

УДК 618.177-089.888.11:578.7

*Н.В. Баумакова<sup>1</sup>, А.А. Осипенко<sup>1,2</sup>, Т.В. Лисовская<sup>1,2</sup>, В.Н. Локшин<sup>3</sup>,  
Е.Н. Маясина<sup>2</sup>, Д.Ф. Салимов<sup>2</sup>*

## ИСХОДЫ ПРОГРАММ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

<sup>1</sup> Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ООО «Клинический институт репродуктивной медицины»,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>3</sup> Международный центр клинической репродуктологии «Persona»,  
г. Алматы, Республика Казахстан

*N.V. Bashmakova<sup>1</sup>, A.A. Osipenko<sup>1,2</sup>, T.V. Lisovskaya<sup>1,2</sup>, V.N. Lokshin<sup>3</sup>,  
E.N. Mayasina<sup>2</sup>, D.F. Salimov<sup>2</sup>*

## EFFECT OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION ON IN-VITRO FERTILIZATION OUTCOMES

<sup>1</sup> Ural Research Institute for Maternal and Child Welfare, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>2</sup> Clinical Institute of Reproductive Medicine, LLC, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>3</sup> “Persona” International Clinical Centre for Reproductive Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan

**Резюме. Цель исследования.** Оценка влияния вируса папилломы человека на эффективность лечения бесплодия на основе ретроспективного анализа исходов вспомогательных репродуктивных технологий. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование методом «случай-контроль» 120 медицинских карт пациенток с бесплодием, пролеченных с применением экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), распределенных на 2 группы: 60 пациенток — носители вируса папилломы человека (ВПЧ) высокой степени онкогенного риска, 60 — с отрицательным тестом на ВПЧ. **Результаты.** В основной группе (ВПЧ+) беременность была подтверждена клинически в 21,7% случаев, тогда как в группе контроля у ВПЧ-отрицательных пациенток — в 40%,  $p=0,047$ . При этом не установлено отличий между пациентками этих 2 групп в количестве и качестве полученных в ходе программы ЭКО ооцитов, зигот или эмбрионов. **Заключение.** У пациенток-носительниц ВПЧ эффективность программ ЭКО значительно ниже, чем у ВПЧ-отрицательных пациенток, что, при установленном отсутствии влияния ВПЧ-инфекции на количество и качество эмбрионов, обусловлено возможным повреждением вирусом клеток трофобласта и нарушением процесса имплантации эмбриона, но требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, экстракорпоральное оплодотворение, беременность

**Abstract. Objective.** To assess the impact of human papillomavirus infection on the effectiveness of infertility treatment using a retrospective analysis of the assisted reproductive technology outcomes. **Subject and methods.** A case-control (or retrospective) study was conducted to analyse 120 medical records of infertile women who underwent IVF treatment. Patients were divided into two groups consisting of 60 people each: an experimental group, consisting of infertile women being HPV carriers (HPV+), and a control group, consisting of infertile women without HPV infection (HPV-). **Results.** In the experimental (HPV+) group pregnancy was clinically confirmed in 21.7% of women, while in the control (HPV-) group in 40% of women,  $p=0.047$ . No difference was observed between HPV+ and HPV- groups in the number or quality of oocytes, zygotes and embryos. **Conclusion.** In case of female patients being HPV carriers the efficiency of in vitro fertilization programs is substantially lower than for HPV-negative patients. Taking into account the established absence of the impact of HPV infection on the number and quality of embryos, this fact may be explained by possible viral damage to trophoblast cells and abnormal embryo implantation process. However, more research is needed to further investigate this issue.

**Keywords:** human papillomavirus, in vitro fertilization, pregnancy

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Осипенко Анна Анатольевна  
osipenko\_aa@inbox.ru

Contact details of the corresponding author:

Anna A. Osipenko  
osipenko\_aa@inbox.ru

Дата поступления 29.10.2018

Received 29.10.2018

Образец цитирования:

Башмакова Н.В., Осипенко А.А., Лисовская Т.В., Локшин В.Н., Маясина Е.Н., Салимов Д.Ф. Исходы программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека. Вестник уральской медицинской академической науки, 2018. – Том 15. – № 6. – С. 757–764, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-6-757-764

For citation:

Bashmakova N.V., Osipenko A.A., Lisovskaya T.V., Lokshin V.N., Mayasina E.N., Salimov D.F. Effect of human papillomavirus infection on in-vitro fertilization outcomes. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 6, pp. 757–764. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-6-757-764 (In Russ)

## Введение

Роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака шейки матки хорошо изучена и не подвергается сомнению. В работах отечественных авторов представлены подробные данные об эпидемиологии ВПЧ-инфекции и ее роли в развитии онкологических заболеваний шейки матки [1, 2].

В последние годы появились единичные данные о влиянии ВПЧ-инфекции на фертильность, а также на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которые представляются достаточно противоречивыми [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

В одном из исследований частота наступления беременности в циклах ЭКО в зависимости от ВПЧ-статуса бесплодных супругов отличалась незначительно: при ВПЧ-инфекции у женщин она составила 42,9%, а при отсутствии ВПЧ — 31,1%,  $p > 0,05$ . Однако, достоверно отличалась частота невынашивания беременности: спонтанный аборт наблюдался в 66,7%, тогда как при отсутствии инфекции — в 15% [4].

По результатам других исследований влияния ВПЧ-инфекции на частоту наступления беременности и спонтанных абортов после проведения ЭКО обнаружено не было [4,5]. Более того, часть авторов настаивает, что продолжительное лечение ВПЧ-ассоциированных патологий шейки матки способствует тому, что женщины вступают в программы ВРТ в более позднем репродуктивном возрасте со сниженным овариальным резервом, что, в свою очередь, и ведет к снижению эффективности лечения бесплодия [5].

В то же время, другие авторы утверждают, что ВПЧ-инфекция может снижать эффективность программ ЭКО в результате ухудшения процесса имплантации в связи с поражением вирусом клеток трофобласта [4, 8].

Авторы последних обзоров 2018 года заключают, что имеющихся на сегодняшний день данных все еще недостаточно, чтобы сделать уверенные выводы о влиянии ВПЧ-инфекции на исходы программ ЭКО, что определяет научную и клиническую перспективу дальнейшего изучения этого вопроса [3, 9].

**Цель исследования** — оценка влияния вируса папилломы человека на эффективность лечения бесплодия на основе ретроспективного анализа исходов вспомогательных репродуктивных технологий.

## Материал и методы исследования

Было проведено ретроспективное исследование методом «случай-контроль» 120 медицинских карт пациенток с бесплодием, пролеченных с применением ЭКО в период с 2014-2018 гг.

Пациентки были распределены на две группы по 60 человек:

- 1 группа (основная) - женщины с бесплодием – носительницы ВПЧ (ВПЧ+)
- 2 группа (контрольная) – женщины с бесплодием без ВПЧ-инфекции (ВПЧ -)

Критериями включения в исследование были:

- Возраст 18-45 лет
- Женщины-носители ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов) с диагнозом «бесплодие», направленные на проведение программы ЭКО
- наличие информированного согласия пациентки на проведение программы ЭКО и участие в исследовании

Критериями исключения были:

- Возраст младше 18 и старше 45 лет
- Наличие противопоказаний к проведению ВРТ
- Цитологически или гистологически подтвержденная CIN 2,3 (умеренная или тяжелая дисплазия шейки

матки) или рак шейки матки.

• Применение вакцины против вируса папилломы человека в анамнезе.

Медиана возраста пациенток основной группы составила 31,5 года (28÷35), контрольной группы — 34 года (31÷38,75),  $p=0,003$ .

При сравнении факторов бесплодия достоверных отличий между группами выявлено не было ( $p=0,247$ ). Так, в основной группе (ВПЧ+) мужской фактор был верифицирован в 46,7% случаев (28 пациенток), трубный фактор — в 31,7% (19 пациенток), бесплодие, связанное с отсутствием овуляции — в 16,7% (10 пациенток), неуточненный фактор — в 3,3% (2 пациентки), бесплодие, связанное с эндометриозом — в 1,7% случаев (1 пациентка). В контрольной группе (ВПЧ-) мужской фактор бесплодия был выявлен в 33,3% случаев (20 пациенток), трубный — в 48,3% (29 пациенток), бесплодие, связанное с отсутствием овуляции — в 16,7% (10 пациенток), бесплодие, связанное с эндометриозом — в 1,7% случаев (1 пациентка) рисунок 1.

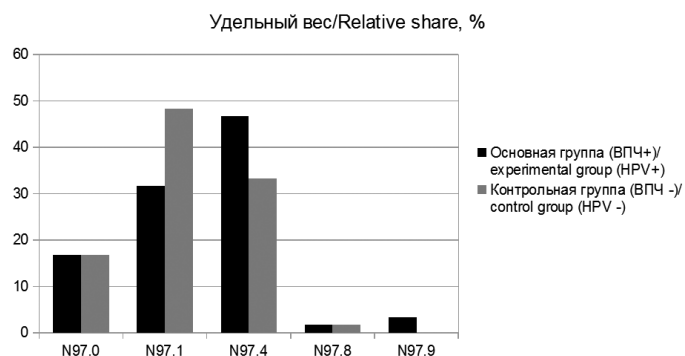


Рисунок 1. Характеристика групп исследования по факторам бесплодия

Figure 1. Infertility characteristics of the study groups

N97.0 — бесплодие, связанное с отсутствием овуляции/Anovulatory infertility

N97.1 — бесплодие, связанное с трубным фактором/Tubal factor infertility

N97.4 — бесплодие, связанное с мужским фактором/Male factor infertility

N97.8 — другие формы бесплодия (бесплодие, связанное с эндометриозом)/ Other types of infertility (endometriosis-associated infertility)

N.97.9 — неуточненный фактор бесплодия/Infertility of unspecified origin

По другим известным факторам, влияющим на исход программ ЭКО, группы не имели достоверных отличий. Так, уровень ФСГ на 2-3 день менструального цикла в обеих группах значимо не отличался, медиана составила 7 мМЕ/мл (5,78÷8,78 в основной группе и 6,0-8,5 в контрольной группе),  $p=0,82$ .

Средняя суммарная доза гонадотропинов, использованных для стимуляции суперовуляции, также досто-

верно не отличалась и составила в основной группе 1800 ЕД (1475÷2025), в контрольной группе 2025 ЕД (1575÷2587),  $p=0,16$ .

Пациентки обеих групп также значимо не отличались по росту, весу и индексу массы тела ( $p>0,05$ ), таблица 1.

Таблица 1

Характеристика групп исследования по антропометрическим и клинко-лабораторным данным

Table 1

Clinical, laboratory and anthropometric characteristics of the study groups

	ВПЧ+ (n=60 чел) HPV+ (n=60)	ВПЧ- (n=60 чел) HPV- (n=60)	Достоверность/Significance, P=
Возраст, лет/ Age, years	31,5 (28÷35)	34 (31÷38,75)	0,003
Рост, см/ Height, cm	166 (162÷170)	165 (162÷170)	0,292
Вес, кг/Weight, kg	60 (54÷70)	62 (56÷70)	0,460
Индекс массы тела/ Body mass index	21,78 (19,13÷26,99)	22,98 (20,97÷26,03)	0,196
Уровень ФСГ на 2-3 дмц, мМЕ/мл/FSH level on menstrual cycle days 2-3, mIU/ml	7 (5,78÷8,78)	7 (6,0÷8,5)	0,819
Средняя суммарная доза гонадотропинов, использованная для стимуляции суперовуляции, ЕД/ Average cumulative dose of gonadotrophins used for controlled ovarian stimulation, IU	1800 (1475÷2025)	2025 (1575÷2587)	0,162
Количество дней стимуляции/Number of stimulation days	10 (9÷10)	10 (9÷12)	0,197
Количество доминантных фолликулов в день пункции яичников/Number of dominant follicles on the day of aspiration	10 (4,5÷15,0)	10 (6,0÷14,5)	0,913

По виду протокола ЭКО значимых отличий между группами зафиксировано также не было ( $p=0,094$ ): в основной группе пациенток (ВПЧ+) короткий протокол с антагонистами был применен у 41 пациентки (68,3%), длинный с агонистами — у 19 пациенток (31,7%); в контрольной группе (ВПЧ-) короткий протокол с антагонистами был применен у 36 пациенток (60%), длинный с агонистами — у 24 пациенток (40%).

## Результаты и обсуждение

Анализ различных типов ВПЧ-инфекции в основной группе исследования выявил, что более чем у трети пациенток (31,7%) был обнаружен самый распространенный и наиболее «агрессивный» [1,2,10] 16 тип ВПЧ. Еще у 12 пациенток (20,0 %) обнаружен 18 тип, и у 10 (16,7%) — 31 тип. Удельный вес остальных типов ВПЧ не превышал 10%.

При этом у 6 пациенток (10%) были выявлены ассоциации типов ВПЧ в различных комбинациях: 39 и 51 типы, 31,45,59 типы, 16,18,45,58 типы, 39 и 53 тип, 16 и 53 тип, 16,52,58 типы (рисунок 2).

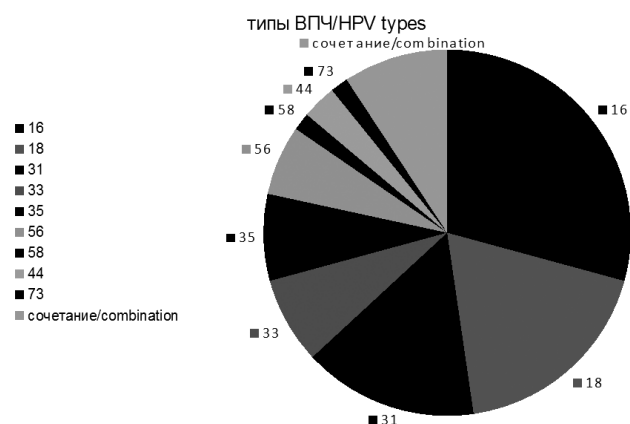


Рисунок 2. Структура ВПЧ-инфекции у пациенток основной группы исследования

Figure 2. Breakdown of HPV infection types in patients of the experimental group

Результаты цитологического исследования соскобов с шейки матки продемонстрировали наличие изменений у 16 из 60 ВПЧ-положительных пациенток (26,7%). Так, в соответствии с цитологической классификацией Бетесда 2014 [11], у 9 из 16 пациенток с аномальными цитологическими результатами (56,0%) была верифицирована картина ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance), то есть было обнаружено наличие клеток плоского эпителия с атипией неясного значения; у 6-ти женщин (37,5%) — изменения типа LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion), то есть плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени; у 1-ой пациентки (6,25%) — картина AGS-NOS (Atypical Glandular Cells Not Otherwise Specified), то есть наличие клеток железистого эпителия с атипией неясного значения. Интраэпителиальных поражений высокой степени или рака шейки матки по данным цитологического исследования в основной группе (ВПЧ+) выявлено не было. В группе сравнения (ВПЧ-) аномальных цитологических результатов выявлено не было. Поскольку интраэпителиальное поражение шейки матки низкой степени не является противопоказанием к проведению программы ЭКО [12], пациентки обеих групп сравнения были включены в протоколы

лечения.

При анализе эмбриологического этапа процедуры ЭКО у пациенток с ВПЧ-инфекцией учитывалось число полученных эмбрионов хорошего качества от общего количества эмбрионов 3-х и 5-х суток развития.

Критерием эффективности программы ЭКО было клинически подтвержденное наступление беременности (наличие плодного яйца в матке по данным УЗИ).

Вопреки ожиданиям, статистически достоверных различий по количеству зрелых ооцитов, зигот, количеству эмбрионов хорошего качества на 3 и 5 сутки развития между основной группой и группой сравнения выявлено не было,  $p > 0,05$ . Так, количество зрелых ооцитов в стадии МП, полученных при пункции фолликулов после стимуляции суперовуляции, составило в основной группе (ВПЧ+) 81,7%, в группе ВПЧ-отрицательных пациенток — 90,0% от общего числа полученных клеток,  $p = 0,662$ . Количество зигот после оплодотворения составило в основной группе 5 ( $2,5 \div 8$ ), в группе сравнения 6 ( $3,25 \div 8,75$ ), что также не имело достоверных отличий,  $p = 0,182$ , таблица 2.

В группе ВПЧ+ пациенток доля эмбрионов хорошего качества на 3 сутки (фрагментация менее 20%, отсутствие мультинуклеарности и неравномерного дробления, отсутствие патологии zona pellucida) [13] составила 78,3%, на 5 сутки развития (степень зрелости бластоцисты не менее 3, внутренняя клеточная масса и трофэктодерма не менее 2-х) [13] составила 61,7%. В группе ВПЧ-пациенток доля эмбрионов хорошего качества составила на 3 сутки развития 100%, на 5-е сутки развития — 100%, что, однако, не имело достоверных отличий,  $p = 0,463$  и  $p = 0,469$  соответственно. Данный факт подтверждает отсутствие влияния ВПЧ-инфекции на качество эмбрионов в программах ЭКО, что согласуется с литературными данными по результатам экспериментальных исследований [14,15,16,17], таблица 2.

В то же время, частота наступления беременности как по данным биохимического анализа (ХГЧ более 5 мМЕ/мл), так и по результатам УЗИ (наличие плодного яйца в полости матки), имела достоверные отличия в группах исследования. В основной группе (ВПЧ+) беременность подтверждена клинически у 13 женщин (21,7%), тогда как в группе контроля у ВПЧ-отрицательных пациенток — у 24 женщин (40%),  $p = 0,047$ .

То есть, в группе пациенток более позднего репродуктивного возраста с предполагаемой меньшей эффективностью ЭКО [3], но без ВПЧ-инфекции, исходы программ ЭКО были достоверно лучше, чем у более молодых инфицированных пациенток, что подтверждает важную роль ВПЧ-инфекции в исходах лечения бесплодия.

Заслуживает внимания факт, что беременность по

данным биохимического анализа крови (ХГЧ более 5 мМЕ/мл) в группе ВПЧ-отрицательных пациенток во всех случаях в последующем пролонгировалась и была подтверждена клинически (наличием плодного яйца в полости матки при УЗИ). Однако, помимо прогрессирующей беременности, в группе контроля была выявлена 1 неразвивающаяся и 4 случая регресса 1 плода из двойни в сроке до 6 недель.

Таблица 2  
Результаты эмбриологического этапа ЭКО у ВПЧ+ пациенток

Table 2  
Outcomes of the fertilization and embryo development stage in the HPV-positive patients

Показатели/ Indices	ВПЧ+ HPV+	ВПЧ- HPV-	Досто- верность/ Significance, p=
Количество зрелых ооцитов MII от общего числа полученных клеток/ Ratio of mature MII oocytes % to total number of retrieved oocytes	81,7%	90%	0,662
Количество зигот после оплодотворения/ Number of zygotes after fertilization	5 (2,5÷8)	6 (3,25÷8,75)	0,182
Доля эмбрионов хорошего качества от общего числа эмбрионов 3-их суток развития/ Ratio of good quality embryos to total number of day-3 embryos, %	78,3	100	0,463
Доля эмбрионов хорошего качества от общего числа эмбрионов 5-ых суток развития/ Ratio of good quality embryos to total number of day-5 embryos, %	61,7	100	0,469

В основной же группе (ВПЧ+) из 15 пациенток с положительным результатом анализа крови на ХГЧ у трех женщин беременность клинически не подтвердилась (падение уровня ХГЧ крови), еще у одной была подтверждена неразвивающаяся беременность по данным УЗИ, и в 11 случаях беременность прогрессировала.

Данный факт, с учетом отсутствия достоверных отличий по качеству полученных в результате ЭКО эмбрионов, видимо, свидетельствует о нарушении процессов имплантации плодного яйца, что может быть следствием как структурных изменений эндометрия, так и повреждения клеток трофобласта вирусом папилломы человека [14, 16, 17].

Полученные результаты не позволяют однозначно судить о механизмах снижения эффективности лечения бесплодия методом ЭКО при наличии ВПЧ-инфекции. Следует иметь в виду, что, по литературным данным, наиболее вероятным считается влияние вируса на процесс имплантации эмбриона в связи с высокой тропностью ВПЧ к клеткам ворсин хориона и повышенной частотой апоптоза в них, связанной с репликацией ВПЧ [14, 17]. В настоящее время данный аспект патогенности ВПЧ до конца не изучен и находится в стадии активного исследования.

### Заключение

У пациенток-носительниц ВПЧ эффективность программ ЭКО значительно ниже, чем у ВПЧ-отрицательных пациенток и не превышает 22%, что, при установленном отсутствии влияния ВПЧ-инфекции на количество и качество эмбрионов, обусловлено возможным повреждением вирусом клеток трофобласта и нарушением процесса имплантации эмбриона, что требует дальнейшего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Распространенность типов вируса папилломы человека у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени тяжести / Г.М. Мзарелуа, Н.М. Назарова, М.Е. Некрасова с соавт // Акушерство и гинекология. 2018. – № 4. – С. 94-100. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.4.94-100>
2. Распространенность различных генотипов вируса папилломы человека при патологии шейки матки / В.Ф. Долгушина, О.С. Абрамовских // Акушерство и гинекология. 2011. – № 4. – С. 69-74.
3. Human Papilloma Virus (HPV) and Fertilization: A Mini Review / K. Zacharis, CI. Messini, G. Anifandis et al. // Medicina (Kaunas). 2018 Jul 27; 54(4). pii: E50. doi: 10.3390/medicina54040050.
4. Human papillomavirus infection in couples undergoing in vitro fertilization procedures: impact on reproductive outcomes / A. Perino, L. Giovannelli, R. Schillaci et al. // Fertil Steril. – 2011. – Vol.95(5). – P.1845-1848. DOI:10.1016/j.fertnstert.2010.11.047
5. Does human papillomavirus infection do harm to in-vitro fertilization outcomes and subsequent pregnancy outcomes? / R. Yang, Y. Wang, J. Qiao et al. // Chinese Medical Journal. – 2013. – Vol.126(4). – P. 683–687.
6. Does presence of human papillomavirus (HPV) infection influence the results of in vitro fertilization (IVF) treatment? / I. Oborna, H. Ondryasova, B. Zborilova, et al. // Fertility and Sterility – 2016. – Vol. 106(3). – P. 335–336.
7. Human Papillomavirus (HPV) virion induced cancer and subfertility, two sides of the same coin / CE. Depuydt, J. Beert, E. Bosmans, G. Salembier // Facts Views Vis Obgyn. 2016 Dec; 8(4):211-222.
8. Human Papillomavirus Infection, Infertility, and Assisted Reproductive Outcomes / N. Pereira, KM. Kucharczyk, JL. Estes et al. // J Pathol. - 2015. - 2015:578423. doi: 10.1155/2015/578423. Epub 2015 Nov 1.
9. Effect of human papilloma virus infection on in-vitro fertilization outcome: systematic review and meta-analysis / Siristatidis C, Vaidakis D, Sertedaki E, Martins WP // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2018. - Jan; 51(1). – P.87-93. DOI:10.1002/uog.17550
10. Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus / Manini I, Montomoli E // Ann Ig. – 2018. - Jul-Aug; 30(4 Supple 1). - P28-32. doi: 10.7416/ai.2018.2231.
11. The Pap test and Bethesda 2014 / Nayar R, Wilbur DC // Cancer Cytopathol. – 2015. - May; 123(5) – P. 271-81. doi: 10.1002/cncy.21521. Epub 2015 May 1.
12. ACOG Practice Bulletin No. 157 Summary: Cervical Cancer Screening and Prevention // Obstetrics & Gynecology. - 2016 - Vol. 127 (Issue 1). -P. 185— 187. DOI:10.1097/AOG.0000000000001256
13. Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting / ALPHA

## REFERENCES

1. G.M. Mzarelua, N.M. Nazarova, M.E. Nekrasova et al. Prevalence of HPV types in patients with cervical intraepithelial neoplasia of different severity Obstetrics and Gynecology. 2018. No. 4. pp. 94-100. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018A94-100> (In Russ).
2. V.F. Dolgushina, O.S. Abramovsky. Prevalence of various genotypes of human papillomavirus in cervical pathology. Obstetrics and Gynecology. 2011. No. 4. pp. 69-74. (In Russ).
3. K. Zacharis, CI. Messini, G. Anifandis et al. Medicina (Kaunas). Human Papilloma Virus (HPV) and Fertilization: A Mini Review. 2018 Jul 27; 54(4). pii: E50. doi: 10.3390/medicina54040050.
4. A. Perino, L. Giovannelli, R. Schillaci et al. Human papillomavirus infection in couples undergoing in vitro fertilization procedures: impact on reproductive outcomes. Fertil Steril. 2011. Vol. 95(5). pp. 1845–1848. DOI:10.1016/j.fertnstert.2010.11.047
5. R. Yang, Y. Wang, J. Qiao et al. Does human papillomavirus infection do harm to in-vitro fertilization outcomes and subsequent pregnancy outcomes? Chinese Medical Journal. 2013. Vol. 126(4). pp. 683-687.
6. I. Oborna, H. Ondryasova, B. Zborilova, et al. Does presence of human papillomavirus (HPV) infection influence the results of in vitro fertilization (IVF) treatment? Fertility and Sterility. 2016. Vol. 106(3). pp. 335-336.
7. C.E. Depuydt, J. Beert, E. Bosmans, G. Salembier. Human Papillomavirus (HPV) virion induced cancer and subfertility, two sides of the same coin. Facts Views Vis Obgyn. 2016 Dec; 8(4):211-222.
8. N. Pereira, K.M. Kucharczyk, J. L. Estes et al. Human Papillomavirus Infection, Infertility, and Assisted Reproductive Outcomes. J Pathol. 2015. 2015:578423. doi: 10.1155/2015/578423. Epub 2015 Nov 1.
9. Siristatidis C, Vaidakis D, Sertedaki E, Martins W.P. Effect of human papilloma virus infection on in-vitro fertilization outcome: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018. Jan; 51(1). pp. 87–93. DOI:10.1002/uog.17550
10. Manini I, Montomoli E. Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus. Ann Ig. 2018. Jul-Aug; 30(4 Supple 1). pp. 28-32. doi: 10.7416/ai.2018.2231.
11. Nayar R, Wilbur D.C. The Pap test and Bethesda 2014. Cancer Cytopathol. 2015. May; 123(5) pp. 271-81. doi: 10.1002/cncy.21521. Epub 2015 May 1.
12. ACOG Practice Bulletin No. 157 Summary: Cervical Cancer Screening and Prevention. Obstetrics & Gynecology. 2016. Vol. 127 (Issue 1). pp. 185-187. DOI:10.1097/AOG.0000000000001256.
13. Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. ALPHAScientists In Reproductive Medicine; ESHRE

Scientists In Reproductive Medicine; ESHRE Special Interest Group Embryology // *Reprod Biomed Online*. 2011 Jun;22(6):632-46. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.02.001. Epub 2011 Apr 11.

14. HPV-16 exposed mouse embryos: a potential model for pregnancy wastage / L. J. Hong, B. T. Oshiro, P. J. Chan // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. - 2013. Vol. 287(6). pp. 1093–1097. DOI:10.1007/s00404-013-2711-5

15. Is it time to shift the attention on early stages embryo development to avoid inconclusive evidence on HPV-related infertility: debate and proposal / M. Noventa, A. Andrisani, S. Gizzo et al. // *Reprod Biol Endocrinol*. 2014. Vol.12. – P.48. DOI:10.1186/1477-7827-12-48

16. HPV16 E6 and E7 Upregulate Interferon-Induced Antiviral Response Genes ISG15 and IFIT1 in Human Trophoblast Cells / Ambühl LMM, Villadsen AB, Baandrup U et al // *Pathogens*. 2017. Sep 3;6(3). pii: E40. doi: 10.3390/pathogens6030040.

17. HPV-16 exposed mouse embryos: a potential model for pregnancy wastage/Hong LJ, Oshiro BT, Chan PJ // *Arch Gynecol Obstet*. - 2013. - Jun;287(6):1093-7. doi: 10.1007/s00404-013-2711-5. Epub 2013 Jan 11.

Special Interest Group Embryology. *Reprod Biomed Online*. 2011 Jun; 22(6):632-46. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.02.001. Epub 2011 Apr 11.

14. L. J. Hong, B. T. Oshiro, P. J. Chan. HPV-16 exposed mouse embryos: a potential model for pregnancy wastage. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013. Vol. 287(6). pp. 1093-1097. DOI:10.1007/s00404-013-2711-5

15. M. Noventa, A. Andrisani, S. Gizzo et al. Is it time to shift the attention on early stages embryo development to avoid inconclusive evidence on HPV-related infertility: debate and proposal. *Reprod Biol Endocrinol*. 014. Vol. 12. p. 48. DOI:10.1186/1477-7827-12-48

16. Ambühl L.M.M., Villadsen A.B., Baandrup U., et al. HPV16 E6 and E7 Upregulate Interferon- Induced Antiviral Response Genes ISG15 and IFIT1 in Human Trophoblast Cells. *Pathogens*. 2017. Sep 3;6(3). pii: E40. doi: 10.3390/pathogens6030040.

17. Hong L.J., Oshiro B.T., Chan P.J. HPV-16 exposed mouse embryos: a potential model for pregnancy wastage. *Arch Gynecol Obstet*. 2013. Jun; 287(6):1093-7. doi: 10.1007/s00404-013-2711-5. Epub 2013 Jan 11.

#### Авторы:

Башмакова Надежда Васильевна  
Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества  
Д. м. н., профессор, главный научный сотрудник  
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1  
dr@niiomm.ru

Осипенко Анна Анатольевна  
ООО «Клинический институт репродуктивной медицины»  
Врач акушер-гинеколог  
Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества  
Заочный аспирант  
Российская Федерация, 620014, г. Екатеринбург, ул. Б. Ельцина, 3, оф. 503  
osipenko\_aa@inbox.ru

Лисовская Татьяна Валентиновна  
Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества  
Доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник  
ООО «Клинический институт репродуктивной медицины»  
Заместитель генерального директора по науке  
Российская Федерация, 620014, г. Екатеринбург, ул. Б. Ельцина, 3, оф. 503  
tv.lis@mail.ru

#### Authors:

Nadezhda V. Bashmakova  
Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of Research Work  
Ural Research Institute for Maternal and Child Welfare  
Repina str. 1, Yekaterinburg, Russian Federation, 620028  
dr@niiomm.ru

Anna A. Osipenko  
Gynecologist, Clinical Institute of Reproductive Medicine, LLC  
Postgraduate student,  
Ural Research Institute for Maternal and Child Welfare  
B. Yeltsin Str., 3, of. 503, Yekaterinburg, Russian Federation, 620014  
osipenko\_aa@inbox.ru

Tatyana V. Lisovskaya  
Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of Clinical Institute of Reproductive Medicine, LLC,  
Deputy Director for Science  
Ural Research Institute for Maternal and Child Welfare  
B. Yeltsin Str., 3, of. 503, Yekaterinburg, Russian Federation, 620014  
tv.lis@mail.ru

Локшин Вячеслав Нотанович  
Международный клинический центр репродуктологии "Persona"  
Директор, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН РК, президент Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины  
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Утепова, д.32а  
v\_lokshin@persona-ivf.kz

Маясина Елена Николаевна  
ООО «Клинический институт репродуктивной медицины»  
Кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по лечебной работе  
Российская Федерация, 620014, г. Екатеринбург, ул. Б. Ельцина, 3, оф. 503  
elena.mayasina@gmail.com

Салимов Даниил Фратович  
ООО «Клинический институт репродуктивной медицины»  
Эмбриолог, руководитель лаборатории клинической эмбриологии  
Российская Федерация, 620014, г. Екатеринбург, ул. Б. Ельцина, 3, оф. 503  
dfsalimov@mail.ru

Vyacheslav N. Lokshin  
Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of NAS of Kazakhstan, President of Reproductive Medicine Association of Kazakhstan, Director of "Persona" International Clinical Centre for Reproductive Medicine  
Utepova Str., 32, Almaty, Kazakhstan  
v\_lokshin@persona-ivf.kz

Elena N. Mayasina  
Cand. Sci. (Med.), Deputy General Director for Clinical Work  
Clinical Institute of Reproductive Medicine, LLC  
B. Yeltsin Str., 3, of. 503, Yekaterinburg, Russian Federation, 620014  
elena.mayasina@gmail.com

Daniil F. Salimov  
Head of Embryology Lab  
Clinical Institute of Reproductive Medicine, LLC  
B. Yeltsin Str., 3, of. 503, Yekaterinburg, Russian Federation, 620014  
dfsalimov@mail.ru