

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • том 18 • № 4

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 4

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Иммунологическое тестирование при женском бесплодии: современный взгляд на проблему

А.В. Конкина¹, Л.А. Бликян¹, Д.Э. Алейникова², И.Р. Абубакаров¹,
А.С. Джуманьязова¹, А.В. Абрамьян¹, Л.Г. Гафурова¹, Д.А. Лобко¹,
А.А. Позоян¹, К.М. Тхагапсова¹, М.С. Голубева³, Е.Е. Шванова⁴, Е.О. Рыжов⁵

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 355017 Ставрополь, ул. Мира, д. 310;

²БУЗ Ставропольского края «Краевой центр специализированных видов медицинской помощи № 1»; Россия, 356800 Буденновск, проспект Калинина, д. 2;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8;

⁴ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольная, д. 9;

⁵ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; Россия, 295051 Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

Для контактов: Лилит Ашотовна Бликян, e-mail: lilit.blikyan@mail.ru

Резюме

Введение. По разным оценкам, в России бесплодны от 10 до 20 % людей репродуктивного возраста. Изменения в иммунной системе играют ключевую роль в этиологии и лечении различных форм бесплодия. Активное внедрение иммунологического тестирования в клиническую практику потенциально может улучшить результаты диагностики и лечения бесплодия.

Цель: проанализировать современные литературные данные, посвященные иммунологическому тестированию при женском бесплодии, а также оценить его потенциальную роль в диагностике и лечении бесплодия.

Материалы и методы. Проведен поиск публикаций в электронных базах данных PubMed и eLibrary. Для поиска использовались следующие ключевые слова и их сочетания на русском и английском языке: «бесплодие», «иммунология», «иммунная система», «иммунологическое тестирование», «диагностика», «лечение», «infertility», «immunology», «immune system», «immunological testing», «diagnostics», «treatment». Статьи оценивали в соответствии с рекомендациями PRISMA. В конечном итоге в обзор было включено 88 публикаций.

Результаты. Тестирование на антифосфолипидные антитела (АФА) может быть полезно для женщин, проходящих терапию с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), так как эти антитела повышают риск осложнений беременности и тромботических рисков, связанных со стимуляцией яичников; однако исследования влияния АФА на исходы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) дают неоднозначные результаты. Наличие антиреолоидных антител (АТА) может быть связано с бесплодием, поэтому их оценка действительно важна для определения тактики лечения. Существует предположение, что антинуклеарные антитела (АНА) могут влиять на репродуктивную функцию, нарушая развитие клеток трофобласта и препятствуя транскрипции РНК, что может привести к снижению репродуктивного успеха. Исследования показали, что у пациенток с положительным результатом на АНА наблюдается более низкая частота наступления беременности и более высокий уровень выкидышей после процедуры ЭКО. Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) оказывает влияние на фертильность женщин и нередко является причиной самопроизвольного прерывания беременности. Белок 6 В-клеточной лимфомы (англ. B-cell lymphoma protein 6, BCL-6) может служить важным прогностическим биомаркером для выявления лиц с эндометриозом и связанными с ним нарушениями репродуктивной функции. Оценка децидуализации эндометрия может стать полезным инструментом для определения готовности к имплантации эндометрия и предоставления возможностей для проведения целенаправленных терапевтических вмешательств. Вопрос тестирования на NK-клетки у пациентов, проходящих обследование по поводу бесплодия, остаётся дискуссионным из-за сложностей стандартизации рекомендаций по тестированию.

Заключение. На сегодняшний день имеется ограниченное количество достоверных данных, посвященных роли различных иммунологических тестов в диагностике и лечении бесплодия. За исключением тестирования на АФА у пациенток с привычным невынашиванием беременности, а также на тиреотропный гормон (ТТГ) и антитела к тиреопероксидазе (ТРОАб) у пациенток, проходящих терапию с использованием различных видов ВРТ, остальные иммунологические тесты имеют скудные данные для обоснования их рутинного использования в клинической практике. Основными ограничениями существующих исследований являются небольшая выборка, а также неоднородность критериев включения, групп пациентов и методов исследования.

Ключевые слова: бесплодие, иммунологическое тестирование, эндометрий

Для цитирования: Конкина А.В., Бликян Л.А., Алейникова Д.Э., Абубакаров И.Р., Джуманьязова А.С., Абрамян А.В., Гафурова Л.Г., Лобко Д.А., Позоян А.А., Тхагапсова К.М., Голубева М.С., Шванова Е.Е., Рыжов Е.О. Иммунологическое тестирование при женском бесплодии: современный взгляд на проблему. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(4):547–562. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.532>.

Immunological testing for female infertility: a modern view on the problem

Anastasia V. Konkina¹, Lilit A. Blikyan¹, Daria E. Aleynikova², Ilzanur R. Abubakarov¹, Aida S.-M. Dzhumanyazova¹, Alexandra V. Abramian¹, Liana G. Gafurova¹, Daria A. Lobko¹, Anna A. Pozoyan¹, Kamila M. Thagapsova¹, Maya S. Golubeva³, Evgeniya E. Shvanova⁴, Evgeniy O. Ryzhov⁵

¹Stavropol State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 310 Mira Str., Stavropol 355017 Russia;

²Stavropol Regional Center of Specialized Types of Medical Care No. 1; 2 Kalinin Avenue, Budyonnovsk 356800, Russia;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; Russia, 197022 Saint Petersburg, Lev Tolstoy Str., 6–8;

⁴Pavlov Ryazan State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; Russia, 390026 Ryazan, Vysokovoltnaya, 9;

⁵Vernadsky Crimean Federal University; 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol 295051, Russia

Corresponding author: Lilit A. Blikyan, e-mail: lilit.blikyan@mail.ru

Abstract

Introduction. According to various estimates, in Russia 10 to 20 % of people of reproductive age are infertile. Changes in the immune system play a key role in the etiology and treatment of various infertility forms. The active introduction of immunological testing into clinical practice can potentially improve the results of infertility diagnostics and treatment.

Aim: to analyze the current literature data on immunological testing in female infertility, as well as to assess its potential role in infertility diagnostics and treatment.

Materials and Methods. There was conducted a search for publications in the electronic databases PubMed and eLibrary by using the following keywords and their combinations: "infertility", "immunology", "immune system", "immunological testing", "diagnostics", "treatment". The articles were evaluated in accordance with the PRISMA recommendations. Ultimately, 88 publications were included in the review.

Results. Testing for antiphospholipid antibodies (APA) may be useful for women undergoing assisted reproductive technology (ART) therapy, as these antibodies increase the risk of pregnancy complications and thrombotic risks associated with ovarian stimulation, but studies assessing APA effect on in vitro fertilization (IVF) outcomes have ambiguous results. The presence of antithyroid antibodies (ATA) may be associated with infertility, so their assessment is indeed important to determine treatment tactics. It has been suggested that antinuclear antibodies (ANA) may affect reproductive function by disrupting trophoblast cell development and interfering with RNA transcription, which may lead to lowered reproductive success. Studies have shown that patients with a positive ANA data have a lower incidence of pregnancy and a higher rate of miscarriages after IVF procedure. The human herpes virus type 6 (HHV-6) affects female fertility and is often the cause of spontaneous termination of pregnancy. B-cell lymphoma protein 6 (BCL-6) can serve as an important prognostic biomarker to identify individuals with endometriosis and related reproductive disorders, including idiopathic infertility. Evaluation of endometrial decidualization can be a useful tool to assess readiness for endometrial implantation and provide opportunities for targeted therapeutic interventions. The issue of testing for NK-cells in patients undergoing infertility screening remains controversial due to the difficulties of standardizing testing recommendations.

Conclusion. To date, there is a limited number of reliable data on the role of various immunological tests in infertility diagnostics and treatment. With the exception of testing for APA in patients with recurrent pregnancy loss, as well as for thyroid-stimulating hormone (TSH) and anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) in patients undergoing therapy using various ART types, the remaining immunological tests provide scant data to justify their routine use in clinical practice. The major limitations of existing studies are coupled to a small patient sample, as well as heterogeneity of inclusion criteria, patient groups and research methods.

Keywords: infertility, immunological testing, endometrium

For citation: Konkina A.V., Blikyan L.A., Aleynikova D.E., Abubakarov I.R., Dzhumanyazova A.S., Abramian A.V., Gafurova L.G., Lobko D.A., Pozoyan A.A., Thagapsova K.M., Golubeva M.S., Shvanova E.E., Ryzhov E.O. Immunological testing for female infertility: a modern view on the problem. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(4):547–562. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.532>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Иммунная система играет важную роль в репродуктивной функции женщины, начиная от имплантации и заканчивая поддержанием беременности. Изменения в иммунной системе играют ключевую роль в этиологии и лечении различных форм бесплодия, включая общее бесплодие, идиопатическое бесплодие (ИБ), привычное невынашивание беременности (ПНБ) и повторные неудачи имплантации (ПНИ).
- ▶ Репродуктивные иммунологические нарушения, как считается, довольно распространены среди пациентов с ИБ, ПНБ и ПНИ. Тем не менее репродуктивная иммунология не является полностью устоявшейся и признанной дисциплиной.

Что нового дает статья?

- ▶ Иммунологические тесты могут играть важную роль в диагностике и лечении бесплодия. Тем не менее доказанную эффективность имеет только тестирование на антифосфолипидные антитела (АФА), тиреотропный гормон (ТТГ) и антитела к тиреопероксидазе (ТРОАб).
- ▶ АФА достоверно связаны со снижением качественных эмбрионов, яйцеклеток метафазы II, blastocysts, а также со снижением частоты имплантации, клинической беременности и живорождения. Наличие АФА негативно влияет на результаты вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Таким образом, необходимо проводить иммунологическое тестирование на АФА при выборе методов терапии бесплодия.
- ▶ Высокий уровень антител против ТРОАб негативно влияет на исход беременности при проведении ВРТ даже у пациенток с эутиреозом.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Иммунологическое тестирование потенциально может быть эффективным инструментом в определении причины бесплодия и невынашивания беременности, выявляя нарушения в иммунной системе. Это позволит врачам назначать более целенаправленное и эффективное лечение.
- ▶ На основе результатов иммунологических тестов в будущем возможна разработка индивидуальных планов лечения, что увеличит шансы на успешное зачатие и вынашивание беременности.
- ▶ Выявление и коррекция иммунных нарушений до беременности позволит снизить риск невынашивания и других осложнений, связанных с нарушениями иммунной системы.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ The immune system plays an important role in female reproductive function, from implantation to pregnancy maintenance. Changes in the immune system play a key role in the etiology and treatment of various infertility forms, including general infertility, idiopathic infertility (II), recurrent pregnancy loss (RPL) and recurrent implantation failure (RIF).
- ▶ Reproductive immunological disorders are considered to be quite common among patients with II, RPL, and RIF. However, reproductive immunology is not a fully established and recognized discipline.

What are the new findings?

- ▶ Immunological tests can play an important role in infertility diagnostics and treatment. However, only testing for antiphospholipid antibodies (APA), thyroid-stimulating hormone (TSH) and anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) has proven effectiveness.
- ▶ APA are significantly associated with poor-quality embryos, metaphase II eggs, blastocysts, as well as with lowered rate of implantation, clinical pregnancy and live birth. The presence of APA negatively affects assisted reproductive technologies (ART) results. Thus, it is necessary to carry out immunological testing for APA while choosing infertility therapy methods.

- ▶ A high level of anti-TPOAb antibodies negatively affects the outcome of pregnancy during ART, even in patients with euthyroidism.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Immunological testing can potentially be an effective tool in determining the cause of infertility and miscarriage by detecting immune system disorders. This allows to prescribe more targeted and effective treatment.
- ▶ Based on the results of immunological tests, it is possible to develop individual treatment plans, which will increase the odds of successful conception and gestation.
- ▶ Detection and correction of immune disorders before pregnancy will reduce a risk of miscarriage and other complications associated with immune system disorders.

Введение / Introduction

Бесплодие – это заболевание, которое характеризуется невозможностью достичь беременности после 12 мес регулярной половой жизни без контрацепции. Оно может быть вызвано нарушениями репродуктивной функции у одного или обоих партнёров [1]. В последние годы в России наблюдается устойчивая естественная убыль населения. По данным Росстата за 2020 г., рождаемость в Российской Федерации снизилась на 5,4 %, а естественная убыль населения составила 265 565 человек [2]. По разным оценкам, в России бесплодны от 10 до 20 % людей репродуктивного возраста, при этом у большинства из них проблемы с зачатием вызваны сочетанием женских и мужских факторов бесплодия [3].

На сегодняшний день активно растет интерес к изучению роли иммунологии в формировании бесплодия. Хорошо известно, что иммунная система играет важную роль в репродуктивной функции женщины, начиная от имплантации и заканчивая поддержанием беременности [4]. Изменения в иммунной системе играют ключевую роль в этиологии и лечении различных форм бесплодия, включая общее бесплодие, идиопатическое бесплодие (ИБ), привычное невынашивание беременности (ПНБ) и повторные неудачи имплантации (ПНИ). В случае если причина бесплодия не выявляется после стандартного обследования, ставится диагноз ИБ. В эту категорию попадает до 30 % супружеских пар [5]. ПНБ определяется как последовательная потеря 2 или более беременностей до наступления возраста жизнеспособности плода. Его распространенность варьируется от возраста женщины и достигает 50 % у женщин старше 40 лет [6]. Несмотря на большое количество исследований, на сегодняшний день не существует общепринятого определения ПНИ, но обычно под ним понимается отсутствие имплантации после многократного переноса эмбрионов. Эта проблема затрагивает примерно 10 % пар, проходящих процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [7, 8].

Репродуктивные иммунологические нарушения, как считается, довольно распространены среди пациентов с ИБ, ПНБ и ПНИ. Тем не менее репродуктивная иммунология не является полностью устоявшейся и признанной дисциплиной.

Цель: проанализировать современные литературные данные, посвященные иммунологическому тестированию при женском бесплодии, а также оценить его потенциальную роль в диагностике и лечении бесплодия.

Материалы и методы / Materials and Methods

Проведен поиск публикаций в электронных базах данных PubMed и eLibrary. Для поиска использова-

лись следующие ключевые слова и их сочетания на русском и английском языке: «бесплодие», «иммунология», «иммунная система», «иммунологическое тестирование», «диагностика», «лечение», «infertility», «immunology», «immune system», «immunological testing», «diagnostics», «treatment». Статьи оценивали в соответствии с рекомендациями PRISMA.

На этапе идентификации авторами исключались дублирующие публикации; на этапе скрининга оценивались названия и аннотации выявленных публикаций на предмет соответствия тематике настоящего обзора, также на этом этапе исключались краткие сообщения в редакции научных журналов и тезисы. На приемлемость оценивали полнотекстовые версии рукописей, исключая публикации, несоответствующие критериям включения. Критерии включения: язык публикации русский или английский; в статье рассматривается определенный метод иммунологического тестирования в диагностике и/или лечении бесплодия; исследования проведено на людях. В конечном итоге в обзор было включено 88 исследований, блок-схема отбора публикаций представлена на **рисунке 1**.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Варианты иммунологического тестирования / Immunological testing options

Антифосфолипидные антитела / Antiphospholipid antibodies

Антифосфолипидные антитела (АФА) представляют собой группу антител против мембранных фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков и включают волчаночный антикоагулянт (англ. lupus anticoagulant, LA), антикардиолипиновые антитела (англ. anticardiolipin antibodies, aCL) и антитела к β_2 -гликопротеину 1 (англ. anti- β_2 -glycoprotein 1 antibodies, a β_2 -GP1) [9]. В отличие от других аутоантител, механизмы, посредством которых АФА приводят к неблагоприятным репродуктивным исходам, достаточно хорошо изучены. Установлено, что АФА усиливают апоптоз клеток трофобласта и вызывают нарушения в их развитии [10]. Исследование, проведенное в 2022 г., выявило значительное снижение уровня Т-лимфоцитов у женщин с антифосфолипидным синдромом (АФС). Это может быть связано с недостаточной децидуализацией эндометрия, необходимой для контролируемой инвазии эмбрионов. Недостаточная децидуализация может проявляться как нарушение имплантации и невынашивание беременности [11].

В ретроспективном обсервационном исследовании, проведенном F. Del Porto с соавт., было выявлено, что около 8 % женщин с ИБ имеют стойкий положительный результат на АФА, в то время как среди населения в целом этот показатель составляет примерно 2 %. Это позволяет предположить, что аутоантитела могут



Рисунок 1. Схема отбора публикаций.

Figure 1. Publication selection scheme.

оказывать влияние на зачатие. В ходе исследования было установлено, что 55 % бесплодных пациенток с АФА имели в анамнезе повторные неудачи применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Авторы исследования пришли к выводу, что учитывая осложнения беременности и тромботические риски, связанные со стимуляцией яичников, тестирование на АФА может быть полезным инструментом для женщин, проходящих терапию с использованием ВРТ [12]. Что касается ПНИ, Н. Motak-Pochrzest и A. Malinowski обнаружили повышение уровней aCL IgG, IgM и a β_2 -GP1 IgG у пациенток с ПНИ по сравнению с пациентками, имеющими успешную беременность после ЭКО. Однако различия не были статистически значимыми [13].

Исследования влияния АФА на исходы ЭКО дали неоднозначные результаты.

Одно проспективное когортное исследование с участием 193 женщин, проходящих первый цикл ЭКО, показало, что среди них 5,9 % имели АФА. Исследование выявило сходную клиническую частоту наступления беременности, частоту продолжающихся беременностей и частоту выкидышей в группах АФА+ и АФА– [14]. Систематический обзор 2019 г., который включал 10 исследований, показал, что наличие АФА, по-видимому, не влияет ни на текущую беременность/живорождение, ни на клиническую частоту наступления беременности [15]. Однако большинство исследований показывают, что пациенты с АФА имеют худшие репродуктивные результаты. Исследование, проведенное в 2022 г., определило, что у женщин с АФА было меньше качественных эмбрионов, яйцеклеток метафазы II (MII), а также отмечалось меньшее обра-

зование blastocysts, снижение частоты имплантации, клинической беременности и живорождения [16].

Проспективное когортное исследование с участием 1720 женщин, проходящих первый цикл ЭКО/ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида), показало, что aCL IgG были в значительной степени связаны с более высокой частотой невынашивания беременности и более низкими показателями живорождения, aCL IgM – с более высокой частотой невынашивания беременности, a β_2 -GP1 IgG – с более низкой частотой имплантации и наступления клинической беременности; взаимосвязи между a β_2 -GP1 IgM и результатами ЭКО/ИКСИ выявлено не было. Авторы пришли к выводу, что АФА следует регулярно оценивать у женщин, проходящих первые циклы ЭКО/ИКСИ, учитывая их негативное влияние на результаты ВРТ [17].

Метаанализ, проведенный R. Gao с соавт. в 2021 г., который включал 23 исследования, показал, что у женщин, которым не удалось провести процедуру ЭКО/ИКСИ, показатель АФА+ был выше, чем у тех, кому эта процедура удалась. У женщин с АФА+ частота невынашивания беременности была выше, чем у пациенток с АФА–; однако различий в биохимических показателях, клинической частоте наступления беременности или живорождении не наблюдалось [18]. Авторы исследования сделали вывод, что тестирование на АФА при планировании ЭКО/ИКСИ может быть полезным для выявления пациенток с повышенным риском осложнений во время беременности. Несмотря на полученные данные, ни одна крупная медицинская организация, занимающаяся проблемами бесплодия, не рекомендует проводить тестирование на АФА у пациенток, проходящих ВРТ. Кроме того,

авторы не рекомендуют использовать преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии (ПГТ-А) у пациенток, проходящих ВРТ. Тем не менее в клинической практике большинство центров репродуктологии поощряют использование ПГТ-А, но не АФА-тестирование.

Рекомендации по тестированию на АФА у пациенток с ПНБ стали более чёткими. И в рекомендациях Американского общества репродуктивной медицины (англ. American Society for Reproductive Medicine, ASRM) за 2012 г. и в рекомендациях Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (англ. European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) за 2017 г. рекомендуется проводить тестирование на BA и aCL. Кроме того, ASRM рекомендует проводить тестирование на $\alpha\beta_2$ -GP1, в то время как ESHRE считает эту связь менее значимой [19, 20]. В российских клинических рекомендациях данные по тестированию на АФА отсутствуют.

Антитиреоидные антитела / *Antithyroid antibodies*

Хорошо известно, что для нормальной менструальной функции и поддержания беременности необходима адекватная выработка гормонов щитовидной железы. Эти гормоны играют ключевую роль в имплантации и раннем развитии плода. Однако роль аутоиммунного тиреоидита (АИТ), определяемого наличием антитиреоидных антител (АТА), направленных против тиреоидной пероксидазы (ТРОAb) и тиреоглобулина (TgAb), при отсутствии явной дисфункции щитовидной железы остаётся предметом споров [21]. АИТ может служить маркером общего иммунного дисбаланса, влияющего на оплодотворение, имплантацию и поддержание беременности. Вероятно, существует определённое иммунологическое воздействие на яичники и матку [21, 22].

Недавние исследования были направлены на то, чтобы лучше понять патофизиологию АИТ и исходы беременности. В одном исследовании для анализа фолликулярной жидкости 61 пациентки, перенёвшей ЭКО, была использована метаболомика. В том числе были исследованы 38 женщин с АТА+ и 23 с АТА– (контрольная группа). В ходе исследования было выявлено 15 метаболитов с более высокими концентрациями в образцах фолликулярной жидкости у пациенток с АТА+. Эти метаболиты были связаны с 5 путями регуляции функции яичников, что указывает на потенциальный механизм связи с бесплодием [23]. В исследовании, проведенном J. Хие с соавт., использовалось секвенирование одноклеточной РНК для изучения иммунных клеток в образцах эндометрия у пациенток с ИБ с АИТ по сравнению с пациентками без АИТ. Исследование выявило различия в составе и путях экспрессии генов в 2 группах пациенток. Это позволяет предположить, что иммунный дисбаланс в эндометрии может повлиять на имплантацию эмбриона [24].

Существует множество исследований, посвящённых влиянию АИТ на результаты ВРТ, однако их результаты противоречивы. В проспективном когортном исследовании, включавшем 1720 пациенток, прошедших первый цикл ЭКО/ИКСИ, приняли участие 214 (12,4 %) женщин с ТРОAb+ и 235 (13,7 %) женщин с TgAb+. Частота имплантаций была ниже в группе ТРОAb+, но статистически незначима; также авторы не выявили различий в исходах беременности [17]. Проведённый в 2019 г. метаанализ, оценивающий влияние АИТ на результаты ЭКО, показал, что у пациенток с АТА+ не было различий в частоте биохимической беременности; более низкая частота наступления клинической беременности наблюдалась в 3 из 14 исследований, более высокая частота невынашивания беременности – только в 1 из 11 исследований, и отсутствие различий в показателе живорождения/продолжающейся беременности. Авторы пришли к выводу, что АИТ у женщин с эутиреозом не коррелирует с худшими исходами ВРТ [15]. Эти результаты согласуются с метаанализом, проведённым в 2020 г., который также не установил различий в результатах ВРТ у женщин с АИТ и без него [25]. Однако эти результаты противоречат 2 более ранним метаанализам, которые выявили более высокие показатели выкидышей у женщин с эутиреозом и АИТ [26, 27].

В одном из метаанализов, проведённых в 2023 г., изучалась взаимосвязь между успехом ВРТ и наличием ТРОAb у пациенток с эутиреозом. Авторы обнаружили, что у пациенток с эутиреозом и уровнем ТРОAb свыше 100 МЕ/мл значительно чаще наблюдались случаи невынашивания беременности и реже наступали роды. Это указывает на то, что высокий уровень ТРОAb негативно влияет на исход беременности при проведении ВРТ даже у пациенток с эутиреозом [28].

Исследования, посвящённые оценке влияния АИТ на фертильность, сталкиваются с ограничениями, связанными с неоднородностью выборки, структурой исследования, причинами бесплодия, видом ВРТ, ограничениями приёма тиреотропного гормона (ТТГ) и выбором препаратов для лечения АИТ у пациентов с эутиреозом. Будущие исследования должны включать большие проспективные когорты и фокусироваться на пересадке зуплоидных эмбрионов женщинам старше 35 лет, поскольку анеуплоидия эмбриона оказывает наибольшее влияние на результаты. Американская ассоциация щитовидной железы (англ. American Thyroid Association, ATA) рекомендует женщинам с бесплодием или невынашиванием беременности в анамнезе пройти проверку уровня ТТГ как только беременность подтверждена, с дополнительной оценкой ТРОAb, если уровень ТТГ превышает 2,5 мМЕ/л [29]. Женщины, проходящие ВРТ, должны пройти всеобщий скрининг на ТТГ и ТРОAb с оценкой TgAb, если уровень ТТГ > 2,5 мМЕ/л и ТРОAb отрицательный [16]. Российские

клинические руководства по женскому бесплодию также рекомендуют оценивать ТТГ и ТРОАб для уточнения причины бесплодия и при обнаружении отклонений направить пациентку на ультразвуковое исследование щитовидной железы [30].

Антинуклеарные антитела / Antinuclear antibodies

Антинуклеарные антитела (АНА) представляют собой группу аутоантител, которые распознают различные компоненты клеточного ядра. Эти антитела играют ключевую роль в развитии ряда аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и синдром Шегрена [15, 31].

Существуют предположения о механизмах, через которые АНА могут влиять на репродуктивную функцию. Одним из возможных механизмов является нарушение развития клеток трофобласта, что может приводить к тромбозу плаценты и, как следствие, к снижению репродуктивного успеха. Также предполагается, что АНА могут препятствовать транскрипции РНК, что в свою очередь может вызвать нарушения репликации ДНК и потерю эмбриона [31, 32].

В исследовании, проведенном М. Molazadeh с соавт., была обнаружена значительно более высокая частота выявления АНА у пациенток с ПНБ по сравнению со здоровой контрольной группой (13,2 % против 0,9 %; $p < 0,0001$) [33]. Другое исследование, посвященное оценке АНА при ЭКО-переносе эмбрионов (англ. embryo transfer, ET), выявило значительно более низкие доли яйцеклеток МII, зигот, скорость расщепления, количество и пропорцию доступных эмбрионов, а также количество и пропорцию высококачественных эмбрионов у бесплодных женщин, которые имели положительный результат на наличие АНА. Результаты исследования также продемонстрировали более низкие показатели имплантации и беременности у этих пациенток, что позволяет предположить, что наличие АНА существенно влияет на развитие яйцеклеток и эмбрионов и таким образом снижает частоту имплантации и наступления беременности у пациенток, проходящих ЭКО [34].

Более поздние исследования изучали влияние АНА на фолликулярную жидкость, которая, вероятно, влияет на развитие яйцеклеток до стадии эмбриона [31]. Исследование с участием 380 пациенток, перенёсших ЭКО-ЕТ, показало, что у пациенток с АНА+ фолликулярной жидкостью было самое низкое количество извлечённых яйцеклеток, оплодотворений и высококачественных эмбрионов, а также самый низкий процент наступления клинической беременности и самый высокий процент самопроизвольных абортов [35]. Ещё одно исследование обнаружило более низкие показатели пролиферации цитотрофобласта в группе АНА+ при более высоких показателях апоптоза, что указывает на возможный механизм ухудшения репродуктивных результатов [31].

В последние годы было проведено несколько исследований и метаанализов, направленных на изучение роли АНА у пациентов, проходящих процедуру ЭКО. Проспективное когортное исследование, охватившее данные 1720 пациенток, проходивших первый цикл ЭКО/ИКСИ, не установило существенных различий в исходах беременности между пациентками с положительным результатом на АНА (АНА+) и пациентками с отрицательным результатом (АНА-) [17]. В ходе метаанализа, проведённого в 2023 г. среди женщин с положительным и отрицательным результатом на АНА, проходивших ЭКО/ИКСИ, был зарегистрирован более низкий уровень имплантации, определена более низкая частота наступления беременности и более высокий уровень выкидышей среди женщин с положительным результатом на АНА. Исследование также продемонстрировало более высокую распространённость АНА-позитивности среди женщин с ПНБ [36].

Исследования, посвящённые изучению роли АНА в развитии бесплодия, позволяют выявить возможные механизмы негативного влияния АНА на репродуктивные показатели. Предполагается, что у женщин с АНА репродуктивные показатели могут ухудшаться. Будущие исследования в этой области должны быть направлены на изучение влияния конкретных подтипов АНА. Тем не менее, поскольку наличие АНА не определяет чёткий вариант лечения, целесообразность проведения тестирования остаётся предметом дискуссии.

Вирус герпеса человека 6-го типа / Human herpes virus type 6

Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) связан с рядом воспалительных заболеваний, включая рассеянный склероз, тиреоидит Хашимото, энцефалит и экзантему [37–39]. Считается, что ВГЧ-6 влияет на иммунную регуляцию, вызывая апоптоз CD4-Т-лимфоцитов, уничтожая естественные клетки-киллеры (NK-клетки) и блокируя созревание макрофагов [40]. Особенно важно влияние ВГЧ-6 на фертильность у женщин. В одном из ключевых исследований было обнаружено, что 43 % эпителиальных клеток эндометрия у женщин с ИБ были положительны на ВГЧ-6, в то время как у женщин контрольной группы, у которых была хотя бы одна успешная беременность, положительных клеток обнаружено не было [39]. В группе пациенток с ИБ была высокая вирусная нагрузка ДНК ВГЧ-6, однако в стромальных клетках или моноядерных клетках периферической крови интегрированной ДНК обнаружено не было, что позволяет предположить, что диагноз может быть установлен только с помощью биопсии эндометрия. Эти же авторы смогли показать прямое воздействие ВГЧ-6 на эндометрий, продемонстрировав более высокие показатели цитотоксической активации эндометриальных NK-клеток (англ. endometrial NK-cells, eNK-cells) и бо-

лее низкие показатели CD4+ CD25+ CD127dim/-регуляторных Т-клеток у женщин с бесплодием по сравнению с контрольной группой [40].

Инфекция, вызванная ВГЧ-6, также может быть причиной самопроизвольного прерывания беременности. Первые исследования, проведенные в 1992 г., показали наличие антигенов ВГЧ-6 в тканях плаценты после выкидыша. Впоследствии аналогичные результаты были получены и в других исследованиях [41–43]. Н. Miura с соавт. выяснили, что наследование хромосомно интегрированного ВГЧ-6 от матери значительно увеличивает риск двух и более самопроизвольных аборт (отношение шансов (ОШ) = 6,41), тогда как наследование вируса от отца не оказывает такого влияния [44].

В настоящее время не существует стандартизированного подхода к тестированию на ВГЧ-6 у пациенток с ИБ и ПНБ. Также отсутствуют клинические исследования, направленные на изучение исходов беременности после излечения от инфекции, вызванной ВГЧ-6. Тем не менее С.В. Coulam с соавт. предположили, что лечение инфекции ВГЧ-6 у пациенток с ПНБ и/или ИБ может потенциально повысить шансы на успешную беременность более чем на 40 % [45].

Белок 6 В-клеточной лимфомы / B-cell lymphoma 6 protein

Белок 6 В-клеточной лимфомы (англ. B-cell lymphoma 6 protein, BCL-6) представляет собой про-онкоген, который участвует в регуляции клеточной пролиферации и апоптоза [46]. Активация и регуляция BCL-6 происходит через сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 3 (англ. signal transducer and activator of transcription 3, STAT3), что приводит к увеличению экспрессии цитокинов – интерлейкинов (англ. interleukin, IL) IL-1, IL-16 и IL-18 [47, 48]. Этот процесс стимулирует развитие провоспалительного состояния, характерного для таких заболеваний, как эндометриоз, который является независимым фактором риска бесплодия. Кроме того, BCL-6 взаимодействует с сиртуином-1 (англ. sirtuin 1, SIRT1), формируя комплекс, который способствует повышению резистентности к прогестерону [47–49]. Прогестерон играет важную роль в подготовке эндометрия к имплантации и обеспечении прикрепления эмбриона. Повышение резистентности к прогестерону через описанный механизм может негативно сказаться на исходах беременности, увеличивая риск преждевременных родов и неудачной имплантации.

Белок BCL-6 может служить важным прогностическим биомаркером для выявления лиц с эндометриозом и связанными с ним нарушениями репродуктивной функции, включая ИБ. Исследования показывают, что при диагностике эндометриоза с помощью биопсии эндометрия положительное прогностическое значение BCL-6 достигает 96 % [50]. Также BCL-6

используется как независимый маркер для лиц с ИБ, при этом распространенность повышения уровня BCL-6 среди них составляет 75,3–80,0 % [47, 48]. Проспективное когортное исследование, проведенное L.D. Almquist с соавт., выявило, что у женщин с низкой экспрессией BCL-6 в ткани эндометрия значительно чаще наступала беременность ($p = 0,0004$) и живорождение (ОШ = 0,19; $p = 0,0002$) [51]. С.Е. Likes с соавт. обнаружили, что женщины с эндометриозом и повышенным уровнем BCL-6 имели более высокую частоту выкидышей и более низкую частоту имплантации [52]. Тем не менее для подтверждения эффективности использования оценки BCL-6 у лиц с бесплодием и подозрением на эндометриоз требуются дополнительные исследования.

Оценка децидуализации эндометрия / Assessment of endometrial decidualization

Недавно были проведены исследования, направленные на оценку эффективности комбинированного тестирования различных маркеров на уровне эндометрия для прогнозирования бесплодия и исходов беременности. В одном из недавних исследований оценивались факторы, связанные с децидуализацией эндометрия. Целью было сравнение паттернов экспрессии генов у женщин, страдающих ИБ и ПНБ [53]. Используя секвенирование нового поколения, а именно, метод целевого секвенирования рибонуклеиновых кислот, исследователи смогли идентифицировать ключевые молекулы, участвующие как в экспрессии факторов иммунной регуляции (IL-15, GZMB), так и в передаче сигналов прогестерона, а также в гомеостазе эндометрия – FOXO1 (англ. forkhead box protein O1), SGK1 (англ. serine/threonine-protein kinase), SCNN1A (англ. sensitive sodium channel subunit alpha), SCL2A1 (англ. solute carrier family 2 member 1) [54–57]. Затем была разработана кумулятивная система оценки, получившая название «Шкала децидуализации эндометрия» (англ. Endometrial Decidualization Score, EDS). За каждый ген, экспрессия которого находилась в пределах нормы, присваивался один балл. Исследователи выяснили, что у 89 % пациентов контрольной группы показатель EDS был больше 5, что указывает на преимущественно нормальную экспрессию генов. В то же время у пациентов с ПНБ или ИБ такое же количество баллов наблюдалось всего у 24 % пациентов. Показатели децидуализации были значительно ниже в группах ПНБ и ИБ по сравнению с контролем (в обеих группах $p < 0,001$). Значение EDS менее 4 предсказывало нарушение децидуализации с чувствительностью 76 % (95 % доверительный интервал (ДИ) = 61–88 %) и специфичностью 89 % (95 % ДИ = 65–99 %).

EDS может стать полезным инструментом для определения готовности к имплантации эндометрия и предоставления возможностей для проведения целенаправленных терапевтических вмешательств. На-

пример, имеются данные, что применение глюкокортикоидов перед процедурой ЭКО может улучшить его результаты у пациентов с повышенным уровнем SGK1 (мишень глюкокортикоидов) по сравнению с пациентами, у которых уровень SGK1 в норме [56]. Однако для подтверждения эффективности EDS и оценки эффективности подобных таргетных методов лечения необходимы дальнейшие исследования.

Оценка иммунного профиля эндометрия / Assessment of endometrium immune profile

Оценка иммунного профиля эндометрия (англ. endometrial immune profiling, EIP) является комплексным исследованием и включает оценку маркеров, участвующих в процессе переключения с адаптивного (Th1) на врождённый (Th2) иммунитет в фазу «имплантационного окна» под управлением eNK-клеток [58–61]. Такими биомаркерами являются: соотношение IL-18/TWEAK (англ. tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis; фактор некроза опухоли-подобный слабый индуктор апоптоза), которое отражает цитотоксический и ангиогенный баланс в эндометрии; соотношение IL-15/Fn-14 (англ. fibroblast growth factor-inducible 14; индуцируемый фактор роста фибробластов 14) отражает активацию и созревание eNK-клеток; CD56+ отражает уровень и мобилизацию eNK-клеток.

На сегодняшний день выделяют 4 типа иммунного профиля эндометрия: регулируемая иммунная активация, характерная для фертильных женщин; гиперактивация иммунитета (высокий уровень IL-18/TWEAK, IL-15/Fn-14 и/или CD56+); недостаточная активация иммунитета (низкий уровень IL-15/Fn-14 указывает на незрелость eNK-клеток, низкое количество CD56+ указывает на отсутствие мобилизации eNK-клеток и/или низкое соотношение IL-18/TWEAK); смешанный профиль (высокое соотношение IL-18/TWEAK указывает на избыток цитокинов Th1 с низким соотношением IL-15/Fn-14, свидетельствующим о незрелых eNK-клетках). Было проведено множество исследований, в которых оценивалась эффективность EIP у людей, страдающих бесплодием [59, 60, 62]. Результаты показали, что у пациентов с нарушением иммунного профиля, получавших таргетную терапию (например, низкомолекулярный гепарин, внутривенное введение интралипидов или кортикостероидов), частота наступления беременности была значительно выше по сравнению с пациентами без нарушения иммунного профиля ($p = 0,002$) [60]. В последующем когортном исследовании пациентов с ПНБ или ИБ частота живорождения была в 2 раза выше у пациентов с нарушением иммунной регуляции, получавших таргетную терапию, по сравнению с контрольной группой, получавшей традиционное лечение (30,5 % против 16,6 %; ОШ = 2,2; 95 % ДИ = 1,27–3,83; $p = 0,004$) [62]. У этих пациенток также была значительно более низкая частота невынашивания беременности (17,9 % против

43,2 %; ОШ = 0,29; 95 % ДИ = 0,12–0,71; $p = 0,005$). Несмотря на то что полученные результаты являются многообещающими, необходимы дополнительные исследования для подтверждения роли EIP в персонализации терапии.

Естественные киллеры / Natural killers

NK-клетки играют ключевую роль в иммунном ответе организма на беременность. CD56+ NK-клетки являются основными иммунными клетками, обнаруживаемыми в матке на ранних сроках беременности [63]. Их количество уменьшается на протяжении всей беременности вплоть до полного отсутствия на поздних сроках, поскольку организм воспринимает плод как генетически чужеродный [64, 65]. Предполагается, что NK-клетки влияют на имплантацию и плацентацию, стимулируя ангиогенез децидуальной оболочки [65]. Однако повышенные уровни или активность eNK-клеток могут привести к иммунологическому отторжению плода. Таким образом, eNK-клетки оказывают значительное влияние на переносимость беременности и могут стать причиной бесплодия при нарушении их функционирования. Патогенез преэклампсии также связан с тем, что NK-клетки распознают полиморфные антигены гистосовместимости на трофобластах плода [66].

Было проведено несколько исследований, посвящённых роли NK-клеток в процессах имплантации, плацентации и переносимости беременности. Проспективное когортное исследование, проведенное Z. Shojaei с соавт., с участием 192 пациенток, перенёвших процедуру ЭКО, показало, что у пациенток, у которых не произошла успешная имплантация эмбриона, в день переноса эмбриона были статистически более высокие уровни NK-клеток периферической крови и эндометрия, чем у пациенток, у которых процедура ЭКО привела к успешной имплантации [67]. Исследование «случай-контроль», проведенное A. Azargoob с соавт., в котором приняли участие 75 женщин, показало, что у пациенток с ИБ были более высокие уровни периферических CD56+ NK-клеток, а у пациенток с ПНБ и бесплодием – более высокие уровни CD69, маркера клеточной активации NK-клеток, по сравнению с контрольной группой [68]. Кроме того, у пациенток с эндометриозом, страдающих бесплодием, отмечалась более низкая коэкспрессия CD56 на стволовых клетках CD34+, предшественниках eNK-клеток, по сравнению с другими пациентками с эндометриозом без бесплодия. Это позволяет предположить, что фундаментальные различия в клетках-предшественниках eNK могут быть причиной бесплодия [69]. Другое недавнее исследование, проведённое с участием 256 пациенток с ПНБ, ПНИ, ИБ и/или эндометриозом, выявило более низкую вероятность беременности (корреляция $-0,203$; $p = 0,01$) у пациенток с аномальными eNK-клетками [70].

Несмотря на проведённые исследования, вопрос тестирования на eNK-клетки и периферические NK-клетки у пациентов, проходящих обследование по поводу бесплодия, остаётся дискуссионным [71]. Сложности стандартизации рекомендаций по тестированию связаны с естественными колебаниями уровней NK-клеток у здоровых людей, инвазивным характером оценки и отсутствием общепринятых критериев для определения «аномальных» уровней NK-клеток, которые могли бы вызвать бесплодие [72]. Важно учитывать, что цитотоксичность периферических NK-клеток может проявляться даже при нормальных уровнях, и предыдущие исследования показали эффективность в выявлении пациенток с ПНБ, которым могла бы быть полезна иммуномодулирующая терапия с использованием этих анализов [73]. Ретроспективное когортное исследование, проведённое в 2021 г. с участием 197 пациенток с ПНБ, показало, что пациентки, которым проводилась иммунотерапия, снижающая уровень NK-клеток в периферической крови, имели более высокие показатели живорождаемости за цикл переноса эмбрионов. Это позволяет предположить, что NK-клетки являются потенциальным маркером для диагностики и лечения бесплодия [74].

Эндометриальные NK-клетки играют значимую роль в процессе имплантации. В частности, они вырабатывают цитокины, которые способствуют формированию иммунной толерантности материнского организма к тканям эмбриона и стимулируют рост плаценты [75]. Были проведены исследования, направленные на оценку уровня NK-клеток у женщин с бесплодием; однако большинство из них сосредоточено на изучении периферических NK-клеток, а не эндометриальных, которые, вероятно, имеют большее значение для исходов беременности и процедур ЭКО.

По данной теме было проведено 2 систематических обзора, в обоих был сделан вывод, что уровень NK-клеток ни в периферической крови, ни в эндометрии сам по себе не может точно прогнозировать исход беременности или частоту выкидышей [76, 77]. Тем не менее время проведения биопсии эндометрия для определения уровня eNK-клеток может быть ключевым в понимании этого расхождения. Недавнее когортное исследование показало значимые различия в количестве eNK-клеток, выявленных у одних и тех же участников в разных циклах, причём различия достигали 100 % увеличения или уменьшения между двумя образцами, взятыми у одного и того же человека [78]. Эти различия могут быть обусловлены временем отбора проб в рамках цикла, глубиной или местоположением пробы, а также влиянием предыдущего цикла.

Таким образом, влияние уровня eNK-клеток на беременность и исходы ЭКО требует дальнейших исследований, в идеале с акцентом на понимание различий между циклами. Основная идея заключается в том, что

критическим временем тестирования является момент имплантации; однако исследования популяций иммунных клеток в эндометрии, где происходит зачатие на ранних стадиях, могут так и не стать доступными.

Оценка соотношения Th1/Th2 / Th1/Th2 ratio

Th1 и Th2 – это 2 типа Т-хелперов, которые играют важную роль в модуляции адаптивного иммунного ответа [78]. Клетки Th1 продуцируют интерферон гамма (англ. interferon gamma, IFN- γ) и цитокин IL-10, которые участвуют в клеточном иммунитете, а клетки Th2 продуцируют цитокины IL-4, IL-5 и IL-13, которые участвуют в гуморальном иммунитете. Ранние исследования продемонстрировали, что успешная беременность, как спонтанная, так и с использованием ВРТ, характеризуется преобладающей активностью Th2, а неудачная беременность связана с аномально высокой активностью Th1 [79, 80]. Более высокое соотношение Th1/Th2 наблюдалось у пациенток с ПНБ, ПНИ, преждевременными родами и преэклампсией, которые, как полагают, возникают в результате потери толерантности плода.

Перекрытое исследование, проведенное К. Kuroda с соавт., показало, что высокое соотношение Th1/Th2, определяемое как одно стандартное отклонение, превышающее среднее соотношение Th1/Th2 у фертильных женщин, было связано с более чем 4 неудачными циклами имплантации и более чем 2 потерями беременности [81]. Однако ретроспективное исследование 75 женщин, проходивших ЭКО/ИКСИ, установило, что лечение женщин с повышенным уровнем Th1-цитокinov (IFN- γ и IL-10) не привело к статистически значимому улучшению частоты имплантации, беременности, родов или живорождения на один эмбрион [82]. Другое исследование продемонстрировало, что лечение циклоспорином пациенток с ПНИ и высоким соотношением Th1/Th2, перенесших пересадку эмбрионов, увеличивало шансы на успешное живорождение за счёт снижения частоты Th1, соотношения Th1/Th2, экспрессии mPHK T-bet (англ. T-box expressed in T-cells; T-box, экспрессируемый в Т-клетках), IFN- γ и уровней секреции фактора некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor-alpha, TNF- α) [83]. Таким образом, оптимизация соотношения Th1/Th2 с помощью иммуносупрессивной терапии может быть эффективным терапевтическим вмешательством для пациентов с подтверждённым увеличением Th1. Однако необходимы более масштабные исследования для дальнейшего выяснения роли дисбаланса соотношения Th1/Th2 и бесплодия, прежде чем будут даны рекомендации относительно рутинного тестирования.

Th17/регуляторные Т-клетки / Th17/regulatory T cells

Клетки Th17 – это ещё один тип Т-хелперов, которые продуцируют IL-17, IL-21 и IL-22 и участвуют во внеклеточном иммунитете и воспалении при аутоим-

мунных заболеваниях [84]. Регуляторные Т-клетки (англ. regulatory T cells, Treg) работают над баланси-рованием Th17-клеток путём поддержания перифе-рической толерантности, предотвращая атаку иммун-ной системой хозяина [85]. Количество Treg-клеток в матке увеличивается во время беременности, что обеспечивает иммунную устойчивость плода. Было обнаружено, что количество клеток Th17 увеличива-ется в матке пациенток с ПНБ [78].

Исследование, проведённое с участием 155 жен-щин, включая беременных и небеременных пациен-ток с ПНБ в анамнезе и контрольную группу, показало, что у пациенток с ПНБ не было нормального увеличе-ния количества периферических Treg-клеток и опре-делялось повышенное соотношение Th17/Treg в де-цидуальной оболочке [86]. Другое наблюдательное исследование, в котором приняли участие 40 женщин с ПНБ после ЭКО и 50 здоровых женщин, установило, что у пациенток с ПНБ были более высокие уровни Th17 и истощённых Treg-клеток, а также более низкие уровни здоровых Treg-клеток [87].

Полезность тестирования также может быть под-тверждена исследованиями, которые демонстриру-ют преимущества восстановления баланса соотноше-ния Th17/Treg. Исследование, проведённое с участи-ем 19 пациенток с ПНИ и 25 женщин с нормальной фертильностью, выявило, что соотношение Th17/Treg было выше у пациенток с ПНИ. После лечения пред-низолоном у пациенток с ПНИ улучшилось отношение

к Treg-клеткам ($p < 0,01$), и у 4 пациенток были успеш-ные роды [88]. Несмотря на многообещающие предва-рительные результаты, на сегодняшний день доступен крайне небольшой объём исследований, изучающих соотношение Th17/Treg и бесплодие, что требует даль-нейшего изучения роли Th17/Treg в терапии бесплодия.

Закключение / Conclusion

На сегодняшний день имеется ограниченное коли-чество достоверных данных, посвященных роли раз-личных иммунологических тестов в диагностике и ле-чении бесплодия. За исключением тестирования на АФА у пациенток с ПНБ, а также ТТГ и ТРОАб у па-циенток, проходящих терапию с использованием раз-личных методов ВРТ, остальные иммунологические тесты не имеют доказанной эффективности для обо-снования их рутинного использования в клинической практике. Основными ограничениями существующих исследований являются небольшая выборка, а также неоднородность критериев включения, групп паци-ентов и методов исследования. Более того, на рынке регулярно появляются новые тесты, реклама которых осуществляется через массовые источники информа-ции, контроль и отслеживание которых затруднены, что приводит к повышенному спросу среди пациен-тов. В связи с этим крайне важно проводить тщатель-ные исследования перед широким внедрением новых иммунологических тестов.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 27.05.2024. В доработанном виде: 17.07.2024. Принята к печати: 22.07.2024. Опубликована онлайн: 25.07.2024.	Received: 27.05.2024. Revision received: 17.07.2024. Accepted: 22.07.2024. Published online: 25.07.2024.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Благодарности	Acknowledgements
Коллектив авторов выражает благодарность ассистенту кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», к.м.н. Ильтинской Галине Юрьевне за научную редакцию и содействие в подготовке рукописи.	We are thankful to Iltinskaya Galina Yuryevna, MD, PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Stavropol State Medical University, for scientific editing and assistance in the manuscript preparation.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (право-обладателями); Использование этой статьи регулируется исключи-тельно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

- Корнеева И.Е., Назаренко Т.А., Перминова С.Г. и др. Медико-социальные факторы бесплодия в России. *Акушерство и гинекология*. 2023;(3):65–72. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.279>.
- Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/94975>. [Дата обращения 13.04.2024].
- Савина А.А., Фейгина С.И., Кураева В.М., Армашевская О.В. Проблема несопоставимости уровней заболеваемости мужским и женским бесплодием взрослого населения в Российской Федерации. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2020;(4):7. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-4-7>.
- Цахилова С.Г., Кузнецов В.П., Хмельницкая А.В. и др. Влияние иммунного статуса матери на развитие плода и здоровье новорожденного (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2016;22(6):38–43. <https://doi.org/10.17116/rep201622638-43>.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*. 2020;113(2):305–22. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.10.014>.
- Шабанова А.А., Шитова М.С. Привычное невынашивание беременности – современный взгляд на проблему. *Столыпинский вестник*. 2022;(3):1192–203.
- Ma J., Gao W., Li D. Recurrent implantation failure: a comprehensive summary from etiology to treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1061766. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1061766>.
- Митюрин Е.В., Перминова С.Г., Амян Т.С. Причины повторных неудач имплантации в программе экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология*. 2016;(11):34–40. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.34-40>.
- Ткаченко О.Ю., Лалин С.В., Шмонин А.А. и др. Анализ спектра антифосфолипидных антител у пациентов с тромбозами и привычным невынашиванием беременности. *Медицинская иммунология*. 2018;20(5):753–62. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-5-753-762>.
- Багдасарова Ю.С., Зайнулина М.С., Николаева М.Г. Осложнения и исходы беременности у пациенток с носительством антифосфолипидных антител при различных методах лечения. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(2):176–87. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.414>.
- Krivos M.I., Khizroeva J. Kh., Zainulina M.S. et al. The role of lymphocytic cells in infertility and reproductive failures in women with antiphospholipid antibodies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(5):871–7. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1732343>.
- Del Porto F., Ferrero S., Cifani N. et al. Antiphospholipid antibodies and idiopathic infertility. *Lupus*. 2022;31(3):347–53. <https://doi.org/10.1177/09612033221076735>.
- Motak-Pochrzeszt H., Malinowski A. Does autoimmunity play a role in the risk of implantation failures? *Neuro Endocrinol Lett*. 2018;38(8):575–8.
- Hong Y.H., Kim S.J., Moon K.Y. et al. Impact of presence of antiphospholipid antibodies on in vitro fertilization outcome. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(3):359–66. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.3.359>.
- Simopoulou M., Sfakianoudis K., Maziotis E. et al. The impact of autoantibodies on IVF treatment and outcome: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):892. <https://doi.org/10.3390/ijms20040892>.
- Wu L., Fang X., Lu F. et al. Anticardiolipin and/or anti-β2-glycoprotein-I antibodies are associated with adverse IVF outcomes. *Front Immunol*. 2022;13:986893. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.986893>.
- Chen X., Mo M.-L., Huang C.-Y. et al. Association of serum autoantibodies with pregnancy outcome of patients undergoing first IVF/CSI treatment: a prospective cohort study. *J Reprod Immunol*. 2017;122:14–20. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.08.002>.
- Gao R., Zeng R., Qing P. et al. Antiphospholipid antibodies and pregnancy outcome of assisted reproductive treatment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2021;86(4):e13470. <https://doi.org/10.1111/aji.13470>.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1103–11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.048>.
- ESHRE Guideline Group on RPL; Atik R.B., Christiansen O.B., Elson J. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>.
- Платонова Н.М., Маколина Н.П., Рыбакова А.А., Трошина Е.А. Аутоиммунный тиреоидит и беременность: изменения в современных лечебно-диагностических парадигмах. *Проблемы репродукции*. 2020;26(1):29–38. <https://doi.org/10.17116/rep2020260129>.
- Zhu Q., Xu Q.-H., Xie T. et al. Recent insights into the impact of immune dysfunction on reproduction in autoimmune thyroiditis. *Clin Immunol*. 2021;224:108663. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108663>.
- Bastos D.C.D.S., Chiamolera M.I., Silva R.E. et al. Metabolomic analysis of follicular fluid from women with Hashimoto thyroiditis. *Sci Rep*. 2023;13(1):12497. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39514-7>.
- Xie J., Gu A., He H. et al. Autoimmune thyroid disease disrupts immune homeostasis in the endometrium of unexplained infertility women – a single-cell RNA transcriptome study during the implantation window. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1185147. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1185147>.
- Venables A., Wong W., Way M., Homer H.A. Thyroid autoimmunity and IVF/ICSI outcomes in euthyroid women: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):120. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00671-3>.
- Toulis K.A., Goulis D.G., Venetis C.A. et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(4):643–52. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0850>.
- Busnelli A., Paffoni A., Fedele L., Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):775–90. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw019>.
- Zhang S., Yang M., Li T. et al. High level of thyroid peroxidase antibodies as a detrimental risk of pregnancy outcomes in euthyroid women undergoing ART: a meta-analysis. *Mol Reprod Dev*. 2023;90(4):218–26. <https://doi.org/10.1002/mrd.23677>.
- Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315–89. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>.
- Клинические рекомендации – Женское бесплодие – 2021-2022-2023 (24.06.2021). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 50 с. Режим доступа: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii.-Zhenskoe-besplodie.pdf>. [Дата обращения: 13.04.2024].
- Wu S., Zhang L., Liu X. et al. Antinuclear antibodies in follicular fluid may be a risk factor in vitro fertilization and embryo transfer. *Am J Reprod Immunol*. 2022;88(1):e13560. <https://doi.org/10.1111/aji.13560>.
- Chighizola C.B., Pregnolato F., Raschi E. et al. Antiphospholipid antibodies and infertility: a gene expression study in decidual stromal cells. *Isr Med Assoc J*. 2016;18(3–4):146–9.
- Molazadeh M., Karimzadeh H., Azizi M.R. Prevalence and clinical significance of antinuclear antibodies in Iranian women with unexplained recurrent miscarriage. *Iran J Reprod Med*. 2014;12(3):221–6.
- Ying Y., Zhong Y., Zhou C. et al. Antinuclear antibodies predicts a poor IVF-ET outcome: impaired egg and embryo development and reduced pregnancy rate. *Immunol Invest*. 2012;41(5):458–68. <https://doi.org/10.3109/08820139.2012.660266>.
- Li Y., Wang Y., Lan Y. et al. Antinuclear antibodies in follicular fluid may reduce efficacy of in vitro fertilization and embryo transfer by invading endometrium and granular cells. *Am J Reprod Immunol*. 2020;84(4):e13289. <https://doi.org/10.1111/aji.13289>.
- Ticconi C., Inversetti A., Logruosso E. et al. Antinuclear antibodies positivity in women in reproductive age: from infertility to adverse obstetrical outcomes – a meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2023;155:103794. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103794>.
- Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. и др. Герпес-вирусы и рассеянный склероз. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2016;116(9):133–43. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611691133-143>.
- Тян Н.С., Голева О.В., Бабаченко И.В. Клинико-этиологические аспекты бета-герпес-вирусной инфекции человека 6: обзор литературы. *Журнал инфектологии*. 2022;14(2):55–64. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-55-64>.
- Marci R., Gentili V., Bortolotti D. 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>.
40. Bortolotti D., Gentili V., Rotola A. et al. HHV-6A infection of endometrial epithelial cells affects immune profile and trophoblast invasion. *Am J Reprod Immunol*. 2019;82(4):e13174. <https://doi.org/10.1111/aji.13174>.
41. Ando Y., Kakimoto K., Ekuni Y., Ichijo M. HHV-6 infection during pregnancy and spontaneous abortion. *Lancet*. 1992;340(8830):1289. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92990-w](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92990-w).
42. Drago F., Broccolo F., Zaccaria E. et al. Pregnancy outcome in patients with pityriasis rosea. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5 Suppl 1):S78–83. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.05.030>.
43. Drago F., Broccolo F., Javor S. et al. Evidence of human herpesvirus-6 and -7 reactivation in miscarriage women with pityriasis rosea. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):198–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.02.023>.
44. Miura H., Kawamura Y., Ohye T. et al. Inherited chromosomally integrated human herpes virus 6 is a risk factor for spontaneous abortion. *J Infect Dis*. 2021;223(10):1717–23. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa606>.
45. Coulam C.B., Bilal M., Salazar Garcia M.D. et al. Prevalence of HHV-6 in endometrium from women with recurrent implantation failure. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(1):e12862. <https://doi.org/10.1111/aji.12862>.
46. Klimczak A.M., Herlihy N.S., Scott C.S. et al. B-cell lymphoma 6 expression is not associated with live birth in a normal responder in vitro fertilization population. *Fertil Steril*. 2022;117(2):351–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.09.036>.
47. Louwen F., Kreis N.N., Ritter A. et al. BCL6, a key oncogene, in the placenta, pre-eclampsia and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2022;28(6):890–909. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac027>.
48. Matsuzaki S., Pouly J.L., Canis M. Persistent activation of signal transducer and activator of transcription 3 via interleukin-6 trans-signaling is involved in fibrosis of endometriosis. *Hum Reprod*. 2022;37(7):1489–504. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac098>.
49. Lin S.C., Li Y.H., Wu M.H. et al. Suppression of COUP-TFII by proinflammatory cytokines contributes to the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):427–37. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3717>.
50. Nezhat C., Rambhatla A., Miranda-Silva C. et al. BCL-6 overexpression as a predictor for endometriosis in patients undergoing in vitro fertilization. *JSLs*. 2020;24(4):e2020.00064. <https://doi.org/10.4293/JSLs.2020>.
51. Almquist L.D., Likes C.E., Stone B. et al. Endometrial BCL6 testing for the prediction of in vitro fertilization outcomes: a cohort study. *Fertil Steril*. 2017;108(6):1063–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.09.017>.
52. Likes C.E., Cooper L.J., Efid J. et al. Medical or surgical treatment before embryo transfer improves outcomes in women with abnormal endometrial BCL6 expression. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(3):483–90. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1388-x>.
53. Dambaeva S., Bilal M., Schneiderman S. et al. Decidualization score identifies an endometrial dysregulation in samples from women with recurrent pregnancy losses and unexplained infertility. *F S Rep*. 2020;2(1):95–103. <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2020.12>.
54. Vrhovac Madunić I., Karin-Kujundžić V., Madunić J. et al. Endometrial glucose transporters in health and disease. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:703671. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.703671>.
55. von Wolff M., Ursel S., Hahn U. et al. Glucose transporter proteins (GLUT) in human endometrium: expression, regulation, and function throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3885–92. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021890>.
56. Salker M.S., Christian M., Steel J.H. et al. Deregulation of the serum- and glucocorticoid-inducible kinase SGK1 in the endometrium causes reproductive failure. *Nat Med*. 2011;17(11):1509–13. <https://doi.org/10.1038/nm.2498>.
57. Ruan Y.C., Guo J.H., Liu X. et al. Activation of the epithelial Na⁺ channel triggers prostaglandin E(2) release and production required for embryo implantation. *Nat Med*. 2012;18(7):1112–7. <https://doi.org/10.1038/nm.2771>.
58. Колесникова Н.В., Филиппов Е.Ф. Иммунологические аспекты бесплодия при хроническом эндометрите. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024;8(3):155–62. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2024-8-3-6>.
59. Lédée N., Petitbarat M., Prat-Ellenber L. et al. The uterine immune profile: a method for individualizing the management of women who have failed to implant an embryo after IVF/ICSI. *J Reprod Immunol*. 2020;142:103207. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103207>.
60. Lédée N., Prat-Ellenber L., Chevrier L. et al. Uterine immune profiling for increasing live birth rate: a one-to-one matched cohort study. *J Reprod Immunol*. 2017;119:23–30. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.11.007>.
61. Tamura I., Doi-Tanaka Y., Takasaki A. et al. High incidence of decidualization failure in infertile women. *Reprod Med Biol*. 2024;23(1):e12580. <https://doi.org/10.1002/rmb.2.12580>.
62. Lédée N., Petitbarat M., Prat-Ellenber L. et al. Endometrial immune profiling: a method to design personalized care in assisted reproductive medicine. *Front Immunol*. 2020;4(11):1032. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01032>.
63. Михайлова В.А., Белякова К.Л., Сельков С.А., Соколов Д.И. Особенности дифференцировки НК-клеток: CD56dim и CD56bright НК-клетки во время и вне беременности. *Медицинская иммунология*. 2017;19(1):19–26. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-1-19-26>.
64. Агнаева А.О., Беспалова О.Н., Соколов Д.И. и др. Роль естественных киллеров (НК-клеток) в репродуктивных потерях. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(3):143–56. <https://doi.org/10.17816/JOWD663143-156>.
65. Hao F., Zhou X., Jin L. Natural killer cells: functional differences in recurrent spontaneous abortion. *Biol Reprod*. 2020;102(3):524–31. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioz203>.
66. Yang X., Yang Y., Yuan Y. et al. The roles of uterine natural killer (NK) cells and KIR/HLA-C combination in the development of preeclampsia: a systematic review. *Biomed Res Int*. 2020;2020:4808072. <https://doi.org/10.1155/2020/4808072>.
67. Shojaei Z., Jafarpour R., Mehdizadeh S. et al. Functional prominence of natural killer cells and natural killer T cells in pregnancy and infertility: a comprehensive review and update. *Pathol Res Pract*. 2022;238:154062. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154062>.
68. Azargoon A., Mirasouli Y., Barough M.S. et al. The state of peripheral blood natural killer cells and cytotoxicity in women with recurrent pregnancy loss and unexplained infertility. *Int J Fertil Steril*. 2019;13(1):12–7. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2019.5503>.
69. Glover L.E., Crosby D., Thiruchelvan U. et al. Uterine natural killer cell progenitor populations predict successful implantation in women with endometriosis-associated infertility. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(3). <https://doi.org/10.1111/aji.12817>.
70. Lapides L., Klein M., Belušáková V. et al. Uterine natural killer cells in the context of implantation: immunohistochemical analysis of endometrial samples from women with habitual abortion and recurrent implantation failure. *Physiol Res*. 2022;71(6):99. <https://doi.org/10.33549/physiolres.935012>.
71. Ali S.B., Jeelall Y., Pennell C.E. et al. The role of immunological testing and intervention in reproductive medicine: A fertile collaboration? *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(3). <https://doi.org/10.1111/aji.12784>.
72. Cavalcante M.B., da Silva P.H.A., Carvalho T.R. et al. Peripheral blood natural killer cell cytotoxicity in recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2023;158:103956. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103956>.
73. Sung N., Khan S.A., Yiu M.E. et al. Reproductive outcomes of women with recurrent pregnancy losses and repeated implantation failures are significantly improved with immunomodulatory treatment. *J Reprod Immunol*. 2021;148:103369. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103369>.
74. Saito S., Nakashima A., Shima T., Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):601–10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x>.
75. Акпербекова И.С., Аюпова Ф.М., Саиджалилова Д.Д. и др. Роль и значение маточных естественных киллеров в течении здоровой беременности (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2020;26(6):15–25. <https://doi.org/10.17116/repro20202606115>.
76. Seshadri S., Sunkara S.K. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):429–38. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt056>.
77. Tang A.W., Alfirevic Z., Quenby S. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review. *Hum Reprod*. 2011;26(8):1971–80. <https://doi.org/10.1093/humrep/der164>.
78. Mariee N., Tuckerman E., Ali A. et al. The observer and cycle-to-cycle variability in the measurement of uterine natural killer cells by immunohistochemistry. *J Reprod Immunol*. 2012;95(1–2):93–100. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.05.001>.
79. Raghupathy R., Makhseed M.A., Azizieh F. et al. Maternal Th1 and Th2-type reactivity to placental antigens in normal human pregnancy and

- unexplained recurrent spontaneous abortions. *Cell Immunol.* 1999;196(2):122–30. <https://doi.org/10.1006/cimm.1999.1532>.
80. Kwak-Kim J.Y., Chung-Bang H.S., Ng S.C. et al. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF. *Hum Reprod.* 2003;18(4):767–73. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg156>.
 81. Kuroda K., Horikawa T., Moriyama A. et al. Therapeutic efficacy of the optimization of thyroid function, thrombophilia, immunity and uterine milieu (OPTIMUM) treatment strategy on pregnancy outcomes after single euploid blastocyst transfer in advanced age women with recurrent reproductive failure. *Reprod Med Biol.* 2023;22(1):e12554. <https://doi.org/10.1002/rmb.212554>.
 82. Winger E.E., Reed J.L., Ashoush S. et al. Degree of TNF- α /IL-10 cytokine elevation correlates with IVF success rates in women undergoing treatment with Adalimumab (Humira) and IVIG. *Am J Reprod Immunol.* 2011;65(6):610–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00946.x>.
 83. Azizi R., Ahmadi M., Danaii S. et al. Cyclosporine A improves pregnancy outcomes in women with recurrent pregnancy loss and elevated Th1/Th2 ratio. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):19039–47. <https://doi.org/10.1002/jcp.28543>.
 84. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:485–517. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132710>.
 85. Vignali D.A., Collison L.W., Workman C.J. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(7):523–32. <https://doi.org/10.1038/nri2343>.
 86. Qian J., Zhang N., Lin J. et al. Distinct pattern of Th17/Treg cells in pregnant women with a history of unexplained recurrent spontaneous abortion. *Biosci Trends.* 2018;12(2):157–67. <https://doi.org/10.5582/bst.2018.01012>.
 87. Ghaebi M., Abdolmohammadi-Vahid S., Ahmadi M. et al. T cell subsets in peripheral blood of women with recurrent implantation failure. *J Reprod Immunol.* 2019;131:21–9. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.11.002>.
 88. Huang Q., Wu H., Li M. et al. Prednisone improves pregnancy outcome in repeated implantation failure by enhance regulatory T cells bias. *J Reprod Immunol.* 2021;143:103245. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103245>.

References:

1. Korneeva I.E., Nazarenko T.A., Perminova S.G. et al. Medical and social factors of infertility in Russia. [Mediko-social'nye faktory besplodiya v Rossii]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2023;(3):65–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.279>.
2. Federal State Statistics Service. [Federal' naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki]. (In Russ.). Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/94975>. [Accessed: 13.04.2024].
3. Savina A.A., Feiginova S.I., Kuraeva V.M., Armashevskaya O.V. The challenge of incomparability of male and female infertility incidence among adult population in the Russian Federation. [Problema nesopostavimosti urovnej zabolevaemosti muzhskim i zhenskimi besplodiem vzroslogo naseleniya v Rossijskoj Federacii]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya.* 2020;(4):7. (In Russ.). <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-4-7>.
4. Tsakhilova S.G., Kuznetsov V.P., Khmel'nitskaya A.V. et al. The influence of the immune status of the mother on fetal development and the health of the newborn (a review). [Vliyeniye immunnogo statusa materi na razvitiye ploda i zdorov'ye novorozhdennogo (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii.* 2016;22(6):38–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro201622638-43>.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril.* 2020;113(2):305–22. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.10.014>.
6. Shabanova A.A., Shitova M.S. Habitual miscarriage of pregnancy – a modern view of the problem. [Privychnoe nevnashivanie beremennosti – sovremennyy vzglyad na problem]. *Stolypinskij vestnik.* 2022;(3):1192–203. (In Russ.).
7. Ma J., Gao W., Li D. Recurrent implantation failure: a comprehensive summary from etiology to treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1061766. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1061766>.
8. Mityurina E.V., Perminova S.G., Aryan T.S. Causes of repeated implantation failures in an in vitro fertilization program. [Prichiny povtornykh neudach implantatsii v programme ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016;(11):34–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.34-40>.
9. Tkachenko O.Yu., Lapin S.V., Shmonin A.A. et al. Ranging of antiphospholipid antibodies in the patients with thrombophilia and recurrent miscarriage. [Analiz spektra antifosfolipidnykh antitel u pacientov s trombozami i privychnym nevnashivaniem beremennosti]. *Meditsinskaya immunologiya.* 2018;20(5):753–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-5-753-762>.
10. Bagdasarova Yu.S., Zainulina M.S., Nikolaeva M.G. Complications and outcomes of pregnancy in patients with antiphospholipid antibodies during various treatment methods. [Oslozhneniya i iskhody beremennosti u pacientok s nositel'stvom antifosfolipidnykh antitel pri razlichnykh metodah lecheniya]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2023;17(2):176–87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.414>.
11. Krivonos M.I., Khizroeva J. Kh., Zainulina M.S. et al. The role of lymphocytic cells in infertility and reproductive failures in women with antiphospholipid antibodies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(5):871–7. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1732343>.
12. Del Porto F., Ferrero S., Cifani N. et al. Antiphospholipid antibodies and idiopathic infertility. *Lupus.* 2022;31(3):347–53. <https://doi.org/10.1177/09612033221076735>.
13. Motak-Pochrzeszt H., Malinowski A. Does autoimmunity play a role in the risk of implantation failures? *Neuro Endocrinol Lett.* 2018;38(8):575–8.
14. Hong Y.H., Kim S.J., Moon K.Y. et al. Impact of presence of antiphospholipid antibodies on in vitro fertilization outcome. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(3):359–66. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.3.359>.
15. Simopoulou M., Sfakianoudis K., Maziatis E. et al. The impact of autoantibodies on IVF treatment and outcome: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):892. <https://doi.org/10.3390/ijms20040892>.
16. Wu L., Fang X., Lu F. et al. Anticardiolipin and/or anti- β 2-glycoprotein-I antibodies are associated with adverse IVF outcomes. *Front Immunol.* 2022;13:986893. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.986893>.
17. Chen X., Mo M.-L., Huang C.-Y. et al. Association of serum autoantibodies with pregnancy outcome of patients undergoing first IVF/ICSI treatment: a prospective cohort study. *J Reprod Immunol.* 2017;122:14–20. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.08.002>.
18. Gao R., Zeng R., Qing P. et al. Antiphospholipid antibodies and pregnancy outcome of assisted reproductive treatment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2021;86(4):e13470. <https://doi.org/10.1111/aji.13470>.
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1103–11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.048>.
20. ESHRE Guideline Group on RPL; Atik R.B., Christiansen O.B., Elson J. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open.* 2018;2018(2):hoy004. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>.
21. Platonova N.M., Makolina N.P., Rybakova A.A., Troshina E.A. Autoimmune thyroiditis and pregnancy: changes in the modern diagnostic and therapeutic paradigms. [Autoimmunnyy tireoidit i beremennost': izmeneniya v sovremennykh lechebno-dagnosticheskikh paradigmat]. *Problemy reprodukcii.* 2020;26(1):29–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20202601129>.
22. Zhu Q., Xu Q.-H., Xie T. et al. Recent insights into the impact of immune dysfunction on reproduction in autoimmune thyroiditis. *Clin Immunol.* 2021;224:108663. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108663>.
23. Bastos D.C.D.S., Chiamolera M.I., Silva R.E. et al. Metabolomic analysis of follicular fluid from women with Hashimoto thyroiditis. *Sci Rep.* 2003;13(1):12497. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39514-7>.
24. Xie J., Gu A., He H. et al. Autoimmune thyroid disease disrupts immune homeostasis in the endometrium of unexplained infertility women – a single-cell RNA transcriptome study during the implantation window. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1185147. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1185147>.
25. Venables A., Wong W., Way M., Homer H.A. Thyroid autoimmunity and IVF/ICSI outcomes in euthyroid women: a systematic review and meta-

- analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):120. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00671-3>.
26. Toulis K.A., Goulis D.G., Venetis C.A. et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(4):643–52. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0850>.
27. Busnelli A., Paffoni A., Fedele L., Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):775–90. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw019>.
28. Zhang S., Yang M., Li T. et al. High level of thyroid peroxidase antibodies as a detrimental risk of pregnancy outcomes in euthyroid women undergoing ART: a meta-analysis. *Mol Reprod Dev.* 2023;90(4):218–26. <https://doi.org/10.1002/mrd.23677>.
29. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315–89. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>.
30. Clinical guidelines – Female infertility – 2021-2022-2023 (24.06.2021). [Klinicheskie rekomendacii – Zhenskoe besplodie – 2021-2022-2023 (24.06.2021)]. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 50 p. (In Russ.). Available at: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii.-Zhenskoe-besplodie.pdf>. [Accessed: 13.04.2024].
31. Wu S., Zhang L., Liu X. et al. Antinuclear antibodies in follicular fluid may be a risk factor in vitro fertilization and embryo transfer. *Am J Reprod Immunol.* 2022;88(1):e13560. <https://doi.org/10.1111/aji.13560>.
32. Chighizola C.B., Pregnolato F., Raschi E. et al. Antiphospholipid antibodies and infertility: a gene expression study in decidual stromal cells. *Isr Med Assoc J.* 2016;18(3–4):146–9.
33. Molazadeh M., Karimzadeh H., Azizi M.R. Prevalence and clinical significance of antinuclear antibodies in Iranian women with unexplained recurrent miscarriage. *Iran J Reprod Med.* 2014;12(3):221–6.
34. Ying Y., Zhong Y., Zhou C. et al. Antinuclear antibodies predicts a poor IVF-ET outcome: impaired egg and embryo development and reduced pregnancy rate. *Immunol Invest.* 2012;41(5):458–68. <https://doi.org/10.3109/08820139.2012.660266>.
35. Li Y., Wang Y., Lan Y. et al. Antinuclear antibodies in follicular fluid may reduce efficacy of in vitro fertilization and embryo transfer by invading endometrium and granular cells. *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(4):e13289. <https://doi.org/10.1111/aji.13289>.
36. Ticconi C., Inversetti A., Logruosso E. et al. Antinuclear antibodies positivity in women in reproductive age: from infertility to adverse obstetrical outcomes – a meta-analysis. *J Reprod Immunol.* 2023;155:103794. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103794>.
37. Zheleznikova G.F., Scripchenko N.V., Ivanova G.P. et al. Herpes viruses and multiple sclerosis. [Herpes-virusy i rasseyannyj skleroz]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016;116(9):133–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/inevro20161169133-143>.
38. Tian N.S., Goleva O.V., Babachenko I.V. Clinical and etiological aspects of human Betaherpesvirus infection 6: a review. [Kliniko-etologicheskie aspekty beta-gerpes-virusnoj infekcii cheloveka 6: obzor literatury]. *Zhurnal infektologii.* 2022;14(2):55–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-55-64>.
39. Marci R., Gentili V., Bortolotti D. 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>.
40. Bortolotti D., Gentili V., Rotola A. et al. HHV-6A infection of endometrial epithelial cells affects immune profile and trophoblast invasion. *Am J Reprod Immunol.* 2019;82(4):e13174. <https://doi.org/10.1111/aji.13174>.
41. Ando Y., Kakimoto K., Ekuni Y., Ichijo M. HHV-6 infection during pregnancy and spontaneous abortion. *Lancet.* 1992;340(8830):1289. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92990-w](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92990-w).
42. Drago F., Broccolo F., Zaccaria E. et al. Pregnancy outcome in patients with pityriasis rosea. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(5 Suppl 1):S78–83. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.05.030>.
43. Drago F., Broccolo F., Javor S. et al. Evidence of human herpesvirus-6 and -7 reactivation in miscarriage women with pityriasis rosea. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):198–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.02.023>.
44. Miura H., Kawamura Y., Ohye T. et al. Inherited chromosomally integrated human herpes virus 6 is a risk factor for spontaneous abortion. *J Infect Dis.* 2021;223(10):1717–23. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa606>.
45. Coulam C.B., Bilal M., Salazar Garcia M.D. et al. Prevalence of HHV-6 in endometrium from women with recurrent implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2018;80(1):e12862. <https://doi.org/10.1111/aji.12862>.
46. Klimczak A.M., Herlihy N.S., Scott C.S. et al. B-cell lymphoma 6 expression is not associated with live birth in a normal responder in vitro fertilization population. *Fertil Steril.* 2022;117(2):351–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.09.036>.
47. Louwen F., Kreis N.N., Ritter A. et al. BCL6, a key oncogene, in the placenta, pre-eclampsia and endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2022;28(6):890–909. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac027>.
48. Matsuzaki S., Pouly J.L., Canis M. Persistent activation of signal transducer and activator of transcription 3 via interleukin-6 trans-signaling is involved in fibrosis of endometriosis. *Hum Reprod.* 2022;37(7):1489–504. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac098>.
49. Lin S.C., Li Y.H., Wu M.H. et al. Suppression of COUP-TFII by proinflammatory cytokines contributes to the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):427–37. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3717>.
50. Nezhat C., Rambhatla A., Miranda-Silva C. et al. BCL-6 overexpression as a predictor for endometriosis in patients undergoing in vitro fertilization. *JSL.S.* 2020;24(4):e2020.00064. <https://doi.org/10.4293/JSL.S.2020>.
51. Almquist L.D., Likes C.E., Stone B. et al. Endometrial BCL6 testing for the prediction of in vitro fertilization outcomes: a cohort study. *Fertil Steril.* 2017;108(6):1063–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.09.017>.
52. Likes C.E., Cooper L.J., Efrid J. et al. Medical or surgical treatment before embryo transfer improves outcomes in women with abnormal endometrial BCL6 expression. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(3):483–90. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1388-x>.
53. Dambaeva S., Bilal M., Schneiderman S. et al. Decidualization score identifies an endometrial dysregulation in samples from women with recurrent pregnancy losses and unexplained infertility. *F S Rep.* 2020;2(1):95–103. <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2020.12>.
54. Vrhovac Madunić I., Karin-Kujundžić V., Madunić J. et al. Endometrial glucose transporters in health and disease. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:703671. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.703671>.
55. von Wolff M., Ursel S., Hahn U. et al. Glucose transporter proteins (GLUT) in human endometrium: expression, regulation, and function throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3885–92. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021890>.
56. Salker M.S., Christian M., Steel J.H. et al. Deregulation of the serum- and glucocorticoid-inducible kinase SGK1 in the endometrium causes reproductive failure. *Nat Med.* 2011;17(11):1509–13. <https://doi.org/10.1038/nm.2498>.
57. Ruan Y.C., Guo J.H., Liu X. et al. Activation of the epithelial Na⁺ channel triggers prostaglandin E(2) release and production required for embryo implantation. *Nat Med.* 2012;18(7):1112–7. <https://doi.org/10.1038/nm.2771>.
58. Kolesnikova N.V., Filippov E.F. Immunological aspects of infertility in chronic endometritis. [Immunologicheskie aspekty besplodiya pri hronicheskom endometrite]. *RMZh. Medicinskoe obozrenie.* 2024;8(3):155–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2024-8-3-6>.
59. Lédée N., Petitbarat M., Prat-Ellenber L. et al. The uterine immune profile: a method for individualizing the management of women who have failed to implant an embryo after IVF/ICSI. *J Reprod Immunol.* 2020;142:103207. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103207>.
60. Lédée N., Prat-Ellenber L., Chevrier L. et al. Uterine immune profiling for increasing live birth rate: a one-to-one matched cohort study. *J Reprod Immunol.* 2017;119:23–30. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.11.007>.
61. Tamura I., Doi-Tanaka Y., Takasaki A. et al. High incidence of decidualization failure in infertile women. *Reprod Med Biol.* 2024;23(1):e12580. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12580>.
62. Lédée N., Petitbarat M., Prat-Ellenber L. et al. Endometrial immune profiling: a method to design personalized care in assisted reproductive medicine. *Front Immunol.* 2020;4(11):1032. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01032>.
63. Mikhailova V.A., Belyakova K.L., Selkov S.A., Sokolov D.I. Peculiarities of NK cells differentiation: CD56dim and CD56bright NK cells at pregnancy and in non-pregnant state. [Osobennosti differencirovki NK-kletok: CD56dim i CD56bright NK-kletki vo vremya i vne beremennosti]. *Medicinskaya immunologiya.* 2017;19(1):19–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-1-19-26>.

64. Agnaeva A.O., Bepalova O.N., Sokolov D.I. et al. Role of natural killer cells in reproductive failure. [Rol' estestvennykh killerov (NK-kletok) v reproduktivnykh poteryakh]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2017;66(3):143–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD663143-156>.
65. Hao F., Zhou X., Jin L. Natural killer cells: functional differences in recurrent spontaneous abortion. *Biol Reprod*. 2020;102(3):524–31. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioz203>
66. Yang X., Yang Y., Yuan Y. et al. The roles of uterine natural killer (NK) cells and KIR/HLA-C combination in the development of preeclampsia: a systematic review. *Biomed Res Int*. 2020;2020:4808072. <https://doi.org/10.1155/2020/4808072>.
67. Shojaei Z., Jafarpour R., Mehdizadeh S. et al. Functional prominence of natural killer cells and natural killer T cells in pregnancy and infertility: a comprehensive review and update. *Pathol Res Pract*. 2022;238:154062. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154062>.
68. Azargoan A., Mirrasouli Y., Barough M.S. et al. The state of peripheral blood natural killer cells and cytotoxicity in women with recurrent pregnancy loss and unexplained infertility. *Int J Fertil Steril*. 2019;13(1):12–7. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2019.5503>.
69. Glover L.E., Crosby D., Thiruchelvam U. et al. Uterine natural killer cell progenitor populations predict successful implantation in women with endometriosis-associated infertility. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(3). <https://doi.org/10.1111/aji.12817>.
70. Lapiés L., Klein M., Belušáková V. et al. Uterine natural killer cells in the context of implantation: immunohistochemical analysis of endometrial samples from women with habitual abortion and recurrent implantation failure. *Physiol Res*. 2022;71(6):99. <https://doi.org/10.33549/physiolres.935012>.
71. Ali S.B., Jeelall Y., Pennell C.E. et al. The role of immunological testing and intervention in reproductive medicine: A fertile collaboration? *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(3). <https://doi.org/10.1111/aji.12784>.
72. Cavalcante M.B., da Silva P.H.A., Carvalho T.R. et al. Peripheral blood natural killer cell cytotoxicity in recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2023;158:103956. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103956>.
73. Sung N., Khan S.A., Yiu M.E. et al. Reproductive outcomes of women with recurrent pregnancy losses and repeated implantation failures are significantly improved with immunomodulatory treatment. *J Reprod Immunol*. 2021;148:103369. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103369>.
74. Saito S., Nakashima A., Shima T., Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):601–10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x>.
75. Akperbekova I.S., Ayupova F.M., Saidjalilova D.D. et al. The role and significance of the uterine natural killers in healthy pregnancy (literature review). [Rol' i znachenie matochnykh estestvennykh killerov v techenii zdorovoy beremennosti (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii*. 2020;26(6):15–25. (In Russ.).
76. Seshadri S., Sunkara S.K. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):429–38. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt056>.
77. Tang A.W., Alfirevic Z., Quenby S. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review. *Hum Reprod*. 2011;26(8):1971–80. <https://doi.org/10.1093/humrep/der164>.
78. Mariee N., Tuckerman E., Ali A. et al. The observer and cycle-to-cycle variability in the measurement of uterine natural killer cells by immunohistochemistry. *J Reprod Immunol*. 2012;95(1–2):93–100. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.05.001>.
79. Raghupathy R., Makhseed M.A., Azizieh F. et al. Maternal Th1- and Th2-type reactivity to placental antigens in normal human pregnancy and unexplained recurrent spontaneous abortions. *Cell Immunol*. 1999;196(2):122–30. <https://doi.org/10.1006/cimm.1999.1532>.
80. Kwak-Kim J.Y., Chung-Bang H.S., Ng S.C. et al. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF. *Hum Reprod*. 2003;18(4):767–73. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg156>.
81. Kuroda K., Horikawa T., Moriyama A. et al. Therapeutic efficacy of the optimization of thyroid function, thrombophilia, immunity and uterine milieu (OPTIMUM) treatment strategy on pregnancy outcomes after single euploid blastocyst transfer in advanced age women with recurrent reproductive failure. *Reprod Med Biol*. 2023;22(1):e12554. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12554>.
82. Winger E.E., Reed J.L., Ashoush S. et al. Degree of TNF-α/IL-10 cytokine elevation correlates with IVF success rates in women undergoing treatment with Adalimumab (Humira) and IVIG. *Am J Reprod Immunol*. 2011;65(6):610–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00946.x>.
83. Azizi R., Ahmadi M., Danaii S. et al. Cyclosporine A improves pregnancy outcomes in women with recurrent pregnancy loss and elevated Th1/Th2 ratio. *J Cell Physiol*. 2019;234(10):19039–47. <https://doi.org/10.1002/jcp.28543>.
84. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:485–517. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132710>.
85. Vignali D.A., Collison L.W., Workman C.J. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(7):523–32. <https://doi.org/10.1038/nri2343>.
86. Qian J., Zhang N., Lin J. et al. Distinct pattern of Th17/Treg cells in pregnant women with a history of unexplained recurrent spontaneous abortion. *Biosci Trends*. 2018;12(2):157–67. <https://doi.org/10.5582/bst.2018.01012>.
87. Ghaebi M., Abdolmohammadi-Vahid S., Ahmadi M. et al. T cell subsets in peripheral blood of women with recurrent implantation failure. *J Reprod Immunol*. 2019;131:21–9. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.11.002>.
88. Huang Q., Wu H., Li M. et al. Prednisone improves pregnancy outcome in repeated implantation failure by enhance regulatory T cells bias. *J Reprod Immunol*. 2021;143:103245. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103245>.

Сведения об авторах / About the authors:

Конкина Анастасия Владимировна / Anastasia V. Konkina. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3357-5095>.
Бликий Лилит Ашотовна / Lilit A. Blikiyan. E-mail: lilit.blikiyan@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6529-2444>.
Алейникова Дарья Эдуардовна / Daria E. Aleynikova, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8656-2139>.
Абубакаров Изнаур Русланович / Izzanur R. Abubakarov. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8759-5196>.
Джуманьязова Аида Султан-Муратовна / Aida S.-M. Dzhumanyazova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8759-5196>.
Абрамян Александра Вячеславовна / Alexandra V. Abramian. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2804-1932>.
Гафурова Лиана Гамидовна / Liana G. Gafurova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2983-5523>.
Лобко Дарья Артемовна / Daria A. Lobko. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7748-435X>.
Позоян Анна Айрапетовна / Anna A. Pozoyan. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0824-0433>.
Тхагапсова Камила Муратовна / Kamila M. Thagapsova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6119-0004>.
Голубева Майя Сергеевна / Maya S. Golubeva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1982-7603>.
Шванова Евгения Евгеньевна / Evgeniya E. Shvanova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8544-7863>.
Рыжов Евгений Олегович / Evgeniy O. Ryzhov. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4293-7507>.