

## Дискуссионные вопросы лечения хронического эндометрита

Г.Б. Дикке, <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>, galadikke@yandex.ru

Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22

### Резюме

Распространенность хронического эндометрита (ХЭ) в общей популяции колеблется от 14,1 до 24,4% и в 2–3 раза выше у пациенток с нарушением репродуктивной функции. Лечение ХЭ представляет определенные трудности из-за различных подходов и противоречивых сведений об эффективности используемых методов. По данным исследований частота излечения ХЭ с помощью антибиотиков (АБ) составляет 82,3–87,9% с показателем живорождения – 56–62,4%. В программах ВРТ у пациенток, прошедших курс АБ-терапии, наблюдается увеличение частоты живорождений в 5 раз. Отмечена необходимость достичь консенсуса по диагностическим критериям ХЭ, чтобы исключить влияние гетерогенности исследований на результаты лечения. В последние годы широко обсуждается необходимость восстановления иммунной защиты при ХЭ. Из доступных в РФ иммуномодуляторов средством с доказанной эффективностью является комплекс экзогенных природных цитокинов и хемокинов, использование которого в комбинации с АБ позволяет добиться элиминации возбудителей у 86% пациенток с ХЭ вирусно-бактериальной этиологии (против 56% при лечении только АБ) и достичь наступления беременностей, завершившихся родами, в 60% наблюдений (против 29% соответственно). Иммунная функция может быть улучшена за счет устранения дефицита микронутриентов, в частности витаминно-минерального комплекса Прегнотон, что может способствовать повышению устойчивости к инфекциям, более быстрому выздоровлению и улучшению репродуктивной функции. Лечение ХЭ должно включать АБ-терапию препаратами широкого спектра действия и противовирусную терапию, направленную на снижение активности вирусов. Комплекс экзогенных природных цитокинов и хемокинов для местного применения способствует увеличению показателей наступления беременности и живорождений. Биологически активные добавки, в т. ч. витаминно-минеральный комплекс Прегнотон, могут применяться в качестве дополнительных средств для улучшения функций врожденного и приобретенного иммунитета.

**Ключевые слова:** бесплодие, рецидивирующая неудача имплантации, привычное невынашивание беременности, антибиотики, иммуномодуляторы, биологически активные добавки

**Для цитирования:** Дикке Г.Б. Дискуссионные вопросы лечения хронического эндометрита. *Медицинский совет*. 2023;17(5):82–89. <https://doi.org/10.21518/ms2023-086>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Discussion issues in the treatment of chronic endometritis

Galina B. Dikke, <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>, galadikke@yandex.ru

Academy of Medical Education named F.I. Inozemtsev; 22, Moscow Ave., St Petersburg, 190013, Russia

### Abstract

The prevalence of chronic endometritis (CE) in the general population ranges from 14.1 to 24.4% and is 2–3 times higher in patients with impaired reproductive function. The treatment of CE presents certain difficulties due to different approaches and conflicting information about the effectiveness of the methods used. According to studies, the cure rate of CE with antibiotics (AB) is 82.6–87.9% with a live birth rate of 56–62.4%. In ART programs in patients who have undergone a course of AB-therapy, there is a 5-fold increase in the frequency of live births. The need to reach a consensus on the diagnostic criteria for CE was noted to exclude the influence of study heterogeneity on treatment outcomes. In recent years, the need to restore immune protection in CE has been widely discussed. Of the immunomodulators available in the Russian Federation with proven efficacy is a complex of exogenous natural cytokines and chemokines, the use of which in combination with AB allows to achieve elimination of pathogens in 86% of patients with CE of viral and bacterial aetiology (56% in the treatment of AB alone) and achieve pregnancy, ended in childbirth, in 60% of cases (29% without cytokines). Immune function can be improved by addressing micronutrient deficiencies, in particular the vitamin and mineral complex Pregnoton, which can contribute to increased resistance to infection, faster recovery, and improved reproductive function. Treatment of CE should include broad-spectrum antibiotic therapy and antiviral therapy aimed at reducing the activity of viruses. The complex of exogenous natural cytokines and chemokines for topical application helps to increase the rates of pregnancy and live births. Biologically active supplements, including the Pregnoton vitamin-mineral complex, can be used as additional means to improve the functions of innate and acquired immunity.

**Keywords:** infertility, recurrent implantation failure, recurrent miscarriage, antibiotics, immunomodulators, dietary supplements

**For citation:** Dikke G.B. Discussion issues in the treatment of chronic endometritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(5):82–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-086>.

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Хронический эндометрит (ХЭ) представляет собой локальное инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки матки, характеризующееся инфильтрацией плазмócитами (CD138+) в строме эндометрия [1].

Как в оценке распространенности ХЭ, так и его последствий, между исследователями нет единого мнения, и эти показатели варьируют в широком диапазоне. Так, сведения о распространенности ХЭ в общей популяции колеблются от 14,1 до 24,4% [2, 3], у бесплодных женщин – от 2,8 до 56,8%, при рецидивирующей неудаче имплантации (РНИ) – от 7,7 до 67,5%, при привычном невынашивании беременности (ПНБ) – от 9,3 до 68,3% [2–6].

Пациентки с бесплодием и диагнозом «ХЭ», по сравнению с женщинами без ХЭ, демонстрируют значительно более низкую кумулятивную частоту наступления беременности (46,5 против 71,1%) и живорождения (44,2 против 63,4%) соответственно при минимальной степени инфильтрации плазматическими клетками (ПК) [7]. Вне зависимости от тяжести ХЭ наблюдается еще более высокая разница, которую приводят К. Hirata et al.: наступление беременности у 30,8 против 63,0%, живорождений – у 7,7 против 51,9% соответственно [8]. В то же время D.B. McQueen et al. указывают на меньшую разницу в частоте живорождений у пациенток с ПНБ: 67,6 против 87,1% соответственно [9].

Предложены различные теории для объяснения связанных с ХЭ нарушений рецептивности эндометрия, включая активацию местных воспалительных процессов с измененной секрецией цитокинов (ЦК) и хемокинов, аномальную лейкоцитарную инфильтрацию эндометрия, измененную сократимость матки, нарушения децидуализации и васкуляризации эндометрия [10]. Однако, как отмечают эксперты, несмотря на «интригующий» характер этих теорий, имеющиеся данные о корреляции между ХЭ и дефектами имплантации преимущественно основаны на данных исследований с определенными недостатками (гетерогенный дизайн, различные критерии диагностики ХЭ и др.), и, таким образом, научное сообщество остается разделенным на тех, кто за и против того, чтобы признать, что ХЭ является реальной причиной женского бесплодия [10].

До сих пор остается спорным один из важнейших вопросов, касающихся ХЭ, – методология, используемая для его диагностики [11, 12]. Ученые пришли к заключению, что «золотым стандартом» следует считать иммуногистохимическое исследование с окрашиванием синдеканом-1 для обнаружения ПК (CD138+) на срезах ткани эндометрия [13, 14]. Тем не менее количество ПК на «образец/площадь» или поле микроскопа для диагностики ХЭ остается неопределенным [10]. Одни авторы предлагают использовать критерий «5 и более ПК по крайней мере в одном из 30 полей зрения с высоким увеличением» [15], другие – в одном из 20 [16], третьи – «в каждом поле зрения при 400-кратном увеличении» [17], четвертые – «одна ПК в пяти случайно выбранных полях зрения» [18]. Более согласованными представлены результаты исследований, где маркер CD138 использовался в качестве предиктора репродуктивного исхода [19]. В отношении

гистероскопии метаанализ, выполненный в 2020 г., сделал четкий вывод: этот метод не подходит в качестве диагностического инструмента первой линии в случаях ХЭ из-за низких показателей чувствительности и специфичности и рекомендуется лишь для исключения другой внутриматочной патологии (полипы, миома) [20].

Лечение ХЭ представляет определенные трудности из-за различных подходов и противоречивых сведений об эффективности используемых методов. В зарубежной литературе широко обсуждается антибактериальная (АБ) терапия ХЭ, в отечественной – предлагается двухэтапный подход: на первом этапе – элиминация повреждающего агента или, в случае присутствия вирусов, снижение их активности с коррекцией локальных иммунологических нарушений, на втором – проведение реабилитации с целью восстановления морфофункционального потенциала эндометрия, гемодинамики и активности рецепторного аппарата [21, 22].

За последние 5 лет по теме «хронической эндометрит, лечение» в базе публикаций PubMed опубликовано 144 статьи (на английском языке), в e-library – 215 (на русском языке), в Кокрейновском центральном регистре рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) – 20, систематических обзоров – 8. Однако клинические рекомендации до сих пор не разработаны ни за рубежом, ни в РФ.

Все это диктует необходимость анализа и переосмысления имеющихся на сегодняшний день научных сведений о стратегии/тактике ведения и оценки эффективности изучаемых методов терапии с целью выбора оптимальных подходов и улучшения ожидаемых результатов лечения пациенток с ХЭ в клинической практике. Ввиду ограниченности объема публикации в данном обзоре мы остановимся на результатах исследований «первого этапа» терапии ХЭ.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ПОЛОЖЕНИЯ

### Антибактериальная терапия

Обоснованность применения АБ в терапии ХЭ (при первичной постановке диагноза) не вызывает сомнений, что обусловлено общепризнанным фактом микробной инфекции в полости матки, вызванной в большинстве случаев условно-патогенными бактериями, а также связанными с ИППП [11]. Однако последние исследования показывают, что частота обнаружения *Ch. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* очень низкая у пациенток с ХЭ (2–7 и 0–8% соответственно), и хотя их причинно-следственная связь остается неопределенной, они не могут играть ведущую роль в этиологии ХЭ [12].

По мнению E. Cicinelli et al., разрешение ХЭ после АБ-терапии наблюдается у 82,3% пациенток, и среди них существенно выше частота наступления беременностей (76,3 против 20% без лечения) и живорождений (65,8 против 6,6% соответственно) [23]. D.B. McQueen et al. наблюдали увеличение живорождений с 7 до 56% после АБ-терапии среди пациенток с ХЭ и ПНБ [9]. Необходимость использования АБ при ХЭ подчеркивают

N.M. Molina et al., но предостерегают от продолжительного их применения, поскольку это может привести к дисбактериозу в матке и резистентности микроорганизмов [24]. Новый подход предлагают K. Pantos et al.: вводить АБ внутриматочно, наряду с пероральным их приемом. У пациенток с РНИ и ПНБ такая комбинация обеспечила повышение эффективности лечения (87,5 против 62,5%), увеличив шансы на выздоровление на 40% по сравнению с пациентками, получавшими только пероральный АБ, однако разницы в показателях живорождения между группами не наблюдалось [25]. Рецептивность эндометрия имеет тенденцию к улучшению после АБ-терапии – частота живорождения после ЭКО была значительно выше у пациенток, демонстрирующих ответ на пероральное АБ-лечение (60,8%), чем у пациенток с персистирующим ХЭ (13,3%) [26].

В систематическом обзоре и метаанализе (12 РКИ) было показано, что частота излечения ХЭ у женщин с ПНБ с помощью АБ составляет 87,9% с показателем живорождения – 62,4% [27]. Анализ исходов ЭКО, выполненный в метаанализе (10 РКИ), у пациенток с ХЭ, прошедших АБ-терапию, показал увеличение частоты живорождений в 5 раз, что было сопоставимо с женщинами без ХЭ. Однако метаанализ 2022 г. (7 РКИ) не подтвердил эти выводы: оказалось, что лечение АБ не увеличивало частоту имплантации (ОШ = 1,02) и живорождения (ОШ = 1,13) [28]. Напротив, метаанализ 12 РКИ, выполненный в том же году, убедительно показал, что сам факт применения АБ у женщин с ХЭ и РНИ не оказывает влияния на исходы, тогда как у пациенток с излеченным ХЭ показатели частоты клинической беременности и коэффициента рождаемости были выше (ОШ = 1,56 и 1,57 соответственно) по сравнению с женщинами без ХЭ, а также те же показатели были существенно выше по сравнению с пациентками с персистирующим ХЭ (ОШ = 9,75 и 6,82 соответственно) [21]. Оказывается, вариации диагностических критериев ХЭ оказывают влияние на результаты оценки репродуктивных исходов, что показали в своем метаанализе W. Huang et al.: при более строгих критериях отбора частота живорождения после АБ-терапии была выше в 2 раза [29]. На основании этого авторы призывают достичь консенсуса по критериям ХЭ, чтобы исключить влияние гетерогенности исследований на результаты лечения.

Определенной схемы АБ-терапии при ХЭ пока не существует. Среди опробованных схем первой линией терапии считают доксициклин 100 мг 2 раза в день в течение 14 дней. Вторая линия включает ципрофлоксацин и метронидазол 500 мг 1 раз в сутки в течение двух недель или офлоксацин 400 мг 1 раз в сутки и метронидазол 500 мг 1 раз в сутки в течение двух недель, в резистентных случаях – миноциклин по 200 мг в сутки 12 дней, описаны также конкретные схемы в соответствии с микробиологическим профилем пациенток [30].

## ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Мнения отечественных исследователей разделились, и одни считают, что хроническое воспаление является следствием длительной персистенции инфекционного

агента и нарушения апоптоза, другие говорят об аутоиммунной природе прогрессирования воспаления [31]. Однако в настоящее время наличие аутоиммунного компонента ХЭ не подтверждается. Так, V.A. Kushnir et al. на основании результатов своего исследования утверждают, что пациентки с ХЭ по систематическим воспалительным или аутоиммунным профилям не отличались от пациенток без ХЭ, и что нельзя предсказать ХЭ ни на основании периферических воспалительных, ни аутоиммунных маркеров [32].

Персистенция условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии может служить причиной активации иммунопатологических процессов. Было обнаружено, что в эндометрии присутствуют иммунокомпетентные клетки, которые секретируют ЦК – информационные молекулы, способствующие миграции макрофагов и натуральных киллеров (NK-клеток) из циркулирующей периферической крови к эндометрию. Повышенная секреция провоспалительных ЦК изменяет баланс в пользу клеток Т-хелперов (Th) 1, и это, вероятно, оказывает негативное влияние на имплантацию и инвазию клеток трофобласта. Преобладающая популяция Th2 (противовоспалительных) и Т-регуляторных (Treg) клеток способствует лучшему исходу беременности [33, 34].

Значение вирусов в патогенезе ХЭ продолжает изучаться, но пока этот вопрос остается дискуссионным из-за ограниченного количества исследований. Тем не менее некоторыми работами показано значение вируса герпеса HHV-6A при необъяснимых формах бесплодия [35], ВПГ – при ранних выкидышах [36], ВПЧ – при неудачах ЭКО [37], цитомегаловируса – при ПНБ [38]. По данным Г.Б. Дикке с соавт., у 86,4% женщин с ХЭ, наряду с бактериальной инфекцией, выявлены вирусы, что было в 2 раза выше по сравнению с группой без ХЭ, при этом преобладали носительницы ВПГ-1, -2, составляя 80%, у которых в 50% наблюдений выделение ВПГ сочеталось с другими типами герпес-вирусов (Эпштейна–Барр, цитомегаловирус) и/или ВПЧ [39]. Ю.Э. Доброхотова с соавт. обнаружили присутствие антигенов вирусов также у 86% пациенток с ХЭ, при этом ВПГ-1 и -2 – у 65%, а вирус Эпштейна – Барр – у 55,8% пациенток [40]. Присутствие вирусов вносит серьезные изменения в иммунный статус: увеличение цитотоксических NK-клеток, направленных на уничтожение клеток, пораженных вирусами, и активация клеток CD16+, продуцирующих ЦК и цитотоксические факторы к клеткам эндометрия и трофобласта, создают условия, неблагоприятные для имплантации, и могут препятствовать наступлению беременности или способствовать раннему выкидышу [41].

Дисбаланс в иммунной системе и неспособность достичь иммунной толерантности к плоду считаются потенциально модифицируемыми причинами РНИ и ПНБ, и в последние годы все чаще изучаются иммуномодулирующие средства в попытке добиться успешной беременности. Под влиянием терапии АБ и комплекса экзогенных природных ЦК и хемокинов у пациенток с ХЭ и бесплодием Н.И. Тапильской с соавт. достигнута элиминация микроорганизмов у 86% пациенток (против 56% при лечении

только АБ) [42], Ю.Э. Доброхотовой с соавт. отмечено разрешение ХЭ у 63% [43], в исследовании Г.Б. Дикке с соавт. количество беременностей, наступивших в течение 12 мес. после комплексного лечения и завершившихся родами, составило 60 против 29% в контроле [39].

Систематический обзор и метаанализ 30 исследований, выполненные в 2018 г., показали противоречивые результаты о роли иммуномодулирующей терапии для улучшения показателей живорождения у женщин, проходящих ЭКО, или в профилактике идиопатического ПНБ [44]. Напротив, авторы более позднего метаанализа в 2022 г. сделали вывод о том, что для некоторых подгрупп пациентов использование специфической иммуномодулирующей терапии может принести пользу [45]. В сетевом метаанализе среди проанализированных средств, используемых за рубежом, наилучшая терапевтическая эффективность была достигнута при внутриматочном введении мононуклеарных клеток периферической крови (МПКП) в отношении живорождения (ОШ = 2,35) и аутологичной, богатой тромбоцитами плазмы – в отношении частоты имплантации (ОШ = 2,81) по сравнению с другими препаратами [46]. Другой метаанализ показал аналогичные результаты в отношении препаратов МПКП (ОР = 2,96) и рапамидина (иммунодепрессант) (ОР = 3,55) по сравнению с плацебо в повышении живорождения [47].

Согласно Клиническим рекомендациям «Аногенитальная герпетическая инфекция» 2021 г., при рецидивирующем течении заболевания, в случае низкой эффективности терапии рецидивов лечение нуклеозидами и нуклеотидами следует дополнять назначением интерферонов. Публикаций, посвященных изучению эффективности применения интерферонов в лечении ХЭ бактериально-вирусной этиологии, а также при бесплодии, неудачах имплантации при ЭКО и ПНБ не найдено.

Таким образом, из доступных в РФ иммуномодуляторов средством с доказанной эффективностью для лечения ХЭ является комплекс экзогенных природных цитокинов и хемокинов. Изучены схемы его применения, способствующие достижению беременности и живорождения, включающие вагинальное и/или ректальное введение суппозиториев по 25 ЕД 1 раз в сутки или по 10 ЕД 2 раза в сутки в течение 10–20 дней одновременно с курсом АБ или после него. Согласно инструкции повторные курсы можно проводить через 2–3 мес., при необходимости – одновременное лечение обоих партнеров.

## БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

**Пробиотики.** Предлагается восстановление микробиоты половых путей с использованием пробиотических лактобактерий *Lactobacillus reuteri RC-14* и *Lactobacillus rhamnosus GR-1*, принимаемых внутрь в течение 30 дней, которые, как было показано, не только способствуют увеличению лактобактерий во влагалище и стабилизации их количества на уровне 60–80%, но и могут улучшать барьерную функцию эпителиальных клеток эндометрия и способствуют снижению концентрации провоспалительных ЦК [48, 49].

**Аргинин.** Результаты систематического анализа экспериментальных и клинических исследований указывают на практическую пользу применения аргинина для противомикробного иммунитета и лечения бесплодия [49]. Аргинин используется синтетазой оксида азота (NO) для синтеза NO, а ингибирование этого фермента нарушает оплодотворение яйцеклетки [50]. Кроме того, NO обладает множественными эффектами – от противовоспалительного до сосудистых, участвуя в стимуляции ангиогенеза. Дотация аргинина улучшала репродуктивную функцию у лабораторных животных в эксперименте – снижалось число случаев невынашивания и смертности новорожденных [51]. Изучение влияния добавок L-аргинина (2 г в комплексе с витаминами) на частоту клинической беременности в программах ВРТ показало лучшие результаты по сравнению с контролем: через 3 мес. продолжение беременности наблюдалось у 47,9 против 39,5% соответственно [52].

**Растительные препараты.** Экстракты *Vitex Agnus-castus* проявляют широкий спектр антимикробного действия: бактерицидное, фунгицидное, антипротозойное (за исключением листерий), причем эффект сопоставим с хлорамфениколом и амоксициллином [53]. Наиболее уязвимыми оказались штаммы золотистого стафилококка, которые зачастую устойчивы к большинству антибиотиков [53]. Экстракт *Vitex Agnus-castus* обладает противовоспалительным действием, что связано не только с антиоксидантными свойствами, но и с воздействием его компонентов на такие фундаментальные механизмы регуляции воспаления, как секреция ЦК и метаболизм простагландинов [54]. Известно его положительное действие на репродуктивную функцию за счет влияния на латентную гиперпролактинемия и недостаточность лютеиновой фазы, а также способности связываться с рецепторами эстрогена и вызывать индукцию некоторых генов эстрогена [55].

**Витамины.** По последним данным за 2022 г., глобальная распространенность дефицита по крайней мере одного из трех микроэлементов составляет 69% среди женщин репродуктивного возраста [56]. В клинических рекомендациях «Воспалительные болезни женских тазовых органов» 2021 г. указано на необходимость дополнять терапию витаминами.

Иммунный ответ может быть нарушен при недостаточном питании и дефиците микроэлементов, что повышает восприимчивость организма к инфекциям [57]. Некоторые витамины способны оказывать иммуномодулирующее действие, а также улучшать имплантацию и развитие эмбриона [58]. Среди них можно отметить следующие.

**Витамин D** способствует созданию благоприятной среды для беременности благодаря сдвигу в сторону Th2-клеток и регуляции дифференцировки иммунных клеток и секреции ЦК [59]. С помощью молекулярных и ЦК-механизмов он принимает участие в регуляции экспрессии гена *HOXA10* в эндометрии, критичного для процесса имплантации, участвующего во взаимодействии эмбриона и эндометрия [60–62].

**Витамины группы B** действуют как ферментативные кофакторы в иммунных функциях. Витамин B6 участвует

в регуляции воспалительной реакции, производстве ЦК и активности NK-клеток, пролиферации, дифференцировке и созревании лимфоцитов, выработке антител [63, 64]. Витамин В12 действует как иммуномодулятор клеточного иммунитета, особенно на цитотоксические клетки (NK-клетки, CD8+Т-клетки) [65]. Выявлены антиоксидантные свойства витамина В12, которые включают удаление активных форм кислорода (особенно супероксида) и модулирование продукции ЦК и факторов роста для обеспечения защиты от окислительного стресса [66]. Фолаты играют роль в клеточно-опосредованном иммунитете, поддерживают врожденный иммунитет [65] и Th1-опосредованный иммунный ответ, необходимый для достаточного ответа антител на антигены [63]. Применение комплекса витаминов группы В (5-метилтетрагидрофолат, витамин В12, витамин В6), по сравнению с только фолиевой кислотой, повышало частоту клинической беременности и живорождения у бесплодных женщин, перенесших ВРТ (60,4 против 44,9% и 48,6 против 35,4% соответственно), и после коррективы в отношении других вмешивающихся факторов шансы получить положительный результат по этим показателям были выше в 2 раза [67].

**Витамин А** важен для функционирования клеток врожденного иммунитета [64], участвует в развитии и дифференцировке клеток Th1 и Th2 и поддерживает противовоспалительный ответ Th2 [65]. Дефицит витамина А приводит к несбалансированному производству провоспалительных ЦК, ослаблению барьерных функций слизистой оболочки, нарушению микробиома кишечника и воспалению [68]. В эксперименте дефицит витамина А приводил к нарушению репродуктивной функции еще до имплантации [69].

**Витамин Е** усиливает выработку интерлейкина-2 (ИЛ) и цитотоксическую активность NK-клеток, функции лимфоцитов, Th1-ответ и подавляет Th2. Поддерживает целостность клеточных мембран и защищает от воздействия свободных радикалов [65]. Адекватное количество витамина Е в фолликулярной жидкости повышает вероятность созревания ооцитов, что приводит к улучшению репродуктивных результатов после интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки [70]. Витамин Е оказывал положительное действие на толщину эндометрия у женщин с необъяснимым бесплодием [71, 72], способствовал снижению уровней малонового диальдегида, ИЛ-1 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  у женщин с неудачей имплантацией [72].

**Витамин С** – антиоксидант, способствует синтезу коллагена, поддерживая целостность эпителиальных барьеров, повышает уровень комплемента [63], участвует в пролиферации и дифференцировке лимфоцитов [73]. Применение витамина С у бесплодных женщин в программах ВРТ показало статистически незначимое влияние на наступление беременностей (34,2 против 23,7% без витамина С) [74].

**Минералы.** **Цинк** обладает антиоксидантным действием, участвует в высвобождении ЦК и индуцирует пролиферацию CD8+Т-клеток, необходим для внутриклеточного

связывания тирозинкиназы с рецепторами Т-клеток, активации Т-лимфоцитов, поддерживает ответ Th1 [65]. Симметричное деление, пролиферация и дифференцировка преимплантационного эмбриона зависят от наличия цинка как во время развития ооцита, так и после оплодотворения [60].

**Железо** участвует в регуляции продукции ЦК и в процессе уничтожения бактерий нейтрофилами, образуя высокотоксичные гидроксильные радикалы. Важен для дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, является компонентом ферментов, важных для функционирования иммунных клеток [63, 65]. Дефицит железа угнетает функцию яичников, особенно развитие фолликулов, и приводит к бесплодию, которое полностью устраняется при добавлении железа к рациону [75, 76].

**Медь** поглощает свободные радикалы, оказывает антимикробное действие, способствует выработке ИЛ-2. Играет роль во врожденном иммунном ответе на бактериальные инфекции, в пролиферации Т-клеток и клеточном иммунитете, в выработке антител [63, 64, 69]. Отмечено, что уровни меди в сыворотке ниже на 30% у женщин, перенесших выкидыш, по сравнению с продолжающейся беременностью, и модель, включающая сывороточные концентрации меди, железа и марганца, объясняет 23% изменчивости репродуктивного статуса [76].

**Селен** необходим для функции селен-зависимых ферментов, действующих как окислительно-восстановительные регуляторы и клеточные антиоксиданты, влияет на функцию лейкоцитов и NK-клеток [63]. Систематический обзор 7 РКИ показал положительную корреляцию между сывороточным селеном и концентрацией антиоксидантов в фолликулярной жидкости, снижением антиреолоидных антител, продукцией ооцитов и количеством фолликулов [77].

По мнению К.Г. Серебренниковой с соавт., заслуживает внимание витаминно-минеральный комплекс Прегнотон в качестве средства для подготовки к ЭКО у женщин с тонким эндометрием. Прегнотон содержит наиболее важные компоненты, такие как L-аргинин, экстракт витекса священного, фолиевая кислота, витамины В2, В6, Е, С и минералы цинк, магний, селен и йод. Авторы применяли этот комплекс вместе с гормональной терапией в период подготовки пациенток к ЭКО, что позволило улучшить результаты (М-Эхо достигло средних значений 10,8 мм, количество полученных эмбрионов увеличилось в 3 раза, зрелых ооцитов – на 37%, наступивших беременностей – в 2 раза) по сравнению с теми, кто не получал прегравидадную подготовку [78].

**Средства других групп.** Спирулина – сине-зеленая микроскопическая водоросль группы цианобактерий с уникальными полезными свойствами. Обладает антиоксидантными, иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами. Систематический обзор и метаанализ подтвердил преимущества добавления в рацион спирулины у субъектов с воспалительными заболеваниями. Улучшение было достигнуто для всех изученных состояний, за исключением мужского бесплодия [79].

Омега-3 приводит к снижению хемотаксиса моноцитов и нейтрофилов и снижению продукции провоспалительных ЦК. Дефицит Омега-3 может препятствовать эндогенной выработке эйкозаноидов, что приводит к уменьшению нейтрофилов, ингибированию ИЛ-1 и индукции выработки ИЛ-6 и ИЛ-8 [64]. У женщин, принимавших добавки Омега-3 в пренатальный период, вероятность зачатия была в 1,5 раза выше по сравнению с непринимавшими [80].

Таким образом, эксперты считают, что пробиотики и микронутриенты необходимы для нормального функционирования иммунной системы. Устранение дефицита витаминов и минералов может способствовать улучшению иммунной защиты, повышению устойчивости к инфекциям, более быстрому выздоровлению и улучшению репродуктивной функции [81].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ХЭ должно включать антибиотикотерапию препаратами широкого спектра действия и противовирусную терапию, направленную на снижение активности вирусов. Комплекс экзогенных природных цитокинов и хемокинов для местного применения способствует увеличению показателей наступления беременности и живорождений. Биологически активные добавки, в т. ч. витаминно-минеральный комплекс Прегнотон, могут применяться в качестве дополнительных средств для улучшения иммунитета и репродуктивной функции.

Поступила / Received 06.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2023

Принята в печать / Accepted 10.03.2023



## Список литературы / References

1. Yasuo T, Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometriosis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2711. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112711>.
2. Cicinelli E., Trojano G., Mastroianni M., Vimercati A., Marinaccio M., Mitola P.C. et al. Higher prevalence of chronic endometriosis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril*. 2017;108(2):289–295.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.016>.
3. Song D., Feng X., Zhang Q., Xia E., Xiao Y., Xie W., Li T.C. Prevalence and confounders of chronic endometriosis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(1):78–83. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.09.008>.
4. Bouet P.E., El Hachem H., Monceau E., Gariépy G., Kadoch I.J., Sylvestre C. Chronic endometriosis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril*. 2016;105(1):106–110. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.025>.
5. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A. et al. Review: Chronic endometriosis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(5):951–960. <https://doi.org/10.1111/jog.13937>.
6. Liu Y., Chen X., Huang J., Wang C.C., Yu M.Y., Laird S., Li T.C. Comparison of the prevalence of chronic endometriosis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril*. 2018;109(5):832–839. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.022>.
7. Qiao X., Wu L., Liu D., Pei T., Huang W. Existence of chronic endometriosis and its influence on pregnancy outcomes in infertile women with minimal/mild endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;160(2):628–634. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14326>.
8. Hirata K., Kimura F., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A., Hanada T. et al. Histological diagnostic criterion for chronic endometriosis based on the clinical outcome. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):94. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01239-y>.
9. McQueen D.B., Peretto C.O., Hazard F.K., Lathi R.B. Pregnancy outcomes in women with chronic endometriosis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2015;104(4):927–931. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.044>.
10. Vitagliano A., Laganà A.S., De Ziegler D., Cicinelli R., Santarsiero C.M., Buzzaccarini G. et al. Chronic Endometriosis in Infertile Women: Impact of Untreated Disease, Plasma Cell Count and Antibiotic Therapy on IVF Outcome—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(9):2250. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092250>.
11. Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I., Gonzalez-Monfort M., Bau D., Vilella F. et al. The diagnosis of chronic endometriosis in infertile asymptomatic women: A comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):602.e1–602.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.012>.
12. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., Matsubayashi H., Ishikawa T. Endometriosis: new time, new concepts. *Fertil Steril*. 2018;110(3):344–350. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.012>.
13. Cicinelli E., Vitagliano A., Kumar A., Lasmar R.B., Bettocchi S., Haimovich S. Unified Diagnostic Criteria for Chronic Endometriosis at Fluid Hysteroscopy: Proposal and Reliability Evaluation through an International Randomized-Controlled Observer Study. *Fertil Steril*. 2019;112(1):162–173.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.004>.
14. Cicinelli E., Haimovich S., De Ziegler D., Raz N., Ben-Tzur D., Andrisani A. et al. MUM-1 Immunohistochemistry Has High Accuracy and Reliability in the Diagnosis of Chronic Endometriosis: A Multi-Centre Comparative Study with CD-138 Immunostaining. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(1):219–226. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02356-1>.
15. Li Y., Xu S., Yu S., Huang C., Lin S., Chen W. et al. Diagnosis of chronic endometriosis: How many CD138<sup>+</sup> cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(5):e13369. <https://doi.org/10.1111/aji.13369>.
16. Zargar M., Ghafourian M., Nikbakht R., Mir H.V., Moradi Choghakabodi P. Evaluating Chronic Endometriosis in Women with Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss by Hysteroscopy and Immunohistochemistry. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(1):116–121. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.02.016>.
17. Chen Y.Q., Fang R.L., Luo Y.N., Luo C.Q. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometriosis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometriosis and the effect of chronic endometriosis on pregnancy: a cohort study. *BMC Womens Health*. 2016;16(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12905-016-0341-3>.
18. Herlihy N., Titus S., Scott C., Klimczak A., Hanson B., Kim J. et al. Endometrial staining for cd138 as a marker of chronic endometriosis does not predict failed implantation. *Fertil Steril*. 2020;114:209–e210. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.593>.
19. Fan X., Li X., Li Y., Liao J., Chen H., Li Y. et al. Endometrial CD138 count appears to be a negative prognostic indicator for patients who have experienced previous embryo transfer failure. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1103–1111. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.08.006>.
20. Gkrozou F., Tsonis O., Dimitriou E., Paschopoulos M. In women with chronic or subclinical endometriosis is hysteroscopy suitable for setting the diagnosis? A systematic review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(9):1639–1650. <https://doi.org/10.1111/jog.14360>.
21. Liu J., Liu Z.A., Liu Y., Cheng L., Yan L. Impact of antibiotic treatment for chronic endometriosis on pregnancy outcomes in women with reproductive failures (RIF and RPL): A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:980511. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.980511>.
22. Мальцева Л.И., Шарипова Р.И. Хронический эндометрит – новое время, новые подходы к лечению. *Практическая медицина*. 2019;(4):15–19. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-4-15-19>.
23. Maltseva L.I. Sharipova R.I. Chronic endometriosis – new time, new approaches to treatment. *Practical Medicine*. 2019;(4):15–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-4-15-19>.
24. Cicinelli E., Matteo M., Trojano G., Mitola P.C., Tinelli R., Vitagliano A. et al. Chronic endometriosis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(1). <https://doi.org/10.1111/aji.12782>.
25. Molina N.M., Sola-Leyva A., Saez-Lara M.J., Plaza-Diaz J., Tubić-Pavlović A., Romero B. et al. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? *Biomolecules*. 2020;10(4):593. <https://doi.org/10.3390/biom10040593>.
26. Pantos K., Simopoulou M., Maziotis E., Rapani A., Grigoriadis S., Tsiolou P. et al. Introducing intrauterine antibiotic infusion as a novel approach in effectively treating chronic endometriosis and restoring reproductive dynamics: a randomized pilot study. *Sci Rep*. 2021;11(1):15581. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95072-w>.
27. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Lepera A., Alfonso R., Indraco U. et al. Prevalence of chronic endometriosis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2015;30(2):323–330. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu292>.
28. Pirtea P., Cicinelli E., De Nola R., de Ziegler D., Ayoubi J.M. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometriosis. *Fertil Steril*. 2021;115(3):546–560. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.010>.

28. Kato H., Yamagishi Y., Hagihara M., Hirai J., Asai N., Shibata Y. et al. Systematic review and meta-analysis for impacts of oral antibiotic treatment on pregnancy outcomes in chronic endometritis patients. *J Infect Chemother*. 2022;28(5):610–615. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.01.001>.
29. Huang W., Liu B., He Y., Xie Y., Liang T., Bi Y. et al. Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometritis and its effect on reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2020;140:103146. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103146>.
30. Singh N., Sethi A. Endometritis – Diagnosis, Treatment and its impact on fertility – A Scoping Review. *JBRA Assist Reprod*. 2022;26(3):538–546. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220015>.
31. Петров Ю.А., Алехина А.Г., Блесманович А.Е. Актуальные нюансы патогенеза хронического эндометрита. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(6). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28155>.  
Petrov Yu.A., Alyokhina A.G., Blesmanovich A.E. Current nuances of the pathogenesis of chronic endometritis. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;(6). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28155>.
32. Kushnir V.A., Solouki S., Sarig-Meth T., Vega M.G., Albertini D.F., Darmon S.K. et al. Systemic Inflammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(6):672–677. <https://doi.org/10.1111/aji.12508>.
33. Kofod L., Lindhard A., Hviid T.V.F. Implications of uterine NK cells and regulatory T cells in the endometrium of infertile women. *Hum Immunol*. 2018;79(9):693–701. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.07.003>.
34. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2016;43(4):185–192. <https://doi.org/10.5653/cerm.2016.43.4.185>.
35. Marci R., Gentili V., Bortolotti D., Lo Monte G., Caselli E., Bolzani S. et al. Presence of HHV-6A in Endometrial Epithelial Cells from Women with Primary Unexplained Infertility. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0158304. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158304>.
36. Kapranos N.C., Kotronias D.C. Detection of Herpes Simplex Virus in First Trimester Pregnancy Loss Using Molecular Techniques. *In Vivo*. 2009;23(5):839–842. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19779121>.
37. Pereira N., Kucharczyk K.M., Estes J.L., Gerber R.S., Lekovich J.P., Elias R.T., Spandorfer S.D. Human Papillomavirus Infection, Infertility, and Assisted Reproductive Outcomes. *J Pathog*. 2015;2015:578423. <https://doi.org/10.1155/2015/578423>.
38. Sherkat R., Meidani M., Zarabian H., Rezaei A., Gholamrezaei A. Seropositivity of cytomegalovirus in patients with recurrent pregnancy loss. *J Res Med Sci*. 2014;19(Suppl. 1):S22–25. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25002889>.
39. Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии. *Акушерство и гинекология*. 2019;(9):139–146. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.9.139-146>.
40. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р. Экзогенная цитокинотерапия в лечении пациенток с хроническим эндометритом. *Акушерство и гинекология*. 2021;(2):119–126. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.119-126>.  
Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I., Nugumanova O.R. Exogenous cytokine therapy in the treatment of patients with chronic endometritis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(2):119–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.119-126>.
41. Polanski L.T., Barbosa M.A., Martins W.P., Baumgarten M.N., Campbell B., Brosens J. et al. Interventions to improve reproductive outcomes in women with elevated natural killer cells undergoing assisted reproduction techniques: a systematic review of literature. *Hum Reprod*. 2014;29(1):65–75. <https://doi.org/10.1093/humrep/det414>.
42. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Савичева А.М., Копылова А.А., Глушаков Р.И., Будилловская О.В. и др. Эффективность локальной цитокинотерапии хронического эндометрита пациенток с бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2022;(2):91–100. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.2.91-100>.  
Tapiłskaya N.I., Tolibova G.Kh., Savicheva A.M., Kopylova A.A., Glushakov R.I., Budilovskaya O.V. et al. Efficacy of local cytokine therapy for chronic endometritis in infertile patients. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;(2):91–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.2.91-100>.
43. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Зайдиева З.С., Скальная В.С. Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2019;(5):125–132. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.125-132>.  
Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I., Zaidieva Z.S., Skal'naya V.S. Modulation of local expression of innate immunity factors in patients with chronic endometritis and infertility. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(5):125–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.125-132>.
44. Achilli C., Duran-Retamal M., Saab W., Serhal P., Seshadri S. The role of immunotherapy in in vitro fertilization and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;110(6):1089–1100. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.07.004>.
45. Melo P., Thornton T., Coomarasamy A., Granne I. Evidence for the effectiveness of immunologic therapies in women with subfertility and/or undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril*. 2022;117(6):1144–1159. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.04.015>.
46. Liu M., Yuan Y., Qiao Y., Tang Y., Sui X., Yin P., Yang D. The effectiveness of immunomodulatory therapies for patients with repeated implantation failure: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1):18434. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21014-9>.
47. Wang C., Guan D., Li R., Bing Z., Yang Y., Yang K. Comparative efficacies of different immunotherapy regimens in recurrent implantation failure: A systematic review and network meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2021;148:103429. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103429>.
48. Dizzell S., Nazli A., Reid G., Kaushic C. Protective Effect of Probiotic Bacteria and Estrogen in Preventing HIV-1-Mediated Impairment of Epithelial Barrier Integrity in Female Genital Tract. *Cells*. 2019;8(10):1120. <https://doi.org/10.3390/cells8101120>.
49. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Микронутриенты и репродуктивное здоровье*. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2019. 220 с.  
Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Micronutrients and Reproductive Health*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 220 p. (In Russ.)
50. Romero-Aguirregomez-cortea J., Santa A.P., Garcia-Vazquez F.A., Coy P., Matas C. Nitric Oxide Synthase (NOS) Inhibition during Porcine In Vitro Maturation Modifies Oocyte Protein S-Nitrosylation and In Vitro Fertilization. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e115044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115044>.
51. Ren W., Yin Y., Liu G., Yu X., Li Y., Yang G. et al. Effect of dietary arginine supplementation on reproductive performance of mice with porcine circovirus type 2 infection. *Amino Acids*. 2012;42(6):2089–2094. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-0942-y>.
52. So S., Yamaguchi W., Murabayashi N., Miyano N., Tawara F., Kanayama N. Beneficial effect of L-arginine in women using assisted reproductive technologies: a small-scale randomized controlled trial. *Nutr Res*. 2020;82:67–73. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.08.008>.
53. Ghannadi A., Bagherinejad M., Abedi D., Jalali M., Absalan B., Sadeghi N. Antibacterial activity and composition of essential oils from *Pelargonium graveolens* L'Her and *Vitex agnus-castus* L. *Iran J Microbiol*. 2012;4(4):171–176. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23205247>.
54. Макаров В.Г. *Молекулярная биология флавоноидов*. СПб.: Лема; 2010. 438 с.  
Makarov V.G. *Molecular biology of flavonoids*. St Petersburg: Lema; 2010. 438 p. (In Russ.)
55. Rafeian-Kopaei M., Movahedi M. Systematic Review of Premenstrual, Postmenstrual and Infertility Disorders of Vitex Agnus Castus. *Electron Physician*. 2017;9(1):3685–3689. <https://doi.org/10.19082/3685>.
56. Stevens G.A., Beal T., Mbuya M.N.N., Luo H., Neufeld L.M. Micronutrient deficiencies among preschool-aged children and women of reproductive age worldwide: a pooled analysis of individual-level data from population-representative surveys. *Lancet Glob Health*. 2022;10(11):e1590–e1599. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00367-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00367-9).
57. Maggini S., Pierre A., Calder P.C. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*. 2018;10(10):1531. <https://doi.org/10.3390/nu10101531>.
58. 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>.
59. Sommer A., Fabri M. Vitamin D regulates cytokine patterns secreted by dendritic cells to promote differentiation of IL-22-producing T cells. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0130395. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130395>.
60. Lerchbaum E., Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Jour Opin Obstet Gynecol*. 2014;26(3):145–150. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000065>.
61. Rudick B.J., Ingles S.A., Chung K., Stanczyk F.Z., Paulson R.J., Bendikson K.A. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil Steril*. 2014;101(2):447–452. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.008>.
62. Sharif K., Sharif Y., Watad A., Yavne Y., Lichtbroun B., Bragazzi N.L. et al. Vitamin D, autoimmunity and recurrent pregnancy loss: More than an association. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(3):e12991. <https://doi.org/10.1111/aji.12991>.
63. Saeed F., Nadeem M., Ahmed R., Nadeem M., Arshad M., Ullah A. Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds – A review. *Food Agric Immunol*. 2016;27:205–229. <https://doi.org/10.1080/09540105.2015.1079600>.
64. Drake V.J. *Overview of the Immune System*. Available at: <http://lpi.oregonstate.edu/mic/health-disease/immunity>.
65. Haryanto B., Suksmasari T., Wintergerst E., Maggini S. Multivitamin supplementation supports immune function and ameliorates conditions triggered by reduced air quality. *Vitam Miner*. 2015;4:1–15. <https://www.hilaris-publisher.com/abstract/multivitamin-supplementation-supports-immune-function-and-ameliorates-conditions-triggered-by-reduced-air-quality-39795.html>.
66. van de Lagemaat E.E., de Groot L.C.P.G.M., van den Heuvel E.G.H.M. Vitamin B<sub>2</sub> in Relation to Oxidative Stress: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(2):482. <https://doi.org/10.3390/nu11020482>.

67. Cirillo M., Fucci R., Rubini S., Coccia M.E., Fatini C. 5-Methyltetrahydrofolate and Vitamin B12 Supplementation Is Associated with Clinical Pregnancy and Live Birth in Women Undergoing Assisted Reproductive Technology. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12280. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312280>.
68. Amimo J.O., Michael H., Chepngeno J., Raev S.A., Saif L.J., Vlasova A.N. Immune Impairment Associated with Vitamin A Deficiency: Insights from Clinical Studies and Animal Model Research. *Nutrients*. 2022;14(23):5038. <https://doi.org/10.3390/nu14235038>.
69. Clagett-Dame M., Knutson D. Vitamin A in reproduction and development. *Nutrients*. 2011;3(4):385–428. <https://doi.org/10.3390/nu3040385>.
70. Ashraf M., Mustansir F., Baqir S.M., Alam F., Rehman R. Changes in vitamin E levels as a marker of female infertility. *J Pak Med Assoc*. 2020;70(10):1762–1766. <https://doi.org/10.5455/JPMA.40329>.
71. Cicek N., Eryilmaz O.G., Sarikaya E., Gulerman C., Genc Y. Vitamin E effect on controlled ovarian stimulation of unexplained infertile women. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29(4):325–328. <https://doi.org/10.1007/s10815-012-9714-1>.
72. Hashemi Z., Sharifi N., Khani B., Aghadavod E., Asemi Z. The effects of vitamin E supplementation on endometrial thickness, and gene expression of vascular endothelial growth factor and inflammatory cytokines among women with implantation failure. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(1):95–102. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1372413>.
73. Črha I., Hrubá D., Ventruha P., Fiala J., Totusek J., Visnová H. Ascorbic acid and infertility treatment. *Cent Eur J Public Health*. 2003;11(2):63–67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12884545>.
74. Carr A., Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9:1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>.
75. Tonai S., Kawabata A., Nakanishi T., Lee J.Y., Okamoto A., Shimada M., Yamashita Y. Iron deficiency induces female infertile in order to failure of follicular development in mice. *J Reprod Dev*. 2020;66(5):475–483. <https://doi.org/10.1262/jrd.2020-074>.
76. Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Lobanova Y.N., Chang J.S., Skalny A.V. Serum levels of copper, iron, and manganese in women with pregnancy, miscarriage, and primary infertility. *J Trace Elem Med Biol*. 2019;56:124–130. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.08.009>.
77. Lima L.G., Santos A.A.M.D., Gueiber T.D., Gomes R.Z., Martins C.M., Chaikoski A.C. Relation between Selenium and Female Fertility: A Systematic Review. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022;44(7):701–709. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1744288>.
78. Серебренникова К.Г., Кузнецова Е.П., Ванке Е.С., Иванова Т.В., Милославский Ю.В. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинские новости*. 2017;(8):31–34. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.3.139-46>.
79. Serebrennikova K.G., Kuznetsova E.P., Vanke E.S., Ivanova T.V., Kuznetsov Yu.V. Pregravid preparation of patients with thin endometrium in assisted reproductive technology programs. *Meditsinskie Novosti*. 2017;(8):31–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2017.3.139-46>.
80. Calella P., Di Dio M., Cerullo G., Di Onofrio V., Gallé F., Liguori G. Antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory effects of Spirulina in disease conditions: a systematic review. *Int J Food Sci Nutr*. 2022;73(8):1047–1056. <https://doi.org/10.1080/09637486.2022.2137785>.
81. Garner T.B., Hester J.M., Carothers A., Diaz F.J. Role of zinc in female reproduction. *Biol Reprod*. 2021;104(5):976–994. <https://doi.org/10.1093/biolre/iob023>.
82. Stanhiser J., Jukic A.M.Z., McConaughy D.R., Steiner A.Z. Omega-3 fatty acid supplementation and fecundability. *Hum Reprod*. 2022;37(5):1037–1046. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac027>.

#### Информация об авторе:

**Дикке Галина Борисовна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22; galadikke@yandex.ru

#### Information about the author:

**Galina B. Dikke**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Reproductive Medicine, Academy of Medical Education named F.I. Inozemtsev; 22, Moscow Ave., St Petersburg, 190013, Russia; galadikke@yandex.ru