

Связь овариального резерва с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы в репродуктивном периоде

О.Р. Григорян¹, Н.С. Красновская², Р.К. Михеев³, И.С. Яровая¹, Е.Н. Андреева^{1,3}, И.И. Дедов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская поликлиника №9» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Сравнить овариальный резерв у здоровых женщин репродуктивного возраста – носительниц антитиреоидных антител (АТА) – и у здоровых женщин репродуктивного возраста, негативных по АТА.

Материалы и методы. Обследовано 70 здоровых женщин молодого репродуктивного возраста (от 18 до 38 лет) в состоянии эутиреоза. Участницы разделены на равные группы ($n=35$) в зависимости от статуса по наличию АТА (к тиреопероксидазе, тиреоглобулину). На 2–4-й день менструального цикла определяли следующие маркеры овариального резерва: сывороточные уровни антимюллерова гормона (АМГ), фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, эстрадиола, тестостерона, а также ультразвуковые параметры – количество антральных фолликулов и объем яичников. Кроме того, для выяснения предрасположенности к преждевременной недостаточности яичников проводили анализ на количество CGG-повторов в гене *FMR1*.

Результаты и обсуждение. Статистически достоверно различались такие параметры, как уровень эстрадиола и тестостерона, при этом различия не были клинически значимыми. Все оцениваемые параметры оказались в пределах нормы, основные показатели овариального резерва (уровень АМГ, количество антральных фолликулов) оставались в нормальном диапазоне. Увеличения количества повторов CGG в гене *FMR1* не выявлено ни у одной из участниц исследования.

Заключение. У здоровых женщины молодого репродуктивного возраста статус по АТА не оказывает непосредственного влияния на овариальный резерв.

Ключевые слова: антимюллеров гормон, антитиреоидные антитела, бесплодие, овариальный резерв, функция щитовидной железы, аутоиммунные заболевания щитовидной железы.

Для цитирования: Григорян О.Р., Красновская Н.С., Михеев Р.К. и др. Связь овариального резерва с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы в репродуктивном периоде. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (10): 14–18. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000095

Relationship of the ovarian reserve with autoimmune thyroid diseases in the reproductive period

O.R. Grigoryan¹, N.S. Krasnovskaya², R.K. Mikheev³, I.S. Yarovaia¹, E.N. Andreeva^{1,3}, I.I. Dedov¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²City clinic №9, Moscow, Russia;

³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Aim. To compare ovarian reserve in healthy women of reproductive age – carriers of antithyroid antibodies (ATA) and in healthy women of reproductive age negative for ATA.

Materials and methods. 70 healthy women of young reproductive age in the state of euthyroidism (from 18 to 38 years old) were examined. Participants were divided into equal groups ($n=35$) depending on the status of the presence of antithyroid antibodies (AT-TPO, AT-TG). On the 2nd–4th days of the menstrual cycle, the following markers of the ovarian reserve were determined: serum levels of anti-Mullerian hormone (AMG), inhibin B, FSH, LH, estradiol, testosterone and progesterone, as well as ultrasound parameters – the number of antral follicles and the volume of the ovaries. In addition, to determine the predisposition to premature ovarian failure, an analysis was performed to the number of CGG repeats in the *FMR1* gene.

Results and discussion. Statistically significantly differs such parameters as the level of estradiol and testosterone, while the differences were not clinically significant. All the parameters evaluated were within the normal range, the main predictors of the ovarian reserve (levels of AMG and inhibin B, the number of antral follicles) remained in the normal range. An increase in the number of repeats of CGG in the *FMR1* gene was not detected in any of the participants in the study.

Conclusion. In healthy young reproductive age women, the status of ATA does not have a direct effect on the ovarian reserve.

Keywords: anti-Mullerian hormone, anti-thyroid antibodies, infertility, ovarian reserve, thyroid function, thyroid autoimmunity.

For citation: Grigoryan O.R., Krasnovskaya N.S., Mikheev R.K., et al. Relationship of the ovarian reserve with autoimmune thyroid diseases in the reproductive period. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (10): 14–18. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000095

АМГ – антимюллеров гормон
АОА – антиовариальные антитела
АТ – антитела
АТ к ТГ – антитела к тиреоглобулину
АТ к ТПО – антитела к тиреопероксидазе
АТА – антитиреоидные антитела
ИМТ – индекс массы тела

ЛГ – лютеинизирующий гормон
СПКЯ – синдром поликистозных яичников
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы – самая частая эндокринная патология у женщин репродуктивного возраста, при этом женщины болеют гораздо чаще мужчин.

К примеру, тиреотоксикоз как проявление болезни Грейвса или тиреоидита Хашимото в западных странах у женщин встречается с частотой 80 случаев на 100 тыс. населения

в год, в то время как у мужчин – 8 на 100 тыс., а частота гипотиреоза у мужчин составляет 2,2 случая на 100 тыс. в год, в то время как у женщин – 498,4 на 100 тыс. в год [1]. В то же время следует учитывать, что в большинстве случаев продукция аутоиммунных антител годами протекает бессимптомно при сохранной функции щитовидной железы, в связи с чем диагностика может существенно запаздывать.

В ряде исследований показана вероятная взаимосвязь между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и нарушениями репродуктивной функции у женщин, однако результаты их противоречивы, а патогенетические механизмы не ясны [2, 3].

Под овариальным резервом понимают функциональный резерв яичника, который определяет способность последнего к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой и адекватному ответу на овариальную стимуляцию. Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от физиологических и патологических факторов. Подавляющее большинство показателей овариального резерва характеризуют гормонозависимую стадию роста фолликулов. К ним относятся определение базальных уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), ингибина В, эстрадиола, лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также ультразвуковое определение числа антральных фолликулов и объема яичников [4].

Антимюллеров гормон (АМГ) представляет собой димерный гликопротеин, который продуцируется исключительно гранулезными клетками преантральных (первичных и вторичных) и малых антральных фолликулов [5]. Количество малых антральных фолликулов напрямую связано с количеством примордиальных фолликулов. Уменьшение количества антральных фолликулов (например, с возрастом) сопровождается пропорциональным снижением сывороточного уровня АМГ. В связи с этим на современном этапе уровень АМГ признан наиболее надежным количественным маркером овариального резерва [6].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка овариального резерва у здоровых носительниц антитиреоидных антител (АТА) репродуктивного возраста и здоровых женщин репродуктивного возраста, негативных по АТА.

Материалы и методы

Для минимизации влияния дополнительных факторов, изменяющих овариальный резерв, в исследование включены здоровые женщины европеоидной расы репродуктивного возраста (от 18 до 38 лет включительно). Понятие «здоровые» в рамках данного исследования определялось критериями исключения: операции на органах малого таза в анамнезе, химиотерапия или лучевая терапия в анамнезе, опухоли

яичников, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), эндометриоз, диагностированное бесплодие, нарушения менструального цикла, беременность, прием гормональных препаратов, курение сигарет на момент включения или в анамнезе, злоупотребление алкоголем, наркомании и токсикомании, отклонения уровня ТТГ от референсных значений (гипо- либо гипертиреоз), ожирение. Все участницы ознакомились с информацией об исследовании, получили ответы на интересующие вопросы и подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Всех участниц обследовали по единому протоколу: исследование методом усиленной люминесценции сывороточных уровней АМГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиола, тестостерона между 2-м и 4-м днями менструального цикла, тиреотропного гормона (ТТГ), антитела (АТ) к тиреопероксидазе (ТПО), АТ к тиреоглобулину (ТГ). В этот же временной промежуток для оценки объема яичников и числа антральных фолликулов проводилось трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) на ультразвуковом аппарате Hewlett Packard Image Point (Hewlett Packard, США) с использованием вагинального датчика с частотой 3,5 МГц по общепринятой методике. Референсные значения определялись на основании данных локальной лаборатории, а также с учетом рекомендаций Американской коллегии акушеров-гинекологов по определению овариального резерва (2015) [7] и Роттердамских критериев СПКЯ (для определения нормального объема яичника) [8]. Кроме того, для определения предрасположенности к развитию преждевременной недостаточности яичников в лаборатории определяли количество повторов CGG в гене *FMR1* (лаборатория ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России). Для целей исследования определяли частоту полной мутации (более 200 повторов), премутации (55–200 повторов) и «серой зоны» (45–54 повтора).

В зависимости от наличия АТА сформированы две группы пациенток ($n=35$ в каждой группе): основная группа (с наличием одного и/или обоих типов АТА – АТ к ТПО, АТ к ТГ; средний возраст $31,4 \pm 5,2$ года) и группа контроля (негативные по АТА, средний возраст $28,1 \pm 4,8$ года).

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения признаков оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка. При описании нормально распределенных переменных указывалось среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Сравнение количественных показателей в разных группах осуществлялось при помощи критерия Манна–Уитни (для двух групп). Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. По коэффициенту Спирмена оценивали силу связи между переменными (r). При значениях коэффициента $r < 0,3$ связь считалась слабой и незначительной; при значениях $r = 0,3–0,7$ – средней или умеренной; при значениях $r > 0,7$ – значительной и сильной.

Результаты

Результаты обследования женщин основной (позитивные по АТА) и контрольной (негативные по АТА) групп представлены в **таблице**.

Контактная информация:

Григорян Ольга Рафаэлевна – д.м.н., проф., гл.н.с. отд-ния эндокринной гинекологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»; ORCID: 0000-0003-4979-7420; eLibrary SPIN: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Сведения об авторах:

Красновская Наталья Сергеевна – врач-эндокринолог ГБУЗ «ГП №9» ДЗМ г. Москвы; ORCID: 0000-0002-2683-9387

Михеев Роберт Константинович – студент ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»; ORCID: 0000-0001-5826-3186

Яровая Ирина Сергеевна – к.м.н., врач акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»; ORCID: 0000-0003-3222-5936

Андреева Елена Николаевна – д.м.н., директор Института репродуктивной медицины; зав. отд-нием эндокринной гинекологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»; проф. каф. репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»; ORCID: 0000-0001-8425-0020; eLibrary SPIN: 1239-2937

Дедов Иван Иванович – д.м.н., проф., академик РАН, президент ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»; ORCID: 0000-0002-8175-7886

Результаты обследования женщин основной и контрольной групп

Характеристика	Основная группа (n=35)	Группа контроля (n=35)	Референсные значения
Возраст, годы	31,4±5,2	28,1±4,8	Не применимо
ИМТ, кг/м ²	22,6±2,1	21,8±1,9	<25
Окружность талии, см	73±5,4	69,2±3,8	≤80
АМГ, нг/мл	4,1±1,1	4,6±1,3	1–12,6
ФСГ, мМЕд/мл	4,2±2,1	5,3±1,8	1,37–9,9
ЛГ, мМЕд/мл	9,8±2,6	13,2±4,7	1,68–15
Эстрадиол, пмоль/л	486±271	371±180*	68–1269
Тестостерон, нмоль/л	0,86±0,31	1,4±0,5*	0,52–1,72
Объем яичников, см ³	6,4±1,7	5,9±2,2	≤10
Число антральных фолликулов	14,3±3,6	13±2,5	Минимум 3–10
Количество CGG-повторов в гене <i>FMRI</i>	26±13	22±11	<45
Количество беременностей	2,4±1,2	1,8±0,6	Не применимо
Количество живорождений	2,2±0,8	1,6±0,4	Не применимо

Примечание. ИМТ – индекс массы тела. * – $p < 0,05$.

Благодаря жестким критериям включения/исключения пациентки обеих групп сопоставимы по возрасту и главным факторам, влияющим на овариальный резерв. В группе пациенток, позитивных по АТА, ни один из надежных индикаторов овариального резерва (АМГ, количество антральных фолликулов) не отличался от уровня пациенток с отрицательным статусом по АТА. В основной группе оказался достоверно выше уровень эстрадиола и достоверно ниже уровень тестостерона. В то же время указанные различия представляются клинически незначимыми ввиду широкого интервала нормальных значений для первого параметра и сохранения обоих показателей в нормальных пределах у пациенток обеих групп.

Не выявлено различий и в количестве CGG-повторов в гене *FMRI*: ни у одной из 70 обследованных пациенток этот показатель не превышал допустимые для констатации отсутствия синдрома ломкой X-хромосомы 45 повторов.

Обсуждение

Субклинический гипотиреоз может приводить к нерегулярности менструаций, к синдрому «хронической ановуляции», обнаруживается также ассоциация гипотиреоза с бесплодием, что свидетельствует о влиянии тиреоидного статуса на рост и созревание фолликулов [9]. Это наблюдение вылилось в рекомендацию назначать тироксин желающим забеременеть женщинам при уровне ТТГ $\geq 2,5$ мкМЕ/мл [10]. Однако результаты клинических исследований противоречивы. Так, исследование А. Reh и соавт. показало отсутствие различий в частоте наступления беременности и родов в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) при выборе порогового значения ТТГ 2,5 или 4,5 мкМЕ/мл [11], в другом исследовании уровень ТТГ $< 2,5$ мкМЕ/мл и уровень АМГ $> 1,4$ нг/мл оказались независимыми предикторами достижения успешной беременности с родами при необъяснимом бесплодии [12]. Замечена взаимосвязь между наличием аутоиммунной патологии щитовидной железы и снижением фертильности даже при нормальном уровне ТТГ [13–15], однако результаты также противоречивы.

Целью нашего исследования явилось установление влияния на овариальный резерв наличия АТА как предиктора доклинической стадии гипотиреоза. Мы целенаправленно включили в исследование здоровых женщин с нормальной функцией щитовидной железы и с отсутствием известных факторов, снижающих фертильность, чтобы оценить вклад

именно целевой аутоиммунной патологии. Группы сопоставимы по возрасту, количеству беременностей и живорождений в анамнезе. В нашем исследовании наличие АТА само по себе не оказывало никакого влияния на овариальный резерв, определяемый с помощью современных биомаркеров. В обеих группах оказались сопоставимы уровни АМГ, количество антральных фолликулов. Не отмечалось достоверных различий гормонального профиля, за исключением клинически незначимых различий в уровнях эстрадиола и тестостерона (в обеих группах оба параметра в пределах референсных значений).

А. Weghofer и соавт. [16] провели исследование с целью выяснения истинного фактора, влияющего на овариальный резерв: сниженная функция щитовидной железы или ее аутоиммунная патология. В исследование включили 225 больных бесплодием женщин, средний возраст 38,4±5,0 года. За нормальный уровень ТТГ приняли интервал от 0,4 до 4,5 мкМЕ/мл и оценивали уровень АМГ в зависимости от уровня ТТГ < 3 или ≥ 3 мкМЕ/мл. Также определяли уровень АТА: АТ к ТПО, АТ к ТГ и АТ к тиреоидным рецепторам. Средний уровень АМГ составил 1,3±2,0 нг/мл, средний уровень ТТГ 1,8±0,9 мкЕД/мл. АТА выявлены у 11,1% больных. У женщин с уровнем ТТГ < 3 мкМЕ/мл уровень АМГ оказался достоверно выше, чем у больных с ТТГ ≥ 3 мкМЕ/мл ($p=0,03$). Это различие сохранялось после поправки на статус по АТА и возраст. По мнению авторов, их наблюдение подтверждает тот факт, что овариальный резерв зависит именно от функции щитовидной железы, а не от носительства АТА. В связи с этим они полагают, что с целью увеличения овариального резерва может быть целесообразно назначение тироксина больным с уровнем ТТГ ≥ 3 мкМЕ/мл. Эти данные согласуются с нашими результатами: у здоровых женщин позитивный по АТА статус не влияет на овариальный резерв.

К аналогичному выводу пришли и многие другие авторы. Так, А. Tuten и соавт. [17] также изучили влияние статуса по АТА на овариальный резерв. В исследование включены 22 женщины репродуктивного возраста с аутоиммунным тиреоидитом Хашимото в стадии гипотиреоза, получавшие терапию тироксином; группу контроля составили 49 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту. Авторы показали, что овариальный резерв у больных аутоиммунным тиреоидитом не только не был снижен, но и превышал таковой у здоровых добровольцев (достоверно более высокий уровень АМГ), при этом количество ант-

ральных фолликулов у женщин двух групп было сопоставимо. Тем не менее авторы указывают, что АТА ассоциированы с развитием СПКЯ, с наличием которого в латентной стадии и может быть связано повышение уровня АМГ.

О. Pirgon и соавт. [18] изучили овариальную функцию и овариальный резерв у девушек с впервые выявленным хроническим аутоиммунным тиреоидитом (тиреоидитом Хашимото) в состоянии эутиреоза. В исследование случай-контроль вошло 30 девушек (средний возраст $15,1 \pm 1,4$ года) с высоким титром АТА и диффузной неоднородностью щитовидной железы по данным УЗИ и 30 здоровых сопоставимых по возрасту девушек. Оценивали такие параметры, как уровень антиовариальных антител (АОА), отношение уровней ЛГ/ФСГ, уровни эстрадиола, АМГ, ингибина-В, общего тестостерона, количество антральных фолликулов, объем яичников и длина матки. Различий между группами по таким параметрам, как отношение ЛГ/ФСГ, уровень эстрадиола и ингибина В, не обнаружено. В то же время уровни АОА, АМГ и тестостерона оказались достоверно выше в группе больных аутоиммунным тиреоидитом ($p=0,02$, $p=0,07$ и $p=0,03$, соответственно). У девушек с аутоиммунным тиреоидитом уровень АОА положительно коррелировал с отношением ЛГ/ФСГ ($p=0,03$), уровнями АМГ ($p=0,01$) и ингибина В ($p<0,001$). Авторы пришли к выводу, что, по результатам всех проведенных тестов, у девушек с хроническим аутоиммунным тиреоидитом сохраняется нормальный овариальный резерв. При этом повышение титра АОА, ассоциированное с повышением АТА, требует осторожности в отношении возможности развития преждевременной недостаточности яичников у этих девушек. Мы не оценивали уровень АОА, однако изучили имеющуюся связь между наличием АТА и генетической предрасположенности к преждевременной недостаточности яичников. Ни у одной из 70 включенных в исследование пациенток вне зависимости от тиреоидного статуса количество повторов CGG в гене *FMR1* не выходило за нормальные пределы. Эти данные согласуются с результатами популяционных исследований, в которых показано, что пороговое количество CGG на уровне премутации отмечалось всего у 0,4% женщин репродуктивного возраста [19].

Крупное поперечное ретроспективное исследование N.P. Polyzos и соавт. [20] также посвящено изучению вопроса, приводят ли аутоиммунные заболевания щитовидной железы к снижению овариального резерва. Информация из карт 4894 женщин взята из архива центра репродуктивной медицины университетской больницы Брюсселя. Уровни ТТГ и свободного тироксина не различались между группами с разным овариальным резервом. Частота выявления АТ к ТПО среди женщин с низким, нормальным и высоким уровнями АМГ также не различалась (12,1; 10,3 и 9,8%, соответственно; $p=0,423$).

Ф. Magri и соавт. [21] провели крупное исследование с целью изучить зависимость между статусом по АТА и овариальным резервом. В исследование вошли 288 женщин моложе 40 лет с пониженной фертильностью в состоянии эутиреоза. Позитивными по АТА были 55 из них. Авторы пришли к заключению, что при низком уровне АМГ (т. е. при низком овариальном резерве) закономерно отмечается плохой ответ на контролируруемую гиперстимуляцию яичников независимо от наличия АТА, в то время как при высоком уровне АМГ, свидетельствующем о хорошем овариальном резерве, АТА ухудшают исходы контролируемой гиперстимуляции яичников.

Г. Grassi и соавт. [22] изучили уровень ТТГ, свободного тироксина, а также уровни антител к микросомам и антител к тиреоглобулину у 149 женщин с бесплодием. В случае от-

клонения каких-либо из изученных лабораторных параметров от нормы дополнительно проводили УЗИ щитовидной железы и определяли неспецифические аутоиммунные антитела. Несмотря на то что авторы обнаружили более высокую частоту выявления АТА у больных с бесплодием, само по себе наличие такого лабораторного феномена не влияло на вероятность наступления беременности.

Основная масса исследований, в которых показано снижение овариального резерва при наличии АТА, проведены с участием больных бесплодием женщин, которым проводились вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Таким образом, целью подобных исследований являлось установление прогностической роли АТА в отношении успеха контролируемой гиперстимуляции яичников [23–26]. По нашим данным, у здоровых женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом уровень АТА не влияет на овариальный резерв, у всех включенных в исследование пациенток уровень АМГ находился в физиологическом диапазоне, так же как другие показатели овариального резерва.

Очевидно, что даже выявление корреляции между носительством АТА и снижением параметров, характеризующих овариальный резерв, не доказывает причинно-следственных связей. Авторы, утверждающие существование такой связи, предлагают различные гипотезы патогенеза недостаточности яичников и патологии беременности при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. Одно из объяснений – субклинический гипотиреоз, или неспособность щитовидной железы адекватно ответить на запрос, возникающий при гиперстимуляции яичников или во время беременности [27, 28]. Интересная гипотеза выдвинута Р. Monteleone и соавт. [29]. В этом исследовании у больных, позитивных по АТА, они определялись и в фолликулярной жидкости, причем уровень их составлял приблизительно половину от уровня в плазме крови. При этом наличие АТА ассоциировалось со снижением частоты успешного оплодотворения, получения эмбрионов класса А и наступления беременности, а также с увеличением частоты невынашивания беременности на ранних сроках. По мнению авторов, АТА могут вызывать антителозависимую цитотоксичность в растущем фолликуле, повреждать созревающую яйцеклетку, снижая ее потенцию к дальнейшему развитию и последующей имплантации эмбриона. В исследовании опять же участвовали больные с первичным бесплодием, а не здоровые женщины.

Заключение

Овариальный резерв у здоровых женщин репродуктивного возраста в состоянии эутиреоза не зависит от статуса по носительству АТА.

Данные генетического тестирования позволяют исключить взаимосвязь между статусом по АТА и предрасположенностью к преждевременной недостаточности яичников.

У здоровых женщин репродуктивного возраста наличие АТА нельзя рассматривать как прогностический маркер в отношении овариального резерва, обследование на АТА с этой целью не оправданно.

Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация» (грант РНФ № 17-75-30035).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Merrill SJ, Mu Y. Thyroid autoimmunity as a window to autoimmunity: An explanation for sex differences in the prevalence of thyroid autoimmunity. *J Theor Biol.* 2015;375:95-100. doi: 10.1016/j.jtbi.2014.12.015
- Poppe K, Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;18(2):153-65. doi: 10.1016/j.beem.2004.03.004
- Mintziori G, Anagnostis P, Toulis KA, Goulis DG. Thyroid diseases and female reproduction. *Minerva Med.* 2012 Feb;103(1):47-62.
- Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чинчаладзе А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2009;LVIII(2):65-71 [Boyarsky KYu, Gaidukov SN, Chinchaladze AS. Factors which can predict ovarian reserve. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznei = Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2009;LVIII(2):65-71 (In Russ.)].
- Vigier B, Tran D, Legeai L, Bézard J, Josso N. Origin of anti-Müllerian hormone in bovine freemartin fetuses. *J Reprod Fertil.* 1984 Mar;70(2):473-9.
- Jamil Z, Fatima SS, Ahmed K, Malik R. Anti-Mullerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers. *Dis Markers.* 2016;2016:5246217. doi: 10.1155/2016/5246217
- Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. Committee on Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol.* 2015 Jan;125(1):268-73. doi: 10.1097/01.AOG.0000459864.68372.ec
- Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;91(3):786-9. doi: 10.1210/jc.2005-2501
- Poppe K, Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;18(2):153-65. doi: 10.1016/j.beem.2004.03.004
- Mintziori G, Anagnostis P, Toulis KA, Goulis DG. Thyroid diseases and female reproduction. *Minerva Med.* 2012 Feb;103(1):47-62.
- Reh A, Grifo J, Danoff A. What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010 Dec;94(7):2920-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.041
- Murto T, Bjuresten K, Landgren BM, Stavreus-Evers A. Predictive value of hormonal parameters for live birth in women with unexplained infertility and male infertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013 Jul 11;11:61. doi: 10.1186/1477-7827-11-61
- Krassas G, Perros P, Kaprara A. Thyroid autoimmunity, infertility and miscarriage. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2008;3(2):127-36. doi: 10.1586/17446651.3.2.127
- Geva E, Lessing JB, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I, Amit A. The presence of antithyroid antibodies in euthyroid patients with unexplained infertility and tubal obstruction. *Am J Reprod Immunol.* 1997 Feb;37(2):184-6. doi: 10.1111/j.1600-0897.1997.tb00210.x
- Janssen O, Mehlmauer N, Hahn S, Offner A, Gartner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(3):363-9. doi: 10.1530/eje.0.1500363
- Weghofer A, Barad DH, Darmon S, Kushnir VA, Gleicher N. What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity? *Reprod Biol Endocrinol.* 2016 May 10;14(1):26. doi: 10.1186/s12958-016-0162-0
- Tuten A, Hatipoglu E, Oncul M, Imamoglu M, Serdar A, Nevin Yilmaz A, et al. Evaluation of ovarian reserve in Hashimoto's thyroiditis. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(10):708-11. doi: 10.3109/09513590.2014.926324
- Pirgon O, Sivrice C, Demirtas H, Dundar B. Assessment of ovarian reserve in euthyroid adolescents with Hashimoto thyroiditis. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(4):306-10. doi: 10.3109/09513590.2015.1116510
- Murray A, Schoemaker MJ, Bennett CE, Ennis S. Population-based estimates of the prevalence of FMR1 expansion mutations in women with early menopause and primary ovarian insufficiency. *Genet Med.* 2014 Jan;16(1):19-24. doi: 10.1038/gim.2013.64. Epub 2013 May 23.
- Polyzos NP, Sakkas E, Vaiarelli A, Poppe K, Camus M, Tournaye H. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a cross-sectional study of 5000 women based on age-specific AMH values. *Hum Reprod.* 2015 Jul;30(7):1690-6. doi: 10.1093/humrep/dev089
- Magri F, Schena L, Capelli V, Gaiti M, Zerbini F, Brambilla E, et al. Anti-Mullerian hormone as a predictor of ovarian reserve in ART protocols: the hidden role of thyroid autoimmunity. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015 Sep 21;13(1):106. doi: 10.1186/s12958-015-0103-3
- Grassi G, Balsamo A, Ansaldi C, Balbo A, Massobrio M, Benedetto C. Thyroid autoimmunity and infertility. *Gynecol Endocrinol.* 2001 Oct;15(5):389-96. doi: 10.1080/713602919
- Geva E, Lessing JB, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I, Amit A. The presence of antithyroid antibodies in euthyroid patients with unexplained infertility and tubal obstruction. *Am J Reprod Immunol.* 1997 Feb;37(2):184-6. doi: 10.1111/j.1600-0897.1997.tb00210.x
- Kutteh W, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT Jr. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril.* 1999;71(5):843-8. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00091-6
- Poppe K, Glinoe D, van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid.* 2002 Nov;12(11):997-1001. doi: 10.1089/105072502320908330
- Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol.* 2007 May;23(5):279-83. doi: 10.1080/09513590701259542
- Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Schiettecatte J, Devroey P, van Steirteghem A, et al. Impact of Ovarian Hyperstimulation on Thyroid Function in Women with and without Thyroid Autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3808-12. doi: 10.1210/jc.2004-0105
- Lazzarin N, Moretti C, De Felice G, Vaquero E, Manfellotto D. Further evidence on the role of thyroid autoimmunity in women with recurrent miscarriage. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:717185. doi: 10.1155/2012/717185
- Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol.* 2011 Aug;66(2):108-14. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x

Поступила 23.09.2018