод, обусловленное лихорадкой, интоксикацией с последующим повреждением фетоплацентарного комплекса.

Клинические проявления ВГИ у плода имеют, в основном, неспецифический характер и зависят от двух факторов: 1) срока беременности, в который происходит инфицирование; 2) инфицирующей дозы, вирулентности и путей проникновения возбудителя.

При этом неблагоприятные исходы беременности для плода, наблюдающиеся при вирусных и некоторых бактериальных инфекциях, в основном связаны с гематогенным (трансплацентарным) путем передачи заболевания. Как правило, через 3-6 сут после родов у новорожденного развивается лихорадка, прогрессирует желтуха, отмечается появление гепатосплении, церебральных симптомов, везикулярной сыпи, нередко регистрируют стоматит и кератоконъюнктивит.

В 60-70% случаев в начале заболевания имеются только кожные проявления, однако в 75% случаев может развиваться диссеминированная инфекция. Новорожденные при неблагоприятном течении заболевания погибают в течение первых двух суток и на аутопсии отмечаются признаки хронического ДВС-синдрома. Ниже приводится классификация ВГИ, предложенная профессором Н.И. Кудашовым [30], согласно которой она может быть:

I. Генерализованная (диссеминированная) форма с церебральными и висцеральными повреждениями.

II. Локализованная форма: энцефалит, поражение кожи (везикулез), слизистых полости рта, глаз.

III. Висцеральная (поражение легких, печени, селезенки, надпочечников).

IV. Преимущественное поражение нервной системы:

а) транзиторные неврологические изменения, кистозные полости в белом веществе лобных и теменных долей, субэпендимальные кисты;

б) ограниченный энцефалит (внутриутробный);

в) генерализованная инфекция с менингоэнцефалитом.

Установлено, что инфицирование в I триместре беременности приводит к развитию у плода микро-, гидроцефалии, катаракты, глухоты, пороков сердца, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочеполовой системы, скелета. Инфицирование во II и III триместрах вызывает у плода гепатоспленомегалию, анемию, желтуху, гипотрофию, пневмонию, менингоэнцефалит, сепсис. Необходимо подчеркнуть, что сепсис у плода чаще является причиной его антенатальной гибели.

Восходящий путь инфицирования (из шейки матки) сопровождается размножением и накоплением возбудителя в околоплодных водах и имеет клинические проявления в виде многоводия, невынашивания беременности, задержки внутриутробного развития, отекающего синдрома и пр. Но поражение плода чаще имеет менее тяжелый характер, чем при трансплацентарной передаче инфекции.

Показано, что среди беременных женщин, серопозитивных к ВПГ-2, частота угрозы прерывания беременности в 5 раз выше, а многоводие – в 10 раз чаще по сравнению с показателями в группе серонегативных женщин. Невынашивание беременности (ранние и поздние выкидыши, неразвившаяся беременность) отмечаются у 29% беременных, серопозитивных к ВПГ-2. Среди осложнений родового акта установлен высокий процент несвоевременного излития околоплодных вод.

Имеются сведения, что при невынашивании беременности и наличии воспалительных изменений придатков матки ГИ выявляется в 4-8 раз чаще, чем в контрольной группе [26]. Инфицирование может произойти и интранатально, особенно при наличии ВПГ-2 у матери. Нужно отметить, что у 70% матерей, дети которых родились с генерализованным внутриутробным герпе-

сом, в период родов не было признаков генитального герпеса, а у 52% он не отмечался даже в анамнезе. Однако во время беременности 31% этих женщин или их мужья имели клинические проявления генитального или кожного герпеса.

Наряду с этим возможно постнатальное инфицирование детей при наличии герпетических проявлений на коже, причем не только у матери, но и у других родных или медперсонала. Именно по этой причине акушерки с герпетическими высыпаниями должны отстраняться от обслуживания беременных, рожениц и новорожденных детей до разрешения у больных герпетической сыпи, а дети с ГИ должны быть изолированы в яслях от других детей.

Наиболее важными и показательными были результаты оценки летальности. Так, в группе обследованных недоношенных новорожденных детей с ВУИ среди тех детей, которые имели маркеры ВПГ при рождении, летальность была более чем в 2 раза выше, чем у детей в этой же группе, но не имевших ВПГ.

К неблагоприятным исходам беременности помимо преждевременных родов относятся спонтанные аборт, невынашивание беременности, мертворождения. Связь этих явлений с ГВИ давно интересует исследователей. Изучая этиопатогенез спонтанных абортов, обследовали 150 женщин, обратившихся в клинику с гинекологическими проблемами. У 46% женщин с эрозией шейки матки выявили ВПГ-2, при этом обнаружили ассоциацию между присутствием ВПГ-2 и предшествующим аборт. К аналогичному выводу о корреляции между ВПГ-2-инфекцией и историей спонтанных абортов пришли S.E. Msuya et al. [21], проводившие опрос и анкетирование 382 женщин, среди которых у 39% были обнаружены антитела к ВПГ-2. Риск аборта и преждевременных родов у женщин, инфицированных ВПГ, по оценке отечественных специалистов, соответственно в 1,8 и 3,2 раз выше, чем у неинфицированных женщин контрольной группы. Изучая ВПГ-инфекцию у 45 беременных женщин в первом и втором триместрах беременности, авторы использовали тест микронейтрализации анти-ВПГ-2 антител и иммунофлюоресцентный анализ вагинальных и цервикальных материалов. Они установили, что у тех женщин, у которых был один или больше абортов, антитела к ВПГ-2 обнаружены в 64% случаев, тогда как у беременных женщин контрольной группы – только в 5% случаев.

На основании имеющихся данных Т.Б. Семенова с соавт. [50] заключают, что ГВ вызывают до 30% спонтанных абортс на ранних сроках беременности и свыше 50% поздних выкидышей.

Таким образом, ВПГ-инфекция, как и инфекции иной этиологии, играет существенную роль в перинатальной патологии, а также в смерти плода и новорожденного. ПЦР *in situ* – информативный и точный метод, открывающий новые возможности в диагностике ГВИ и позволяющий оценить относительное количество внутриклеточной ДНК и тропность вируса к определенным тканям. Метод эффективен в изучении патогенеза инфекций, вызываемых ЦМВ и ВПГ при фетоинфантильных потерях и летальных врожденных дефектах развития. Этиологическая роль выявленных ГВ подтверждается наличием альтернативно-продуктивных и фиброзно-склеротических изменений в тканях, а также гигантоклеточным метаморфозом. Верификация инфекционных агентов при мертворождении, врожденных летальных дефектах развития способствует адекватной реабилитационной терапии женщин с потерей плода в анамнезе и прогнозированию исходов будущих беременностей.

Выявление ДНК и инфекционно активного ВПГ в клетках и тканях плодов и мертворожденных детей, имеющих различные эмбриофетопатии, дает основание полагать, что инфицирование ВПГ может происходить не только во время родов, но и на стадиях эмбрио- и фетогенеза.

Таким образом, половая экзогенная и эндогенная вирусно-бактериальная инфекция может существенным образом нарушать репродуктивный потенциал семьи в виде формирования женского и мужского бесплодия, а также негативно влиять на течение и исход беременности, обуславливая при этом значительный удельный вес репродуктивных потерь.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Абдулмеджидова А. Г., Курило Л. Ф., Шилейко Л. В. и др. Бессимптомная форма генитального герпеса и бесплодие у мужчин. Урология. 2007. 3: 56-59.
2. Акушерство. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 608 с.
3. Балабанов Д.Н. Антигенемия при урогенитальных микоплазменных инфекциях: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Москва, 2009. 23 с.
4. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А. «Эмбриофетопатии. Диагностика и профилактика аномалий центральной нервной системы и скелета». М.: «Триада-Х», 2010. 480 с.
5. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А. и др. Герпес. М.: Медицина, 1986. 206 с.
6. Бондаренко В. М., Лиходед В. Г. Диагностика, лечение и профилактика эндотоксинемии. Лечение и профилактика. 2012. 2(3). С. 70-76.

7. Бондаренко В.М., Бондаренко К.Р. Вагинальная микроэкосистема в норме и патологии. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2014.1. 12 с. [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2014-1/Articles/Bondarenko%20VM-Bondarenko%20KR-2014-1.pdf>).
8. Бондаренко В.М., Бондаренко К.Р. Эндотоксинемия в акушерскогинекологической практике. TERRA MEDICA. 2014.2: 4-8.
9. Бондаренко В.М., Петровская В.Г., Яблочков А.Л. Антилизотимный фактор *Klebsiella pneumoniae*: природа, биологические функции и генетический контроль. Журн. микробиологии. 1994. Приложение: 22-28.
10. Бондаренко К. Р., Мавзютов А. Р., Озолиня Л. А. Роль системной эндотоксинемии в патогенезе гестоза. Вестн. РГМУ. 2013. 3: 40–43.
11. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. Причины и технология анализа репродуктивных потерь. М.: «Триада-Х», 2008.
12. Бухарин О.В., Валышев А.В., Гильмутдинова Ф.Г., Гриценко В.А., Карташова О.Л., Кузьмин М.Д., Усвяцов Б.Я., Черкасов С.В. Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург: УрО РАН, 2006. 490с.
13. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я. Бактерионосительство. Екатеринбург: УрО РАН, 1996. 207 с.
14. Гавришева Н.А., Антонова Т.В. Инфекционный процесс: клинические и патофизиологические аспекты: учебное пособие. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. 282 с.
15. Гинекология: Национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1072 с.
16. Гриценко В.А., Иванов Ю.Б. Роль персистентных свойств микроорганизмов в патогенезе эндогенных бактериальных инфекций. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2009. 2: 35-39.
17. Джарбусынов Б.У., Жиенбаев Е.Р., Шастконов Б.У. Воспалительные заболевания предстательной железы и семенных пузырьков как причина бесплодия. Здравоохранение Казахстана. 1986. 5: 41-42.
18. Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Бактериальный вагиноз. М.: БИНОМ, 2008. 192с.
19. Долгих Т.И., Кадцына Т.В., Проданчук Е.Г. Оценка системы гемостаза у беременных с врожденными пороками развития плода при наличии активного течения герпесвирусных инфекций. Международный научно-исследовательский журнал. 2012. 5. Вып. 3: 66-68.
20. Иванов Ю.Б. Факторы персистенции микрофлоры репродуктивного тракта мужчин в норме и при патологии: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Оренбург, 1998.
21. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. Под ред. В.А. Исакова. СПб.: СпецЛит, 2013. 670с.
22. Кан Д.В. Хронический неспецифический простатит. Материалы III Всесоюзного съезда урологов. Минск, 1984: 180-187.
23. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб.: «Нева Люкс», 2001. 364с.
24. Климова Р. Р., Чигев Е. В., Науменко В. А. и др. Вирус простого герпеса и цитомегаловирус в эякуляте мужчин. Вопросы вирусологии. 2010. 1: 12-16.
25. Клинико-организационное руководство по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку: проект «Мать и дитя». Издание первое.- Москва, 2005. 12с.
26. Коломиец Н.Д., Коломиец А.Г., Малевич Ю.К. Изучение причинно- следственных отношений между невынашиванием беременности и герпетической инфекцией. Акуш. и гин. 1984. 3: 62-64.
27. Коршунов Н.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: учебное пособие. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. 80с.

28. Кочеровец В.И., Бунятян Н.Д. Нормальная микрофлора женских мочеполовых путей и препараты для её коррекции: учебное пособие. М.: Издательский дом «АКТЕОН», 2011. 72с.
29. Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. Профилактика и лечение невынашивания беременности. Учебное пособие. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 73с.
30. Кудашов Н.И. Клинико-диагностические аспекты внутриутробной герпесвирусной инфекции у новорожденных. Вестн. акушера-гинеколога. 1993. 1-2: 5-12.
31. Кудашов Н.И. Крайне тяжёлые формы герпетической инфекции у новорождённых детей (диагностика, принципы терапии) (обзор литературы и результатов собственных исследований). Трудный пациент. 2009.Т.7. 11: 11-17.
32. Липова Е.В., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю., Витвицкая Ю.Г. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой у женщин репродуктивного возраста (клинико-лабораторная диагностика). Пособие для врачей. М.: 2009.
33. Лупояд В.С., Бородай И.С., Аралов О.Н. и др. Привычное невынашивание беременности: современный взгляд на старую проблему. Международный медицинский журнал. 2011. 4: 54-60.
34. Мавзютов А. Р., Бондаренко К. Р., Бондаренко В. М. Эндотоксинемия и антиэндотоксиновый иммунитет у женщин при бактериальном вагинозе. Журн. микробиол. 2009. 5: 57-61.
35. Мавзютов А. Р., Бондаренко К. Р., Еникеев А. Н., Бондаренко В. М. Системная эндотоксинемия как патогенетический фактор осложнения беременности. Журн. микробиол. 2012. 5: 16-21.
36. Макацария А. Д., Долгушина Н. В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. М.: Триада-Х, 2004. 80 с.
37. Пепперелла Р.Дж., Ходсон Б., Вуда К. Бесплодный брак: Пер. с английского. М.: Медицина, 1983.
38. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфович Ю.В. Медицинская микоплазмология. М.: Медицина, 1995. 288 с.
39. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 200 с.
40. Рищук С.В. Аберрантные формы хламидий как общебиологическая стратегия выживания вида. Особенности диагностики и лечения. TERRA MEDICA. 2013. 2: 9-21.
41. Рищук С.В. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: этиология, принципиальные подходы по диагностике и лечению. TERRA MEDICA. 2015. 4(82): 4-15.
42. Рищук С.В. Клинико-лабораторные аспекты хронических воспалительных заболеваний и дисбиозов у половых партнёров: автореф. дис....доктора мед. наук. Санкт-Петербург, 2006. 38 с.
43. Рищук С.В. Половые инфекции как основная причина ухудшения репродуктивного здоровья семейных пар. TERRA MEDICA. 2013. 3: 5-11.
44. Рищук С.В. Татарова Н.А., Айрапетян М.С. Эндогенная микробиота влагалища. Диагностика и принципы лечения эндогенной инфекции. Гинекология. 2014. 5(16): 31-40.
45. Рищук С.В., Кахиани Е.И., Татарова Н.А., Мирский В.Е., Дудниченко Т.А. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов. Учебно-методическое пособие для студентов. СПб.: Изд-во ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2015.76с.
46. Рищук С.В., Костючек Д.Ф. Половые пары и половые инфекции. СПб.: Медицинская пресса, 2005. 272с.
47. Рищук С.В., Малышева А.А. Эндогенная микробиота влагалища и её нарушение. Диагностика и принципы коррекции. TERRA MEDICA. 2014.2:9-21.
48. Рищук С.В., Пунченко О.Е., Малышева А.А. Эндогенная микробиота влагалища и её регуляция. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013.4. 30 с. [Элек-



- тронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2013-4/Articles/Rishuk-soavt-2013-4.pdf>).
49. Рищук С.В., Хахиани Е.И., Татарова Н.А., Мирский В.Е., Дудниченко Т.А., Мельникова С.Е. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: общие и частные вопросы инфекционного вопроса. Учебное пособие для врачей. СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2016. 60с.
  50. Семенова Т.Б. Генитальный герпес у женщин. Русский Медицинский Журнал. 2001. 6: 237-242.
  51. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клиничко-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство. Под ред. В.С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. М.: Литтерра, 2006. 176с.
  52. Гриценко В.А., Андрейчев В.В., Воронова О.А., Игликов В.А., Захарова М.А. Дисбиотические нарушения микрофлоры урогенитального тракта у мужчин с хроническим трихомониазом и хламидиозом. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2011. 3 (16): 27-33.
  53. Субханкулова С. Ф., Габидуллина Р. И., Газизов Р. М. и др. Взаимосвязь состояния микробиоценоза толстого кишечника с выраженностью системной эндотоксинемии и антиэндотоксиновой защиты у беременных с обстипационным синдромом. Казан. мед. журн. 2008. Т.89.2:163-166.
  54. Сурмач М.Ю. Репродуктивное здоровье и репродуктивный потенциал: методология исследования и оценки. Медицинские новости. 2007.3:40-45.
  55. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю., Донников А.Е., Айламазян Э.К., Савичева А.М., Шипицына Е.В. Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин (тест Фемофлор®): инструкция медицинской технологии. Москва, 2011. 25 с.
  56. Теплова С.Н., Сагалов А.В., Крюкова Л.И. и др. Иммунологическая характеристика эякулята у мужчин с бесплодием при инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта. Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях: Тез. докл. XIII Рос. науч. конф. Челябинск, 1997: 157-158.
  57. Тер-Аванесов Г.В. Современные аспекты диагностики и лечения мужского бесплодия. В кн.: Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. Под ред. В. И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006: 275-360.
  58. Тирская Ю.И., Рудакова Е.Б., Шакина И.А. и др. Синдром потери плода. Медицина неотложных состояний. 2010.3:26-30.
  59. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г., Сарсания С.И. Бактериальный вагиноз - современные представления, комплексное лечение: методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов. Москва, 2005. 26 с.
  60. Ткаченко С.Б., Савичева А.М., Шипицына Е.В., Шалепо К.В., Дробченко С.Н. Быстрые простые методы в диагностике TORCH-комплекса: практическое руководство для врачей. М.: Астер-Х, 2006. 104 с
  61. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клиничко-морфологических сопоставлений). Практическое руководство. СПб.: Элби СПб, 2002. 352с.
  62. Энукидзе Г.Г. Эндотоксиновая агрессия в патогенезе женского бесплодия на фоне хронических гинекологических воспалительных заболеваний. Мед. помощь. 2007. 6: 23-26.
  63. Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных. Успехи соврем. биол. 2003. Т. 123. 1: 31-40.

64. Amirshahi A., Wan C., Beagley K., Latter J., Symonds I., Timms P. Modulation of the Chlamydia trachomatis in vitro transcriptome response by the sex hormones estradiol and progesterone. BMC Microbiology. 2011. V.11: 7-9.
65. Bautista C.T., Wurapa E., Sateren W.B., Morris S., Hollingsworth B., Sanchez J.L. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. Mil Med Res. 2016. 3: 4.
66. Bezold G., Politch J. A., Kiviat N. B. et al. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia. Fertil. Steril. 2007. 87: 1087-1097.
67. Brown Z.A., Selke S., Zeh J., et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. N. Engl. J. Med. 1997. 337(8): 509-515.
68. Burslein D. N. Sexually transmitted treatment guidelines. Current Opinion in Pediatrics. 2003. 15: 391-397.
69. Cleaveland K. Feeding challenges in the late preterm infant. Neonatal Netw. 2010. 29(1): 37-41.
70. Datcu R., Gesink D., Mulvad G., Montgomery-Andersen R., Rink E., Koch A., Ahrens P., Jensen J.S. Vaginal microbiome in women from Greenland assessed by microscopy and quantitative PCR. BMC Infect Dis. 2013. 13: 480.
71. Eggert-Kruse W., Reuland M., Johannsen W. et al. Cytomegalovirus (CMV) infection-Related to male and/or female infertility factors? Fertil. Steril. 2009. 91: 67-82.
72. Feng S.Y., Samarasinghe T., Phillips D.J. et al. Acute and chronic effects of endotoxin on cerebral circulation in lambs. Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2010. V.298. 3: 760-766.
73. Gerber S., Hohfeld P. Screening for infectious diseases. Child's Nervous System.: Springer-Verlag GmbH. 2003. 19 (7-8): 429-432.
74. Girard S., Tremblay L., Lepage M. et al. IL-1 receptor antagonist protects against placental and neurodevelopmental defects induced by maternal inflammation. J. Immunol. 2010. 184. 7: 3997-4005.
75. Glander H.J., Herrmann K., Hausten U.F. Impairment of the fertilisation process by adherence of microorganism to the equatorial fibronectin band of human sperm. A pathogenic Hypothesis. Int. Urol. Nephrol. 1990. 22(5): 483-486.
76. Imura S. TORCH complex. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu. 2000. 30: 462-465.
77. Ivanov I.B., Kuzmin M.D., Gritsenko V.A. Microflora of the seminal fluid of healthy men and men suffering from chronic prostatitis syndrome. Int J Androl. 2009. 32(5): 462-467.
78. James S.H., Kimberlin D.W., Whitley R.J. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection. Antiviral Res. 2009. 83(3): 207-13.
79. Khan N.A., Kazzi S.N. Yield and costs of screening growth-retarded infants for torch infections. Am J Perinatol. 2000. 17(3): 131-135.
80. Kinney J.S., Kumar M.L. Should we expand the TORCH complex? A description of clinical and diagnostic aspects of selected old and new agents. Clin Perinatal. 1988. 15(4): 727-744.
81. Kotronias D., Kapranos N. Detection of herpes simplex virus DNA in human spermatozoa by in situ hybridization technique. In Vivo. 1998. 12: 391-394.
82. Krikun G., Lockwood C.J., Abrahams V.M. Expression of Toll-like receptors in the human deciduas. Histo Histochem. 2007. 55: 847-854.
83. Kundsinn R.B., Falk L., Hertig A.T. et al. Acyclovir treatment of twelve unexplained infertile couples. Int. J. Fertil. 1987. 32: 200-204.
84. Kwant-Mitchell A., Ashkar A.A., Rosenthal K.L. Mucosal innate and adaptive immune responses against herpes simplex virus type 2 in a humanized mouse model. J Virol. 2009. 83(20): 10664-76.

85. Ling Z., Kong J., Liu F., Zhu H., Chen X., Wang Y., Li L., Nelson K.E., Xia Y., Xiang C. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. BMC Genomics. 2010. 11: 488.
86. Magnanelli S., Wilks M., Boake T. et al. Quantitative bacteriology of Seminal fluid in health and disease. Microb. Ecol. Health. Dis. 1990. 3 (3): 129-137.
87. Romero R., Espinoza J., Mazor M. Can endometrial infection explain implantation failure, spontaneous abortion and preterm birth after in vitro fertilization? Fertility & Sterility. 2004. 84: 799-804.
88. Silva-Frade C., Martins A. Jr., Borsanelli A.C., Cardoso T.C. Effects of bovine Herpesvirus Type 5 on development of in vitro-produced bovine embryos. Theriogenology. 2010. 73(3): 324-31.
89. Thomas D., Michou V., Tegos V. et al. The effect of valacyclovir treatment on natural killer cells of infertile women. Am. J. Reprod. Immunol. 2004. 51: 248-255.
90. Tucker J.M., Goldenberg R.L., Davis R.O., Copper R.L., Winkler C.L., Hauth J.C. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? Obstet Gynecol. 1991. 77: 343-347.
91. WHO, Guidelines for the prevention of genital chlamydial infections. World health organization, Regional office for Europe. 1990.
92. Wilson M. Microbial inhabitants of humans: their ecology and role in health and diseases. In: Cambridge University Press. 2005.
93. Wong E.S., Hooton T.M., Hill C.C. et al. Clinical and microbiological features of persistent or recurrent nongonococcal urethritis in men. J. Infect. Dis. 1988. 158. 5: 1098-1101.
94. World Health Organization. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. Acta Obstet Gynecol Scand 1977. 56: 247-253.
95. Wu K.H., Zhou Q.K., Huang J.H. et al. Infection of cytomegalovirus and herpes simplex virus and morphology of the infected spermatogenic cells in infertile men. Zhonghua Nan Ke Xue. 2007. 13: 1075-1079.
96. Yang Y.S., Ho H.N., Chen H.F. et al. Cytomegalovirus infection and viral shedding in the genital tract of infertile couples. J. Med. Virol. 1995. 45: 179-182.
97. Zhao L., Chen Y.H., Wang H. et al. Reactive oxygen species contribute to lipopolysaccharide-induced teratogenesis in mice. Toxicol. Sci. 2008. 103: 149-157.

*Поступила 16.05.2016*

*(Контактная информация:*

**Ришук Сергей Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Минздрава России; адрес: Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, тел.: +7 911 232-85-63, e-mail: [s.rishchuk@mail.ru](mailto:s.rishchuk@mail.ru);

**Кахиани Екатерина Инвериевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Минздрава России; адрес: Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, +79119232300, [dr.ekaterina@mail.ru](mailto:dr.ekaterina@mail.ru);

**Мирский Владимир Ефимович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Минздрава России; адрес: Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, тел.: +7 911 742-43-03, e-mail: [vmirski@yandex.ru](mailto:vmirski@yandex.ru);

**Душенкова Татьяна Анатольевна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общественного здоровья и управления здравоохранением Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Минздрава России; адрес: Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: [uzueva@mail.ru](mailto:uzueva@mail.ru).)

---

---

## LITERATURA

1. Abdulmedzhidova A. G., Kurilo L. F., Shilejko L. V. i dr. Bessimptomnaja forma genital'nogo herpesa i besplodie u muzhchin. *Urologija*. 2007. 3: 56-59.
2. Akusherstvo. Nacional'noe rukovodstvo. Kratкое izdanie. Pod red. Je.K. Ajlamazjana, V.N. Serova, V.E. Radzinskogo, G.M. Savel'evoj. M.: GJeOTAR-Media, 2015. 608 s.
3. Balabanov D.N. Antigenemija pri urogenital'nyh mikoplazmennyh infekcijah: avtoref. dis. ...kand. med. nauk. Moskva, 2009. 23 s.
4. Barashnev Ju.I., Baharev V.A. «Jembriofetopatii. Diagnostika i profilaktika anomalij central'noj nervnoj sistemy i skeleta». M.: «Triada-H», 2010. 480s.
5. Barinskij I.F., Shublazde A.K., Kasparov A.A. i dr. *Gerpes*. M.: Medicina, 1986. 206s.
6. Bondarenko V. M., Lihoded V. G. Diagnostika, lechenie i profilaktika jendotoksinemii. *Lechenie i profilaktika*. 2012. 2(3). S. 70-76.
7. Bondarenko V.M., Bondarenko K.R. Vaginal'naja mikrojekosistema v norme i patologii. *Bjulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN*. 2014.1. 12 s. [Elektronnyj resurs] (URL: [http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2014-1/Articles/Bondarenko %20VM-Bondarenko%20KR-2014-1.pdf](http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2014-1/Articles/Bondarenko_%20VM-Bondarenko%20KR-2014-1.pdf) ).
8. Bondarenko V.M., Bondarenko K.R. Jendotoksinemija v akusherskoginekologicheskoj praktike. *TERRA MEDICA*. 2014.2: 4-8.
9. Bondarenko V.M., Petrovskaja V.G., Jablochkov A.L. Antilizocimnyj faktor *Klebsiella pneumoniae*: priroda, biologicheskie funkicii i geneticheskij kontrol'. *Zhurn. mik-robiologii*. 1994. Prilozhenie: 22-28.
10. Bondarenko K. R., Mavzjutov A. R., Ozolinja L. A. Rol' sistemnoj jendotoksinemii v patogeneze gestoza. *Vestn. RGMU*. 2013. 3: 40–43.
11. Burduli G.M., Frolova O.G. *Prichiny i tehnologija analiza reproduktivnyh poter'*. M.: «Triada-H», 2008.
12. Buharin O.V., Valyshev A.V., Gil'mutdinova F.G., Gritsenko V.A., Kartashova O.L., Kuz'min M.D., Usvjacov B.Ja., Cherkasov S.V. *Jekologija mikroorganizmov cheloveka*. Ekaterinburg: UrO RAN, 2006. 490s.
13. Buharin O.V., Usvjacov B.Ja. *Bakterionositel'stvo*. Ekaterinburg: UrO RAN, 1996. 207 s.
14. Gavrishcheva N.A., Antonova T.V. *Infekcionnyj process: klinicheskie i patofiziologicheskie aspekty: uchebnoe posobie*. SPb.: JeLBI-SPb, 2006. 282 s.
15. *Ginekologija: Nacional'noe rukovodstvo / Pod red. V.I. Kulakova, I. B. Manuhina, G. M. Savel'evoj*. M.:GJeOTAR-Media, 2007. 1072 s.
16. Gritsenko V.A., Ivanov Ju.B. Rol' persistentnyh svojstv mikroorganizmov v patoge-neze jendogennyh bakterial'nyh infekcij. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akade-micheskoy nauki*. 2009. 2: 35-39.
17. Dzharbusynov B.U., Zhienbaev E.R., Shastkonov B.U. *Vospalitel'nye zabolevanija predstatel'noj zhelezy i semennyh puzyr'kov kak prichina besplodija. Zdravoohranenie Kazahstana*. 1986. 5: 41-42.
18. Dmitriev G.A., Glazko I.I. *Bakterial'nyj vaginoz*. M.: BINOM, 2008. 192s.
19. Dolgih T.I., Kadcyna T.V., Prodanchuk E.G. Ocenka sistemy gemostaza u beremennyh s vrozhdennymi porokami razvitija ploda pri nalichii aktivnogo techenija herpesvirusnyh infekcij. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2012. 5. Vyp. 3: 66-68.
20. Ivanov Ju.B. *Faktory persistencii mikroflory reproduktivnogo trakta muzhchin v norme i pri patologii: Avtoref. dis.... kand. med. nauk*. Orenburg, 1998.
21. Isakov V.A., Arhipova E.I., Isakov D.V. *Herpesvirusnye infekcii cheloveka: rukovodstvo dlja vrachej*. Pod red. V.A. Isakova. SPb.: SpecLit, 2013. 670s.
22. Kan D.V. *Hronicheskij nespecificeskij prostatit*. *Materialy III Vsesojuznogo s#ez-da urologov*. Minsk, 1984: 180-187.

23. Kira E.F. Bakterial'nyj vaginoz. SPb.: «Neva Ljuks», 2001. 364s.
24. Klimova R. R., Chigev E. V., Naumenko V. A. i dr. Virus prostogo herpesa i citomegalovirus v jejakuljate muzhchin. Voprosy virusologii. 2010. 1: 12-16.
25. Kliniko-organizacionnoe rukovodstvo po profilaktike peredachi VICH-infekcii ot materi k rebenku: proekt «Mat' i ditja». Izdanie pervoe.- Moskva, 2005. 12s.
26. Kolomic N.D., Kolomic A.G., Malevich Ju.K. Izuchenie prichinno-sledstvennyh ot-noshenij mezhdru nevnashivaniem beremennosti i gerpeticheskoj infekciej. Akush. i gin. 1984. 3: 62-64.
27. Korshunov N.M., Volodin N.N., Efimov B.A. i dr. Mikrojekologija vlagalishha. Korrekcija mikroflory pri vaginal'nyh disbakteriozah: uchebnoe posobie. M.: VUNMC MZ RF, 1999. 80s.
28. Kocherovec V.I., Bunjatjan N.D. Normal'naja mikroflora zhenskih mochepolovyh putej i preparaty dlja ejo korrekcii: uchebnoe posobie. M.: Izdatel'skij dom «AKTEON», 2011. 72s.
29. Kosheleva N.G., Arzhanova O.N., Pluzhnikova T.A. Profilaktika i lechenie nevnashivaniya beremennosti. Uchebnoe posobie. SPb.: Izd-vo N-L, 2009. 73s.
30. Kudashov N.I. Kliniko-diagnosticheskie aspekty vnutritrobnaj gerpesvirusnoj infekcii u novorozhdennyh. Vestn. akushera-ginekologa. 1993. 1-2: 5-12.
31. Kudashov N.I. Krajne tjazhjolje formy gerpeticheskoj infekcii u novorozhdjonnyh de-tej (diagnostika, principy terapii) (obzor literatury i rezul'tatov sobstvennyh issledovanij). Trudnyj pacient. 2009.T.7. 11: 11-17.
32. Lipova E.V., Boldyreva M.N., Trofimov D.Ju., Vitvickaja Ju.G. Urogenital'nye infekcii, obuslovlennye uslovno-patogennoj biotoj u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta (kliniko-laboratornaja diagnostika). Posobie dlja vrachej. M.: 2009.
33. Lupojad V.S., Borodaj I.S., Aralov O.N. i dr. Privychnoe nevnashivanie beremennosti: sovremennyj vzgljad na staruju problemu. Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal. 2011. 4: 54-60.
34. Mavzjutov A. R., Bondarenko K. R., Bondarenko V. M. Jendotoksinemija i antijendotoksinovyj immunitet u zhenshhin pri bakterial'nom vaginoze. Zhurn. mikrobiol. 2009. 5: 57-61.
35. Mavzjutov A. R., Bondarenko K. R., Enikeev A. N., Bondarenko V. M. Sistemnaja jendotoksinemija kak patogeneticheskij faktor oslozhnenija beremennosti. Zhurn. mikro-biol. 2012. 5: 16-21.
36. Makacarija A. D., Dolgushina N. V. Gerpeticheskaja infekcija. Antifosfolipidnyj sindrom i sindrom poteri ploda. M.: Triada-H, 2004. 80 s.
37. Pepperella R.Dzh., Hodson B., Vuda K. Besplodnyj brak: Per. s anglijskogo. M.: Me-dicina, 1983.
38. Prozorovskij S.V., Rakovskaja I.V., Vul'fovich Ju.V. Medicinskaja mikoplazmologija. M.: Medicina, 1995. 288 s.
39. Radzinskij V.E., Dimitrova V.I., Majskova I.Ju. Nerazvivajushhajasja beremennost'. M.: GJeOTAR-Media, 2009. 200 s.
40. Rishhuk S.V. Aberrantnye formy hlamidij kak obshhebiologicheskaja strategija vyzhivaniya vida. Osobennosti diagnostiki i lechenija. TERRA MEDICA. 2013. 2: 9-21.
41. Rishhuk S.V. Infekcionno-vospalitel'nye zabojevanija zhenskih polovyh organov: jetiologija, principial'nye podhody po diagnostike i lecheniju. TERRA MEDICA. 2015. 4(82): 4-15.
42. Rishhuk S.V. Kliniko-laboratornye aspekty hronicheskikh vospalitel'nyh zabojevanij i disbiozov u polovyh partnjorov: avtoref. dis....d.m.n. Sankt- Peterburg, 2006. 38s.
43. Rishhuk S.V. Polovye infekcii kak osnovnaja prichina uhudshenija reproduktivnogo zdorov'ja semejnyh par. TERRA MEDICA. 2013. 3: 5-11.
44. Rishhuk S.V. Tatarova N.A., Ajrapetjan M.S. Jendogennaja mikrobiota vlagalishha. Diagnostika i principy lechenija jendogennoj infekcii. Ginekologija. 2014. 5(16): 31-40.
45. Rishhuk S.V., Kahiani E.I., Tatarova N.A., Mirskij V.E., Dudnichenko T.A. Infekci-onno-vospalitel'nye zabojevanija zhenskih polovyh organov. Uchebno-metodicheskoe posobie

- dlja studentov. SPb.: Izd-vo GBOU VPO SZGMU im. I.I. Mechnikova, 2015.76s.
46. Rishhuk S.V., Kostjuchek D.F. Polovye pary i polovye infekcii. SPb.: Medicinskaja pressa, 2005. 272s.
  47. Rishhuk S.V., Malysheva A.A. Jendogennaja mikrobiota vlagalishha i ejo narushenie. Diagnostika i principy korrekcii. TERRA MEDICA. 2014.2:9-21.
  48. Rishhuk S.V., Puchenko O.E., Malysheva A.A. Jendogennaja mikrobiota vlagalishha i ejo reguljacija. Bjulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN. 2013.4. 30 s. [Elektronnyj resurs] (URL: <http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2013-4/Articles/Rishhuk-soavt-2013-4.pdf>).
  49. Rishhuk S.V., Kahiani E.I., Tatarova N.A., Mirskij V.E., Dudnichenko T.A., Mel'nikova S.E. Infekcionno-vospalitel'nye zabojevanija zhenskikh polovyx organov: obshhie i chastnye voprosy infekcionnogo voprosa. Uchebnoe posobie dlja vrachej. SPb.: Izd-vo FGBOU VO SZGMU im. I. I. Mechnikova, 2016. 60s.
  50. Semenova T.B. Genital'nyj herpes u zhenshhin. Russkij Medicinskij Zhurnal. 2001. 6: 237-242.
  51. Sepsis v nachale XXI veka. Klassifikacija, kliniko-diagnostičeskaja koncepcija i lečenje. Patologo-anatomičeskaja diagnostika: Praktičeskoe rukovodstvo. Pod red. V.S. Savel'eva, B. R. Gel'fanda. M.: Litterra, 2006. 176c.
  52. Gritsenko V.A., Andrejčev V.V., Voronova O.A., Igl'ikov V.A., Zaharova M.A. Disbiočičeskie narušeniija mikroflory urogenital'nogo trakta u mužhčhin s hroničeskim trihomoniazom i hlamidiazom. Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoj kosmetologii. 2011. 3 (16): 27-33.
  53. Subhankulova S. F., Gabidullina R. I., Gazizov R. M. i dr. Vzaimosvjaz' sostojanija mikrobiocenoza tolstogo kishečnika s vyražennost'ju sistemnoj jendotoksinemii i antijendotoksinovoj zashhity u beremennyh s obstipacionnym sindromom. Kazan. med. zhurn. 2008. T.89.2:163-166.
  54. Surmach M.Ju. Reprodukčivnoe zdorov'e i reprodukčivnyj potencial: metodologija issledovanija i ocenki. Medicinskie novosti. 2007.3:40-45.
  55. Suhij G.T., Prilepskaja V.N., Trofimov D.Ju., Donnikov A.E., Ajlamazjan Je.K., Savičeva A.M., Shipicyna E.V. Primenenie metoda polimeraznoj cepnoj reakcii v real'nom vremeni dlja ocenki mikrobiocenoza urogenital'nogo trakta u zhenshhin (test Femoflor®): instrukcija medicinskoj tehnologii. Moskva, 2011. 25 s.
  56. Teplova S.N., Sagalov A.V., Krjukova L.I. i dr. Immunologičeskaja harakteristika jejakuljata u mužhčhin s besplodiem pri infekcionno-vospalitel'nyh zabojevanijah urogenital'nogo trakta. Faktory kletočnogo i gumoral'nogo immuniteta pri različnyh fiziologičeskikh i patologičeskikh sostojanijah: Tez. dokl. XIII Ros. nauch. konf. Cheljabinsk, 1997: 157-158.
  57. Ter-Avanesov G.V. Sovremennye aspekty diagnostiki i lečeniija mužhskogo besplodija. V kn.: Besplodnyj brak. Sovremennye podhody k diagnostike i lečeniju. Pod red. V. I. Kulakova. M.: GJeOTAR-Media, 2006: 275-360.
  58. Tirskaia Ju.I., Rudakova E.B., Shakina I.A. i dr. Sindrom poteri ploda. Medicina neotložnyh sostojanij. 2010.3:26-30.
  59. Tihomirov A.L., Olejnik Ch.G., Sarsanija S.I. Bakterial'nyj vaginoz - sovremennye predstavlenija, kompleksnoe lečenje: metodičeskie rekomendacii dlja vrachej akušerov-ginekologov. Moskva, 2005. 26 s.
  60. Tkachenko S.B., Savicheva A.M., Shipicyna E.V., Shalepo K.V., Drobčenko S.N. Bystrye proste metody v diagnostike TORCH-kompleksa: praktičeskoe rukovodstvo dlja vrachej. M.: Aster-H, 2006. 104 s
  61. Cinzerling V. A., Mel'nikova V. F. Perinatal'nye infekcii. (Voprosy patogeneza, morfologičeskoj diagnostiki i kliniko-morfologičeskikh sopostavlenij). Praktičeskoe rukovodstvo. SPb.: Jelbi SPb, 2002. 352s.
  62. Jenukidze G. G. Jendotoksinovaja agressija v patogeneze zhenskogo besplodija na fone

- hronicheskikh ginekologicheskikh vospalitel'nyh zabolevanij. Med. pomoshh'. 2007. 6: 23-26.
63. Jakovlev M. Ju. «Jendotoksinovaja agressija» kak predbolezni ili universal'nyj faktor patogenezabolevanij cheloveka i zhivotnyh. Uspehi sovrem. biol. 2003. T. 123. 1: 31-40.
  64. Amirshahi A., Wan C., Beagley K., Latter J., Symonds I., Timms P. Modulation of the Chlamydia trachomatis in vitro transcriptome response by the sex hormones estradiol and progesterone. BMC Microbiology. 2011. V.11: 7-9.
  65. Bautista C.T., Wurapa E., Sateren W.B., Morris S., Hollingsworth B., Sanchez J.L. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship withchlamydia and gonorrhoea infections. Mil Med Res. 2016. 3: 4.
  66. Bezold G., Politch J. A., Kiviat N. B. et al. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia . Fertil. Steril. 2007. 87: 1087-1097.
  67. Brown Z.A., Selke S., Zeh J., et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. N. Engl. J. Med. 1997. 337(8): 509-515.
  68. Bursrein D. N. Sexually transmitted treatment guidelines. Current Opinion in Pediatrics. 2003. 15: 391-397.
  69. Cleaveland K. Feeding challenges in the late preterm infant. Neonatal Netw. 2010. 29(1): 37-41.
  70. Datcu R., Gesink D., Mulvad G., Montgomery-Andersen R., Rink E., Koch A., Ahrens P., Jensen J.S. Vaginal microbiome in women from Greenland assessed by microscopy and quantitative PCR. BMC Infect Dis. 2013. 13: 480.
  71. Eggert-Kruse W., Reuland M., Johannsen W. et al. Cytomegalovirus (CMV) infection-Related to male and/or female infertility factors? Fertil. Steril. 2009. 91: 67-82.
  72. Feng S.Y., Samarasinghe T., Phillips D.J. et al. Acute and chronic effects of endotoxin on cerebral circulation in lambs. Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2010. V.298. 3: 760-766.
  73. Gerber S., Hohfeld P. Screening for infectious diseases. Child's Nervous System.: Springer-Verlag GmbH. 2003. 19 (7-8): 429-432.
  74. Girard S., Tremblay L., Lepage M. et al. IL-1 receptor antagonist protects against placental and neurodevelopmental defects induced by maternal inflammation. J. Immunol. 2010. 84. 7: 3997-4005.
  75. Glander H.J., Herrmann K., Husten U.F. Impairment of the fertilisation process by adherence of microorganism to the equatorial fibronectin band of human sperm. A pathogenic Hypothesis. Int. Urol. Nephrol. 1990. 22(5): 483-486.
  76. Imura S. TORCH complex. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu. 2000. 30: 462-465.
  77. Ivanov I.B., Kuzmin M.D., Gritsenko V.A. Microflora of the seminal fluid of healthy men and men suffering from chronic prostatitis syndrome. Int J Androl. 2009. 32(5): 462-467.
  78. James S.H., Kimberlin D.W., Whitley R.J. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection. Antiviral Res. 2009. 83(3): 207-13.
  79. Khan N.A., Kazzi S.N. Yield and costs of screening growth-retarded infants for torch infections. Am J Perinatol. 2000. 17(3): 131-135.
  80. Kinney J.S., Kumar M.L. Should we expand the TORCH complex? A description of clinical and diagnostic aspects of selected old and new agents. Clin Perinatal. 1988. 15(4): 727-744.
  81. Kotronias D., Kapranos N. Detection of herpes simplex virus DNA in human spermatozoa by in situ hybridization technique. In Vivo. 1998. 12: 391-394.
  82. Krikun G., Lockwood C.J., Abrahams V.M. Expression of Toll-like receptors in the human deciduas. Histo Histochem. 2007. 22: 847-854.
  83. Kundsinn R.B., Falk L., Hertig A.T. et al. Acyclovir treatment of twelve unexplained infertile couples. Int. J. Fertil. 1987. 32: 200-204.
  84. Kwant-Mitchell A., Ashkar A.A., Rosenthal K.L. Mucosal innate and adaptive immune responses against herpes simplex virus type 2 in a humanized mouse model. J Virol. 2009.

- 83(20): 10664-76.
85. Ling Z., Kong J., Liu F., Zhu H., Chen X., Wang Y., Li L., Nelson K.E., Xia Y., Xiang C. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genomics*. 2010. 11: 488.
  86. Magnanelli S., Wilks M., Boake T. et al. Quantitative bacteriology of Seminal fluid in health and disease. *Microb. Ecol. Health. Dis.* 1990. 3 (3): 129-137.
  87. Romero R., Espinoza J., Mazor M. Can endometrial infection explain implantation failure, spontaneous abortion and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertility&Sterility*. 2004. 84: 799–804.
  88. Silva-Frade C., Martins A. Jr., Borsanelli A.C., Cardoso T.C. Effects of bovine Herpesvirus Type 5 on development of in vitro-produced bovine embryos. *Theriogenology*. 2010. 73(3): 324-31.
  89. Thomas D., Michou V., Tegos V. et al. The effect of valacyclovir treatment on natural killer cells of infertile women. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2004. 51: 248-255.
  90. Tucker J.M., Goldenberg R.L., Davis R.O., Copper R.L., Winkler C.L., Hauth J.C. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol.* 1991. 77: 343-347.
  91. WHO, Guidelines for the prevention of genital chlamydial infections. World health organization, Regional office for Europe. 1990.
  92. Wilson M. Microbial inhabitants of humans: their ecology and role in health and diseases. In: Cambridge University Press. 2005.
  93. Wong E.S., Hooton T.M., Hill C.C. et al. Clinical and microbiological features of persistent or recurrent nongonococcal urethritis in men. *J. Infectis.*, 1988. 158. 5: 1098-1101.
  94. World Health Organization. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977. 56: 247-253.
  95. Wu K.H., Zhou Q.K., Huang J.H. et al. Infection of cytomegalovirus and herpes simplex virus and morphology of the infected spermatogenic cells in infertile men. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2007. 13: 1075-1079.
  96. Yang Y.S., Ho H.N., Chen H.F. et al. Cytomegalovirus infection and viral shedding in the genital tract of infertile couples. *J. Med. Virol.* 1995. 45: 179-182.
  97. Zhao L., Chen Y.H., Wang H. et al. Reactive oxygen species contribute to lipopolysaccharide-induced teratogenesis in mice. *Toxicol. Sci.* 2008. 103: 149-157.

**Образец ссылки на статью:**

Рищук С.В., Кахиани Е.И., Мирский В.Е., Душенкова Т.А. Половые инфекции и репродуктивный потенциал семьи. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2016. 2: 59с. [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/SVR-2016-2.pdf>).