

Роль микронутриентов в сохранении женского репродуктивного потенциала, сниженного на фоне инфекционных заболеваний

А.Г. Сыркашева , <https://orcid.org/0000-0002-7150-2230>, a_syrkasheva@oparina4.ru

О.И. Лисицына, <https://orcid.org/0000-0002-7775-3508>, o_yazykova@inbox.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Иммунная система человека, находящаяся в тесной связи с другими органами и системами, в т.ч. с репродуктивной, необходима для защиты организма от инфекций, а также других внешних и внутренних факторов. Для нормальной функции иммунной системы необходим полноценный рацион с достаточным содержанием не только макро-, но и микронутриентов. В различных исследованиях показана связь между дефицитом различных витаминов и микроэлементов и снижением активности иммунной системы. Таким образом, иммунный ответ может быть нарушен при недостаточном питании и дефиците микроэлементов, что повышает восприимчивость организма к инфекционным факторам. В свою очередь, инфекционный процесс может привести к повышенной потребности в микроэлементах, которая удовлетворяется за счет экзогенных веществ, а при недостатке их потребления – за счет эндогенных запасов. Инфекции – один из основных факторов, ухудшающих репродуктивное здоровье человека. В структуре гинекологической патологии воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают лидирующие позиции, а их распространенность не демонстрирует тенденции к снижению. В данном обзоре литературы рассмотрено влияние основных инфекций на репродуктивное здоровье женщины, представлены данные о роли микронутриентов в профилактике инфекционных заболеваний и реабилитации после них, а также в сохранении репродуктивных функций после перенесенных инфекций. Рассмотрено значение витаминов С, Е, витаминов группы В, цинка, L-аргинина для сохранения и восстановления фертильности у женщин, приведены результаты исследований, посвященных проблеме.

Ключевые слова: микронутриенты, витамины, микроэлементы, иммунная система, витамин С, витамин Е, цинк, вирусы

Для цитирования: Сыркашева А.Г., Лисицына О.И. Роль микронутриентов в сохранении женского репродуктивного потенциала, сниженного на фоне инфекционных заболеваний. *Медицинский совет*. 2022;16(16):101–107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-101-107>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of micronutrients in maintaining women's reproductive potential reduced due to infectious diseases

Anastasiya G. Syrkasheva , <https://orcid.org/0000-0002-7150-2230>, a_syrkasheva@oparina4.ru

Olga I. Lisitsyna, <https://orcid.org/0000-0002-7775-3508>, o_yazykova@inbox.ru

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The human immune system, which is in close connection with other organs and systems including the reproductive one, is required for the body's defence against infections, as well as other external and internal factors. A balanced diet with a sufficient content of not only macro-, but also micronutrients is necessary for the normal function of the immune system. Various studies showed a relationship between the deficiency of various vitamins and trace elements and decreased activity of the immune system. Thus, the immune response can be impaired by malnutrition and trace element deficiency, which increases the body's susceptibility to infectious factors. In its turn, the infectious process can lead to an increased demand for micronutrients, which is met by exogenous substances, and in case of not enough consumption of them – by endogenous reserves. Infections are one of the main factors deteriorating human reproductive health. Pelvic inflammatory diseases (PID) hold leading positions in the gynecological pathology pattern, and their prevalence does not show a downward trend. This literature review considers the impact of major infections on women's reproductive health, presents data on the role of micronutrients in preventing infectious diseases and rehabilitating after them, as well as in preserving reproductive functions after infections. The importance of vitamin C, E, B vitamins, zinc, L-arginine for the preservation and restoration of women's fertility is considered, and the results of studies on the issue are presented.

Keywords: micronutrients, vitamins, trace elements, immune system, vitamin C, vitamin E, vitamin D, iron, zinc, viruses

For citation: Syrkasheva A.G., Lisitsyna O.I. The role of micronutrients in maintaining women's reproductive potential reduced due to infectious diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(16):101–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-101-107>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Иммунная система человека находится в тесной связи с другими органами и системами, в т. ч. репродуктивной. Она необходима для защиты организма от инфекций, а также других внешних и внутренних факторов. Основными компонентами иммунной системы являются физические (кожа, эпителий верхних дыхательных путей, пищеварительного тракта, мочевыводящей системы и т. д.) и биохимические барьеры (секрет эпителиальных клеток, слизь) и непосредственно клетки иммунной системы (гранулоциты, Т-лимфоциты, В-лимфоциты) и различные антитела.

Инфекции – один из основных факторов, ухудшающих репродуктивное здоровье человека. В структуре гинекологической патологии воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают лидирующие позиции, а их распространенность не демонстрирует тенденции к снижению. Их негативное влияние прослеживается на двух важных этапах реализации репродуктивной функции в паре: 1) до наступления беременности – при формировании мужского и женского бесплодия; 2) во время беременности, когда возможны репродуктивные потери.

Естественная неспецифическая иммуносупрессия, наблюдающаяся во время беременности и обеспечивающая иммунологическую толерантность материнского организма в отношении плода, создает дополнительные условия для активации инфекций, часто – трансплацентарной передачи возбудителя плоду и различных осложнений беременности.

Среди значимых генитальных вирусных инфекций герпетическая и папиллома-вирусная являются наиболее распространенными, приводящими к тяжелым нарушениям не только женского, но мужского здоровья, осложнениям беременности и перинатальной патологии.

Так, вирусом простого герпеса (ВПГ) инфицировано 90% человеческой популяции, он характеризуется пожизненной персистенцией в организме, значительным полиморфизмом клинических проявлений, резистентностью к существующим методам лечения.

Генитальный герпес поражает органы мочеполовой системы, участвует в развитии у женщин вагинита, цервицита, эндометрита, сальпингоофорита, цистита. Главным резервуаром генитальной герпетической инфекции у женщин является канал шейки матки, у мужчин – мочеполовой тракт. Рецидивирование герпес-вирусной инфекции связано с изолированным или сочетанным дефектом противогерпетического иммунитета – специфическим иммунодефицитом [1].

В свою очередь, хроническая вирусная инфекция может сама провоцировать развитие иммунодефицитных состояний. Персистенция в эндометрии условно-патогенных микроорганизмов и вирусов вызывает акти-

вационные процессы в лимфоцитах, которые сопровождаются повышением экспрессии ранних (CD25, CD71) и поздних (HLA-DR, CD95) активационных маркеров и синтеза провоспалительных цитокинов. Это служит препятствием к созданию в предимплантационный период локальной иммуносупрессии, необходимой для формирования защитного барьера, что может привести к прерыванию беременности [2]. Вирусная инфекция нередко сопровождается дисбиотическими процессами влагалища, что может определять частое рецидивирование процесса.

Однако оказывать негативное воздействие на репродуктивную систему женщины могут не только половые инфекции. Так, одним из наиболее обсуждаемых в настоящее время является вопрос влияния новой коронавирусной инфекции, впервые зарегистрированной в 2019 г., на репродуктивную систему человека.

В настоящее время известно, что вирус вторгается в клетку-мишень, связываясь с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2), и модулирует экспрессию АПФ2 в клетках-хозяевах. АПФ2 широко экспрессируется в яичниках, матке, влагалище и плаценте [3]. Ангиотензин II (AngII), АПФ2 и ангиотензин 1–7 (Ang 1–7) регулируют развитие фолликулов и овуляцию, модулируют лютеиновый ангиогенез и дегенерацию, а также влияют на регулярные изменения в ткани эндометрия и развитие эмбриона. Из этого следует, что 2019-nCoV потенциально может нарушать репродуктивную функцию женщины за счет регулирования АПФ2 [4].

Вместе с тем нет прямых оснований утверждать, что беременные женщины подвергаются повышенному риску предрасположенности и осложнений от COVID-19, чем население в целом. Согласно имеющимся данным зарубежных коллег, примерно у 85% женщин заболевание протекает в легкой форме, у 10% – в более тяжелой и лишь у 5% заболевание приводит к критическим исходам. Кроме того, согласно докладу, коллективной миссии ВОЗ, основанной на исследовании 147 беременных в КНР, среди которых было 64 подтвержденных случая инфицирования SARS-CoV-2-инфекцией, 82 подозреваемых на инфицирование SARS-CoV-2 и 1 бессимптомный носитель SARS-CoV-2, 8% имели тяжелое течение инфекции, 1% – критическое, 92% – легкое и среднетяжелое [4].

Исследователи указывают, что факторами риска тяжелой формы COVID-19 во время беременности являются увеличение возраста матери, высокий индекс массы тела и артериального давления, а также уже существующие сопутствующие заболевания.

Среди возможных рисков постинфекционных осложнений в литературе выделяют преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды, развитие фетоплацентарной недостаточности, обострение хронической соматической патологии.

ЗАЩИТА ОТ ИНФЕКЦИЙ КАК ПРОФИЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

Первой линией защиты является т. н. врожденный иммунитет, который включает в себя анатомические и биохимические барьеры и неспецифический клеточный ответ, опосредованный главным образом моноцитами, нейтрофилами, естественными киллерами и дендритными клетками. Врожденный иммунный ответ также характеризуется отсутствием иммунологической памяти. Второй линией защиты является адаптивный иммунитет, который обеспечивает антиген-специфический ответ, опосредованный Т- и В-лимфоцитами; для адаптивной иммунной системы характерно формирование иммунологической памяти.

Иммунная система человека меняется в течение жизни: от незрелой у младенцев и детей до оптимальной у молодых людей и людей среднего возраста с последующим снижением активности у пожилых людей (для пожилых людей характерно снижение адаптивного иммунного ответа). Возрастные изменения иммунной системы также связаны с хроническими заболеваниями (наличие которых может нарушать барьерную функцию), а также социальными особенностями и образом жизни: недостаточным питанием, вредными факторами внешней среды, малоподвижным образом жизни и т. д. Соответственно, риск развития и тяжесть течения распространенных инфекционных заболеваний человека (пневмония, грипп, острые респираторные вирусные заболевания) также связаны с возрастом и образом жизни человека.

В свою очередь, полноценный рацион питания с достаточным содержанием не только макро-, но и микронутриентов необходим как для нормальной функции иммунной системы, так и для сохранения функции других систем органов [5]. В различных исследованиях показана связь между дефицитом различных витаминов и микроэлементов и снижением активности иммунной системы: например, витамин В6 необходим для синтеза цитокинов и антител, а железо необходимо для пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов [6, 7]. Таким образом, иммунный ответ может быть нарушен при недостаточном питании и дефиците микроэлементов, что повышает восприимчивость организма к инфекционным факторам. В свою очередь, инфекционный процесс может привести к повышенной потребности в микроэлементах, которая удовлетворяется за счет экзогенных веществ, а при недостатке их потребления – за счет эндогенных запасов [7]. Так формируется патологический круг. При расходе эндогенных запасов страдают все системы организма, в т. ч. репродуктивная.

ВИТАМИН С

Врожденный иммунитет: стимулирует синтез нейтрофилов и лимфоцитов, участвует в синтезе компонентов комплемента, поддерживает функцию эпителиального барьера [8].

Адаптивный иммунитет: предполагается роль витамина С в пролиферации и дифференцировке лимфоцитов [8].

Витамин С был открыт в начале XX в., и вскоре было доказано, что именно отсутствие витамина С в рационе

человека вызывает цингу. Поскольку основной причиной смерти при цинге является пневмония, были высказаны предположения, что витамин С может быть использован для лечения пневмонии и других инфекционных заболеваний [6]. Несмотря на многочисленные исследования в данной области, до сих пор убедительных доказательств клинической эффективности витамина С в профилактике и лечении инфекционных заболеваний не получено.

По данным обсервационных исследований, пациенты с пневмонией различного генеза имеют сниженный уровень витамина С в плазме крови, а назначение экзогенного витамина С не только нормализует его уровень, но и уменьшает тяжесть респираторных симптомов [9, 10]. В исследованиях американских авторов продемонстрировано улучшение рентгенологической картины при остром повреждении легких после внутривенного введения витамина С [11, 12]. Вероятно, патогенетические механизмы улучшения рентгенологической картины связаны с усиленным апоптозом и фагоцитозом нейтрофилов [13].

В 2013 г. опубликован Кохрановский обзор, посвященный эффективности витамина С в профилактике простудных заболеваний. Авторы проанализировали 29 РКИ (11 306 пациентов), в которых назначали витамин С в ежедневной дозе не менее 0,2 г [13]. В результате не выявлено влияния приема витамина С на риск возникновения простуды (ОР = 0,97; 95% ДИ 0,94; 1,00). В пяти исследованиях (598 пациентов) изучали спортсменов (легкоатлеты и лыжники) и военнослужащих в субарктической зоне, в данной группе пациентов ОР составил 0,48 (95% ДИ 0,35; 0,64). Также было отмечено снижение длительности заболевания в группах пациентов, получавших витамин С, хотя различия не достигли статистической значимости. Авторы метаанализа считают необходимым проведение дальнейших исследований в данной области.

В 2021 г. был опубликован метаанализ, посвященный эффективности витамина С в лечении новой коронавирусной инфекции, для анализа были отобраны 6 РКИ (572 пациента). Не было получено данных о влиянии витамина С на смертность пациентов (ОР 0,73; 95% ДИ 0,42; 1,27), длительность госпитализации (стандартизованная разность средних -0,23, 95% ДИ -1,04; 0,58), необходимость искусственной вентиляции легких (отношение рисков 0,93; 95% ДИ 0,61; 1,44).

ВИТАМИН Е

Врожденный иммунитет: антиоксидант, поддерживает целостность клеточных мембран и защищает от воздействия свободных радикалов, усиливает цитотоксическую активность натуральных киллеров [7].

Адаптивный иммунитет: роль не определена; по некоторым данным, улучшает пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов [14].

Витамин Е – жирорастворимый витамин, обладающий значительной антиоксидантной активностью, поглощает свободные радикалы и предотвращает окисление полиненасыщенных жирных кислот. Экспериментальные исследования влияния витамина Е на иммунную систему человека демон-

стрируют противоположные результаты. В ряде исследований показано усиление пролиферации лимфоцитов, индукция синтеза интерлейкина-2 и супрессия синтеза интерлейкина-6, усиление реакции гиперчувствительности замедленного типа при назначении витамина Е, в других исследованиях подобных эффектов не зарегистрировано [15–17].

Результаты клинических исследований также противоречивы. В некоторых исследованиях отмечено положительное влияние экзогенного витамина Е на частоту возникновения респираторных вирусных инфекций и внебольничных пневмоний в различных группах пациентов, в других исследованиях такой закономерности не отмечено [17, 18].

Несмотря на то что история изучения витамина Е насчитывает уже более 100 лет, его роль в терапии нарушений репродуктивной функции и при беременности окончательно не определена. Е. Ruder et al. в 2015 г. изучили связь между приемом различных витаминных комплексов и временем до наступления беременности у молодых пар с бесплодием неясного генеза. Хотя ни один из комплексов не уменьшал время до достижения живорождения по сравнению с группой плацебо, некоторые витамины оказались эффективны в определенных категориях пациенток. Так, прием витамина С в 1,1 раза снижал время до достижения живорождения у пациенток младше 35 лет, имеющих массу тела 25 кг/м² или менее. Прием витамина Е снижал аналогичный показатель в 1,1 раза у пациенток в возрасте 25 лет и старше. Авторы подчеркивают необходимость дальнейшего исследования данной проблемы [19].

Также существуют данные о негативном влиянии витаминов на репродукцию. В 2016 г. группа ученых из Японии показала, что прием витаминов Е и А в рамках прегравидарной подготовки и/или во время беременности ассоциирован с повышенным риском эмоциональных и поведенческих расстройств у детей [20].

Результаты оценивали после корректировки по клиническим характеристикам пациенток (возраст, паритет, наличие вредных привычек, особенности питания, образование обоих родителей, доход семьи, гестационный возраст, антропометрические показатели).

По данным Национальной программы проверки здоровья и питания (*англ.* National Health and Nutrition Examination Survey), низкий уровень антиоксидантов в крови (учитывается уровень витамина А, В2, Е, фолиевой кислоты) ассоциирован с повышенным риском инфицирования ВПЧ. Так, для пациенток с первым квартильным уровнем антиоксидантов (по сравнению с четвертым квартильным уровнем) относительный риск инфицирования ВПЧ низкого риска составляет 1,4 ($p = 0,002$), ВПЧ высокого риска – 1,4 ($p = 0,030$) [21].

Схожие результаты получили авторы из Италии: пациентки, употребляющие большое количество пероральных антиоксидантов, имели сниженный риск инфицирования ВПЧ-инфекцией [22].

ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В

Витамины группы В (В1 – тиамин, В2 – рибофлавин, В3 – ниацин, В5 – пантотеновая кислота, В6 – пиридоксин, В7 – биотин, В9 – фолиевая кислота и В12 – кобаламин)

относятся к эссенциальным микронутриентам, необходимым для поддержания клеточного цикла. Важность витаминов группы В обусловлена тем фактом, что они являются ключевыми промежуточными звеньями путей выработки кофакторов (тетрагидрофолат, никотинамид аденин динуклеотид и т. д.), необходимых для синтеза сотен ферментов, поддерживающих основные функции организма. Плейотропная природа витаминов группы В, с одной стороны, подчеркивает их важность для клеточного метаболизма и гомеостаза, с другой – усложняет проведение исследований, направленных на изучение последствий их дефицита или переизбытка. Изменение потребности в витаминах группы В представляет собой сложную взаимосвязь между их абсорбцией, устойчивостью и функцией ферментов, требующих этих кофакторов. Согласно рекомендациям ВОЗ, минимальная суточная доза потребления витаминов группы В для взрослого человека составляет: В1 1,1–1,2 мг; В2 1,0–1,3 мг, В3 11–12 мг, В5 5 мг, В6 1,3–1,7 мг, В7 30 мкг, В9 400 мкг, В12 2,4 мкг. Назначение фолиевой кислоты (400 мкг перорально ежедневно) рекомендовано всем беременным пациенткам до 12 нед. беременности, поскольку получены убедительные доказательства в пользу снижения риска рождения детей с врожденными аномалиями нервной системы [23].

ЦИНК

Врожденный иммунитет: поддерживает целостность эпителиальных барьеров, модулирует высвобождение цитокинов [14].

Адаптивный иммунитет: участвует в процессах роста и дифференцировки Т-лимфоцитов, активации Т-лимфоцитов [24, 25].

Различные научные коллективы оценивали противовирусную активность цинка *in vitro*, однако существенным недостатком данных исследований является тот факт, что концентрации цинка значительно превышали физиологические [26, 27]. Например, концентрация цинка в плазме человека варьируется в пределах 10–18 мкмоль/л, а эффективные противовирусные концентрации могут достигать значений миллимоль/литр [28].

В 70-х гг. XX в. появилось много работ, демонстрирующих эффективность цинка для терапии герпетической инфекции; отмечено ингибирующее влияние цинка на различные аспекты жизненного цикла вируса герпеса [29, 30]. Тем не менее патогенетические механизмы данного влияния не определены и никакие современные экспериментальные исследования не могут подтвердить данную гипотезу.

В нескольких РКИ отмечена эффективность местного применения цинка для уменьшения длительности герпетической инфекции и снижения частоты рецидивирования [31, 32].

Было высказано предположение, что цинк участвует в формировании поствакцинального иммунитета (в выработке специфических антител), после чего проведен ряд работ по назначению препаратов цинка во время вакцинации от различных вирусных инфекций. Результаты данных работ не показали влияния добавок цинка

на иммунологический ответ при введении различных вакцин (против полиомиелита, ротавируса, вируса гриппа, вируса гепатита В) [33–35].

Ввиду малой концентрации цинка в плазме крови определить его дефицит сложно, при этом большое число ферментов в организме человека являются цинк-зависимыми. Микроэлемент входит в состав факторов транскрипции и гистонов, необходимых для процессинга ДНК, играет важную роль в работе рецепторов ряда гормонов, в частности гормонов щитовидной железы и эстрогенов. Важным аспектом действия цинка является его включение в антиоксидантную систему, что позволяет микроэлементу совместно с витаминами Е и С обеспечивать антиоксидантную защиту репродуктивной системы.

L-АРГИНИН

Аргинин является условно незаменимой аминокислотой: организм взрослого человека может синтезировать аргинин из цитруллина, глутамина, глутамата и пролина [36]. Однако при определенных условиях (беременность, детский возраст, различные варианты иммунодефицита, метаболические заболевания) эндогенного синтеза аргинина недостаточно, и для этих групп пациентов аргинин является, по сути, незаменимой аминокислотой. Аргинин необходим для синтеза различных биологически активных соединений – оксида азота, орнитина, полиаминов, участвует в секреции анаболических гормонов: инсулина, глюкагона, пролактина, соматостатина и катехоламинов [36].

Первые исследования, демонстрирующие роль аргинина в иммунной системе и при развитии инфекционного процесса, были опубликованы в 60-х гг. XX в.: было показано, что при отсутствии аргинина нарушается активация Т-лимфоцитов [36]. Последующие экспериментальные исследования подтвердили и расширили данные о том, что аргинин необходим для нормальной функции адаптивного иммунитета [37, 38]. Дефицит аргинина также развивается при ожоговой болезни, диабетической дистальной нейропатии, ранах различного генеза, и препараты аргинина в течение длительного времени используются для терапии всех вышеперечисленных состояний [37–39].

Цикл работ, посвященных изучению роли аргинина при коронавирусной инфекции, продемонстрировал корреляцию между тяжестью течения заболевания и уровнем аргинина в плазме крови (чем тяжелее заболевание, тем уровень аргинина ниже), а также положительный эффект от использования добавок аргинина. К возможным патогенетическим механизмам, помимо влияния на процессы адаптивного иммунитета, можно отнести антитромботический эффект и индукцию синтеза оксида азота [40].

Аргинин представляется перспективным препаратом для коррекции гемодинамических нарушений при беременности. Эффекты от индукции синтеза азота (вазодилатация, стимуляция ангиогенеза, противовоспалительный эффект) могут быть полезны не только при инфекционных заболеваниях, но и при акушерских осложнениях – преэклампсии и задержке роста плода. Во-вторых, аргинин – доступный препарат для перорального приема, который может быть использован широко, что особенно важно в регионах с ограниченными ресурсами, в которых дефицит белкового питания и ограниченный рацион беременных женщин остаются медико-социальной проблемой [41]. В нескольких пилотных исследованиях отмечено положительное влияние препаратов аргинина во время беременности на массу тела новорожденных и срок гестации при беременности высокого риска [42–44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адекватное поступление микронутриентов (витаминов и микроэлементов) с пищей необходимо для функционирования различных органов и систем организма человека, и иммунная и репродуктивная системы не являются исключением. Многие исследования подтверждают роль недостатка витаминов и микроэлементов в снижении как сопротивляемости к инфекционным заболеваниям, повышении риска осложнений, нарушении выработки поствакцинального иммунитета, так и репродуктивной функции человека.

Сложность изучения данной проблемы обусловлена несколькими факторами. Во-первых, недостаточность микронутриентов не возникает изолированно, и как нарушение питания, так и дисбаланс микроэлементов/витаминов при хронических заболеваниях может приводить к изменению различных метаболических путей. Во-вторых, лабораторные методы определения микронутриентов в организме человека являются дорогостоящими и относительно малоинформативными, что связано с особенностью метаболизма микроэлементов (большинство микроэлементов и витаминов связаны с транспортными белками и присутствуют не в крови, а в других тканях). В-третьих, сложно оценить количество микроэлементов и витаминов, поступающих в организм человека с пищей. Все вышеперечисленное диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы и проведения новых исследований достаточной мощности, а также поиска способов точной диагностики и устранения дефицита витаминов и микронутриентов.

Поступила / Received 29.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2022
Принята в печать / Accepted 13.09.2022

Список литературы / References

1. Дикке Г.Б., Бебнева Т.Н. Современная противовирусная терапия генитального герпеса у женщин вне беременности и во время нее. *Акушерство и гинекология*. 2018;(9):145–150. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9.145-150>.
2. Dikke G.B., Bebnova T.N. Current antiviral therapy for genital herpes in non-pregnant and pregnant women. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(9):145–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9.145-150>.
3. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности. *Акушерство и гинекология*. 2012;(1):128–136. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Immunnye-factory-v-etologii-i-patogeneze-oslojnenii-beremennosti.html>.
4. Sukhikh G.T., Vanko L.V. Immune factors in the etiology and pathogenesis of pregnancy complications. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2012;(1):128–136. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Immunnye-factory-v-etologii-i-patogeneze-oslojnenii-beremennosti.html>.
5. Jing Y., Run-Qian L., Hao-Ran W., Hao-Ran C., Ya-Bin L., Yang G. et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod*. 2020; 26(6):367–373. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa030>.
6. Припутневич Т.В., Гордеев А.Б., Любасовская Л.А., Шабанова Н.Е. Новый коронавирус SARS-CoV-2 и беременность: обзор литературы. *Акушерство и гинекология*. 2020;(5):6–12. Режим доступа: <https://en.aig-journal.ru/articles/Novyi-koronavirus-SARS-CoV-2-i-beremennost-obzor-literatury.html>.
7. Priputnevich T.V., Gordeev A.B., Lyubasovskaya L.A., Shabanova N.E. The novel coronavirus SARS-CoV-2 and pregnancy: literature review. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(5):6–12. (In Russ.) Available at: <https://en.aig-journal.ru/articles/Novyi-koronavirus-SARS-CoV-2-i-beremennost-obzor-literatury.html>.
8. Gombart A.F., Pierre A., Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020;12(1):236. <https://doi.org/10.3390/nu12010236>.
9. Carr A.C., Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017;9(11):1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>.
10. Haryanto B., Suksmasari T., Wintergerst E., Maggini S., Miner V. Multivitamin Supplementation Supports Immune Function and Ameliorates Conditions Triggered By Reduced Air Quality. *Vitam Miner*. 2015;4(2). Available at: https://www.researchgate.net/publication/281176134_Multivitamin_Supplementation_Supports_Immune_Function_and_Ameliorates_Conditions_Triggered_By_Reduced_Air_Quality.
11. Tsujino I., Ushikoshi-Nakayama R., Yamazaki T., Matsumoto N., Saito I. Pulmonary activation of vitamin D(3) and preventive effect against interstitial pneumonia. *J Clin Biochem Nutr*. 2019;65(3):245–251. <https://doi.org/10.3164/jcbs.19-48>.
12. Bakaev V.V., Duntua A.P. Ascorbic acid in blood serum of patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(2):263–266. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15139458>.
13. Hunt C., Chakravorty N.K., Annan G., Habibzadeh N., Schorah C.J. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res*. 1994;64(3):212–219. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7814237>.
14. Fowler III A.A., Kim C., Lepler L., Malhotra R., Debesa O., Natarajan R. et al. Intravenous vitamin C as adjunctive therapy for enterovirus/rhinovirus induced acute respiratory distress syndrome. *World J Crit Care Med*. 2017;6(1):85–90. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v6.i1.85>.
15. Bharara A., Grossman C., Grinnan D., Syed A., Fisher B., DeWilde C. et al. Intravenous Vitamin C Administered as Adjunctive Therapy for Recurrent Acute Respiratory Distress Syndrome. *Care Rep Crit Care*. 2016;2016:8560871. <https://doi.org/10.1155/2016/8560871>.
16. Vissers M.C.M., Wilkie R.P. Ascorbate deficiency results in impaired neutrophil apoptosis and clearance and is associated with up-regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha. *J Leukoc Biol*. 2007;81(5):1236–1244. <https://doi.org/10.1189/jlb.0806541>.
17. Maggini S., Pierre A., Calder P.C. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*. 2018;10(10). <https://doi.org/10.3390/nu10101531>.
18. Meydani S.N., Barklund M.P., Liu S., Meydani M., Miller R.A., Cannon J.G. et al. Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly subjects. *Am J Clin Nutr*. 1990;52(3):557–563. <https://doi.org/10.1093/ajcn/52.3.557>.
19. Mahalingam D., Radhakrishnan A.K., Amom Z., Ibrahim N., Nesaretnam K. Effects of supplementation with tocotrienol-rich fraction on immune response to tetanus toxoid immunization in normal healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(1):63–69. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.184>.
20. Wu D., Han S.N., Meydani M., Meydani S.N. Effect of concomitant consumption of fish oil and vitamin E on T cell mediated function in the elderly: a randomized double-blind trial. *J Am Coll Nutr*. 2006;25(4):300–306. <https://doi.org/10.1080/07315724.2006.10719539>.
21. Graat J.M., Schouten E.G., Kok F.J. Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(6):715–721. <https://doi.org/10.1001/jama.288.6.715>.
22. Ruder E.H., Hartman T., Reindollar R.H., Goldman B.M. Female dietary antioxidant intake and time to pregnancy among couples treated for unexplained infertility. *Fertil Steril*. 2014;101(3):759–766. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.008>.
23. Ishikawa Y., Tanaka H., Akutsu T., Koide K., Sakuma M., Okazaki M. et al. Prenatal vitamin A supplementation associated with adverse child behavior at 3 years in a prospective birth cohort in Japan. *Pediatr Int*. 2016;58:855–861. <https://doi.org/10.1111/ped.12925>.
24. Lin H.-Y., Fu Q., Kao Y.-H., Tseng T.-S., Reiss K., Cameron J.E. et al. Antioxidants Associated With Oncogenic Human Papillomavirus Infection in Women. *J Infect Dis*. 2021;224(9):1520–1528. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab148>.
25. Barchitta M., Maugeri A., La Mastra C., Rosa M.C. La, Favara G., Lio R.M.S. et al. Dietary Antioxidant Intake and Human Papillomavirus Infection: Evidence from a Cross-Sectional Study in Italy. *Nutrients*. 2020;12(5). <https://doi.org/10.3390/nu12051384>.
26. Долгушина Н.В., Артымук Н.В., Белокрыницкая Т. Е., Романов А.Ю., Волочаева М.В., Филиппов О.С. и др. *Нормальная беременность: клинические рекомендации*. М.; 2020. 80 с. Режим доступа: <https://min-zdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/12/normalnaya-beremennost.pdf>.
27. Dolgushina N.V., Artyumuk N.V., Belokrinnitskaya T. E., Romanov A.Yu., Volochaeva M.V., Filippov O.S. *Normal pregnancy: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 80 p. (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/12/normalnaya-beremennost.pdf>.
28. Wintergerst E.S., Maggini S., Hornig D.H. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab*. 2007;51(4):301–323. <https://doi.org/10.1159/000107673>.
29. Wintergerst E.S., Maggini S., Hornig D.H. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab*. 2006;50(2):85–94. <https://doi.org/10.1159/000090495>.
30. Krezel A., Maret W. Zinc-buffering capacity of a eukaryotic cell at physiological pZn. *Biol Inorg Chem*. 2006;11(8):1049–1062. <https://doi.org/10.1007/s00775-006-0150-5>.
31. Kümél G., Schrader S., Zentgraf H., Daus H., Brendel M. The mechanism of the antihyperpolarizing activity of zinc sulphate. *J Gen Virol*. 1990;71:2989–2997. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-71-12-2989>.
32. Krenn B.M., Gaudernak E., Holzer B., Lanke K., Van Kuppeveld F.J.M., Seipelt J. Antiviral activity of the zinc ionophores pyrithione and hinokitiol against picornavirus infections. *J Virol*. 2009;83(1):58–64. <https://doi.org/10.1128/JVI.01543-08>.
33. Arens M., Travis S. Zinc salts inactivate clinical isolates of herpes simplex virus in vitro. *J Clin Microbiol*. 2000;38(5):1758–1762. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.5.1758-1762.2000>.
34. Gupta P., Rapp F. Effect of zinc ions on synthesis of herpes simplex virus type 2-induced polypeptides. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1976;152(3):455–458. <https://doi.org/10.3181/00379727-152-39417>.
35. Godfrey H.R., Godfrey N.J., Godfrey J.C., Riley D. A randomized clinical trial on the treatment of oral herpes with topical zinc oxide/glycine. *Altern Ther Health Med*. 2001;7(3):49–56. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11347285>.
36. Mahajan B.B., Dhawan M., Singh R. Herpes genitalis – Topical zinc sulfate: An alternative therapeutic and modality. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2013;34(1):32–34. <https://doi.org/10.4103/0253-7184.112867>.
37. Afsharian M., Vaziri S., Janbakhsh A.R., Sayad B., Mansouri F., Nourbakhsh J. et al. The effect of zinc sulfate on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine in elderly. *Hepat Mon*. 2011;11(1):32–35. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22087114>.
38. Habib M.A., Soofi S., Sheraz A., Bhatti Z.S., Okayasu H., Zaidi S.Z. et al. Zinc supplementation fails to increase the immunogenicity of oral poliovirus vaccine: a randomized controlled trial. *Vaccine*. 2015;33(6):819–825. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.12.001>.
39. Lazarus R.P., John J., Shanmugasundaram E., Rajan A.K., Thiagarajan S., Giri S. et al. The effect of probiotics and zinc supplementation on the immune response to oral rotavirus vaccine: A randomized, factorial design, placebo-controlled study among Indian infants. *Vaccine*. 2018;36(2):273–279. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.116>.
40. Stoffel N.U., Uyoga M.A., Mutuku F.M., Frost J.N., Mwasi E., Paganini D. et al. Iron Deficiency Anemia at Time of Vaccination Predicts Decreased Vaccine Response and Iron Supplementation at Time of Vaccination Increases Humoral Vaccine Response: A Birth Cohort Study and a Randomized Trial Follow-Up Study in Kenyan Infants. *Front Immunol*. 2020;11:1313. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01313>.
41. Mandal A. Do malnutrition and nutritional supplementation have an effect on the wound healing process? *J Wound Care*. 2006;15(6):254–257. <https://doi.org/10.12968/jowc.2006.15.6.26923>.
42. Tong B.C., Barbul A. Cellular and physiological effects of arginine. *Mini Rev Med Chem*. 2004;4(8):823–832. <https://doi.org/10.2174/13895570430430305>.
43. Berger M.M., Binz P.-A., Roux C., Charrière M., Scaletta C., Raffoul W. et al. Exudative glutamine losses contribute to high needs after burn injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022;46(4):782–788. <https://doi.org/10.1002/jpen.2227>.

40. Everett J., Turner K., Cai Q., Gordon V., Whiteley M., Rumbaugh K. Arginine Is a Critical Substrate for the Pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* in Burn Wound Infections. *MBio*. 2017;8(2). <https://doi.org/10.1128/mBio.02160-16>.
41. Weckman A.M., McDonald C.R., Baxter J.-A.B., Fawzi W.W., Conroy A.L., Kain K.C. Perspective: L-arginine and L-citrulline Supplementation in Pregnancy: A Potential Strategy to Improve Birth Outcomes in Low-Resource Settings. *Adv Nutr*. 2019;10(5):765–777. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz015>.
42. Wu G., Bazer F.W., Satterfield M.C., Li X., Wang X., Johnson G.A. et al. Impacts of arginine nutrition on embryonic and fetal development in mammals. *Amino Acids*. 2013;45(2):241–256. <https://doi.org/10.1007/s00726-013-1515-z>.
43. Böger R.H., Bode-Böger S.M. The clinical pharmacology of L-arginine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001;41:79–99. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.41.1.79>.
44. Walker P.G.T., Floyd J., Ter Kuile F., Cairns M. Estimated impact on birth weight of scaling up intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy given sulphadoxine-pyrimethamine resistance in Africa: A mathematical model. *PLoS Med*. 2017;14(2):e1002243. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002243>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Сыркашева А.Г.

Написание текста – Лисицина О.И., Сыркашева А.Г.

Обзор литературы – Лисицина О.И., Сыркашева А.Г.

Перевод на английский язык – Лисицина О.И.

Редактирование – Сыркашева А.Г.

Утверждение окончательного варианта статьи – Сыркашева А.Г., Лисицина О.И.

Contribution of the authors:

Concept of the article – Anastasiya G. Syrkasheva

Text development – Olga I. Lisitsyna, Anastasiya G. Syrkasheva

Literature review – Olga I. Lisitsyna, Anastasiya G. Syrkasheva

Translation into English – Olga I. Lisitsyna

Editing – Anastasiya G. Syrkasheva

Approval of the final version of the article – Anastasiya G. Syrkasheva, Olga I. Lisitsyna

Информация об авторах:

Сыркашева Анастасия Григорьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени проф. Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; a_syrkasheva@oparina4.ru

Лисицина Ольга Игоревна, аспирант отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени проф. Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; o_yazykova@inbox.ru

Information about the authors:

Anastasiya G. Syrkasheva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Professor B.V. Leonov Department of Assisted Reproductive Technology in Infertility Treatment, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; a_syrkasheva@oparina4.ru

Olga I. Lisitsyna, Postgraduate Student of the Professor B.V. Leonov Department of Assisted Reproductive Technology in Infertility Treatment, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; o_yazykova@inbox.ru