



# Патогенетические особенности влияния иммунологических нарушений на результаты лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин репродуктивного возраста с носительством антител к тиреопероксидазе

© А.С. Дружинина\*, И.И. Витязева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) является наиболее распространенным нарушением функции щитовидной железы (ЩЖ) у женщин репродуктивного возраста. Повышение титра антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) занимает одно из лидирующих мест среди носительства агентов аутоиммунитета у пациенток с идиопатическим бесплодием. Стимуляция суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) приводит к гиперстимуляции ЩЖ, что выражается в относительной гипотироксинемии и повышении содержания тиреотропного гормона (ТТГ) в крови вследствие снижения резервных возможностей ЩЖ, вовлеченной в аутоиммунный процесс. В настоящее время существует большое количество исследований, посвященных изучению влияния аутоиммунных заболеваний щитовидной железы на исходы лечения бесплодия в программах ВРТ, однако их результаты противоречивы. Одним из предположений является преимущественное влияние АТ-ТПО на процесс имплантации эмбриона в полости матки, в основе которого лежит дисбаланс продукции цитокинов комплексом Т-хелперов 1, 2 и 17-го типов, маловероятно поддающийся коррекции классической заместительной гормональной терапией левотироксином натрия. Иммунологические механизмы данных нарушений недостаточно хорошо изучены.

**Ключевые слова:** носительство АТ-ТПО, ЭКО и ПЭ, беременность, цитокины, имплантация.

## Pathogenetic features of immunological disorders in women with thyroid peroxidase antibodies presence and their effect on infertility treatment by *in vitro* fertilization (IVF)

© Aleksandra S. Druzhinina\*, Irina I. Vitiazeva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Autoimmune thyroiditis (AIT) is the most common thyroid disease among women of fertile age. An increase of thyroperoxidase antibodies (TPO-Ab) occupies one of the leading positions among other autoantibodies in patients with idiopathic infertility. Stimulation of superovulation in assisted reproductive technology (ART) programs leads to thyroid overstimulation, relative hypothyroxinemia and an increase of thyroid stimulating hormone (TSH) level in women with positive TPO-Ab carrier state, leading to a decrease in the reserve capacity of the thyroid affected by the autoimmune process. There is a large number of studies concerning the effect of autoimmune thyroid diseases on the infertility treatment outcomes in ART programs, but the results are contradictory. One of the hypotheses is that TPO-Ab affect the embryo implantation process in the uterus, based on an imbalance of cytokine production by T-helper type 1, 2, and 17, which are not easy to correct by classical hormone replacement therapy with levothyroxine. Nowadays, the immunological mechanisms of these disorders are not well investigated.

**Keywords:** positive TPO-Ab carrier state, *in vitro* fertilization and embryos transfer, pregnancy, cytokines, implantation.

### Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (критерии диагностики)

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации за 2017 г., распространенность заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) составляет 346,4 новых случая на 100 000 населения, женщины подвержены их возникновению в 5–8 раз чаще, чем мужчины [1]. Хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) является наиболее распространенной причиной развития гипотиреоза, который может приводить к развитию нарушений созревания фолликула и недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла, бесплодию, невынашиванию беременности, па-

тологии развития плода и новорожденного [2]. При ХАИТ преобладающими иммунологическими механизмами повреждения клеток щитовидной железы и их апоптоза являются Т-клеточно-опосредованное и цитокин-опосредованное воздействия. ХАИТ характеризуется сложной последовательностью клеточного и гуморального иммунного ответа на антигены ЩЖ, которые возникают у генетически предрасположенных людей (повышенная экспрессия гаплотипа HLA-DR3) предположительно в ответ на воздействие триггера окружающей среды. По данным клинических рекомендаций Американской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению заболева-

ния щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде, пороговым значением для диагностики субклинического гипотиреоза у беременных является концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) более 2,5 мЕд/л при нормальной концентрации свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>). Если гипотиреоз впервые диагностирован во время беременности, необходимо назначение заместительной гормональной терапии левотироксином натрия с достижением целевых показателей концентрации ТТГ: <2,5 мЕд/л в I, 0,2–2,0 мЕд/л во II и 0,3–3,0 мЕд/л в III триместре. Пациенткам с наличием гипотиреоза в анамнезе уже на этапе планирования беременности необходима титрация дозы левотироксина под контролем содержания ТТГ в крови. Женщины с носительством антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) на ранних сроках беременности имеют повышенный риск развития гипотиреоза, и им следует мониторировать содержание ТТГ в крови [3, 4].

#### **Влияние гормонов щитовидной железы на репродуктивную систему женщины до и во время беременности**

Недостаток гормонов ЩЖ сказывается на дебюте пубертата и становлении репродуктивной функции девочки. В условиях гипотиреоза в репродуктивном периоде у женщин снижается продукция прогестерона за счет неполноценного функционирования желтого тела. Относительная гиперэстрогемия приводит к избыточной пролиферации (гиперплазии) эндометрия, следствием которой являются обильные, нередко нерегулярные менструации. Частично данные изменения связаны с относительным снижением овуляторного пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) [4, 5].

Рецепторы к ТТГ и трийодтирону (Т<sub>3</sub>) обнаружены в ооцитах и клетках гранулезы. Тиреоидные гормоны модулируют воздействие фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ЛГ на стероидогенез, что ведет к стимуляции морфологической дифференцировки клеток гранулезы фолликула, секреции прогестерона и эстрадиола желтым телом, а также влияет на способность ооцитов к оплодотворению, правильному делению и развитию качественной бластоцисты.

Гормоны ЩЖ принимают участие в продукции глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) в печени, при недостаточности которого повышается концентрация свободных фракций эстрогенов и андрогенов, что приводит к нарушению механизма обратной связи с гипоталамо-гипофизарной системой и, как следствие, к нарушению менструальной и репродуктивной функции. По данным С.Г. Перминовой (2013), длительно некомпенсированный гипотиреоз, как правило, приводит к бесплодию вследствие овуляторной дисфункции, в то время как при субклиническом гипотиреозе отмечается повышенный риск невынашивания беременности при нор-

мально протекающих овуляции и оплодотворении. В группе более высокого риска находятся женщины с носительством АТ-ТПО [6].

Во время беременности и лактации изменение концентрации тиреоидных гормонов и ТТГ сопряжено с нарастающей концентрацией тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) в течение I триместра беременности. В это же время отмечается прирост содержания св.Т<sub>4</sub> в ответ на повышение концентрации хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), который обладает родством к рецепторам ТТГ. На этом фоне концентрация ТТГ снижается, несмотря на повышенную потребность в нем организма беременной женщины. Вместе с увеличением концентрации ТСГ в плазме крови увеличивается и объем самой плазмы, а из-за увеличения активности дейодиназы D<sub>3</sub>, экспрессируемой в тканях матки, плаценты и плода, возрастает скорость инактивации тиреоидных гормонов [4].

#### **Иммунологические аспекты взаимосвязи нарушения функций щитовидной железы и фертильности**

Имеется несколько возможных механизмов, объясняющих связь между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и репродуктивной функцией. Предполагается, что у женщин с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ может наблюдаться незначительный дефицит тиреоидных гормонов или снижение адаптации к условиям беременности. Нарушения гуморального и врожденного иммунитета, перекрестные воздействия антител ЩЖ на другие ткани организма при наличии сопутствующих аутоиммунных заболеваний также могут оказывать влияние на репродуктивную функцию.

Во время беременности в организме матери поддерживается состояние иммунологической толерантности к плоду: клеточный иммунитет подавлен, секреция иммуноглобулинов увеличивается, а специфичные для беременности белки подавляют функцию лимфоцитов [7]. В организме матери отмечается преобладание Т-хелперов 2-го типа (Th2), что важно для поддержания беременности [8]. Т-хелперы 17-го типа (Th17) также могут быть вовлечены в патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [9]. Их аномальная экспрессия связана с такими осложнениями беременности, как самопроизвольный аборт и преэклампсия [10].

Количество Т-супрессоров (Treg) на ранних сроках беременности увеличивается в периферической крови матери, но наиболее выражено — в децидуальной ткани, что может оказывать влияние на развитие и дальнейшее течение различных аутоиммунных состояний [11].

Воздействие Т-хелперов 1-го типа (Th1) на тиреоциты играет основную роль в развитии аутоиммунного процесса и проявляется появлением (нараста-

нием содержания) различных групп антител к ЩЖ, в том числе АТ-ТПО [12].

В большинстве исследований показано, что дисфункция ЩЖ может быть связана с неблагоприятными исходами беременности, особенно в случаях с некомпенсированным гипотиреозом, но как развивается патогенетическая модель аномальной функции Т-клеток и какова роль аутоантител ЩЖ в этом процессе, до сих пор не ясно. Антитела к ЩЖ могут быть вовлечены в патогенез нарушений регуляции иммунного распознавания ткани ЩЖ или могут отражать дисбаланс между Th1/Th2/Th17 и Treg.

Интерлейкин (IL) IL-2 и фактор некроза опухоли (ФНО) продуцируются в основном клетками Th1. IL-12 является ключевым цитокином в дифференцировке Th1. IL-17 является провоспалительным цитокином, продуцируемым Th17, и играет важную роль в индукции воспаления. Среди пациенток с ХАИТ встречаемость IL-6 и ряда других цитокинов выше, чем у здоровых женщин, что обусловлено реакцией на хроническое воспаление [13].

В проспективном исследовании O. Turhan Iyidir и др. (2015) изучали популяции Th1, Th2 и Th17 у трех групп пациенток: носительниц АТ-ТПО, не получавших лечения (группа наблюдения 1); пациенток с ХАИТ, получавших заместительную гормональную терапию левотироксином натрия (группа наблюдения 2), и женщин без антителоносительства (группа контроля) во время беременности. В ходе исследования определяли содержание цитокинов, связанных с подгруппами Т-хелперов, и влияние на него раннего назначения препаратов левотироксина натрия у женщин с АТ к ЩЖ. Основным результатом исследования стало подтверждение более высокой концентрации IL-2, IL-12 и IL-17 в сыворотке крови в группах наблюдения по сравнению с группой контроля в I триместре беременности. Во II триместре все три группы были идентичны по содержанию IL-2 и IL-17. Более высокая концентрация IL-2 и IL-17 в I триместре может представлять собой гиперреакцию Th1 на антигены плода, что может препятствовать развитию и дифференцировке Th0 в Th2 и, как следствие, дефициту Th2. Зависимости содержания IL-6 от триместра беременности выявлено не было, однако отмечена отрицательная корреляция между концентрацией АТ-ТПО и IL-6. Так как существенной разницы между группами наблюдения по содержанию цитокинов достигнуто не было, роль терапии левотироксином натрия осталась сомнительной [14]. R. Krysiak и B. Okopien (2011) выявили, что заместительная гормональная терапия уменьшала системное воспаление при ХАИТ у пациентов с эутиреозом [15]. F. Guclu и соавт. (2009) отметили тенденцию к снижению концентрации IL-12, IL-2 и ФНО в сыворотке крови после достижения эутиреоза на фоне заместительной гормональной терапии тиреоидными гормонами [16].

### **Аутоиммунные механизмы влияния антител к тиреопероксидазе щитовидной железы на исходы ЭКО**

Связь носительства АТ-ТПО и бесплодия является темой непрерывных споров. K. Porre и соавт. (2003), Negro и соавт. (2007) выявили, что женщины с носительством антител до вступления в первый протокол ЭКО имеют идентичную частоту наступления беременности, но значительно более высокий риск выкидыша в сравнении с пациентками без АТ-ТПО [17, 18]. В работах W. Kuttech и соавт. (1999) и P. Chen и соавт. (2017) не выявлено значимой разницы между частотой наступления и исходами беременности у женщин с и без АТ-ТПО [19, 20]. Стоит отметить, что в исследованиях применялись разные препараты для стимуляции суперовуляции. Это свидетельствует о том, что АТ-ТПО могут быть вторичным маркером аутоиммунного заболевания, а не фактической причиной, приводящей к потере беременности [21].

В исследовании на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России была выявлена достоверная связь низконормального содержания ТТГ в крови и отсутствия носительства АТ-ТПО у забеременевших пациенток [22].

Патофизиологическая основа в значительной степени до сих пор не изучена. В ретроспективном когортном исследовании C. Huang и соавт. (2015) проводилась оценка функции щитовидной железы и содержания Т-, В-, NK-клеток у 72 женщин с повторными неудачами ЭКО (3 и более). Пациентки были разделены на 2 группы: группа наблюдения — носительницы АТ-ТПО и/или антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), группа контроля — без повышения титра антител.

Распространенность нарушений функции щитовидной железы у женщин с антителоносительством была выше (23,8% против 13,7%), однако это различие не было статистически значимым ( $p > 0,05$ ). В ходе оценки популяций Т-хелперов, Т-киллеров и их соотношения были получены данные о снижении численности популяции Т-киллеров и повышении соотношения Т-клеток у женщин с АТ-ТПО и АТ-ТГ, что, по мнению авторов, возможно, является еще одним фактором повторных неудач в ЭКО [23].

Антитела к ТПО являются одними из трех самых распространенных антител наряду с антифосфолипидными и антинуклеарными, значительное повышение которых выявляется у пациенток с идиопатическим бесплодием [24].

В исследовании A. Weghofer и соавт. (2013) статистически значимых различий качества эмбрионов в ходе лечения бесплодия методом ЭКО у пациенток с низко- (0,4–2,5 мМЕ/мл) и высоконормальным содержанием ТТГ (2,5–4,0 мМЕ/мл) получено не было. Авторами сделано предположение о преимущественно иммунологическом характере влияния ЩЖ на имплантацию, а не на качество эмбрионов [25].

При носительстве АТ-ТПО на фоне дисбаланса популяций Th1/Th2/Th17 концентрация необходимых интерлейкинов может изменяться в сторону преобладания Th1 и Th17 на фоне дефицита Th2.

При повышении экспрессии Th-1 увеличивается экспрессия IL2, функция которого заключается в подавлении аутоиммунных реакций.

В условиях повышенной концентрации IL-6 при носительстве АТ-ТПО, а также под действием IL-1 $\beta$  и трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) дифференцировка CD4+ Т-хелперов смещается в сторону Th17, и, как следствие, избыточно продуцируется IL-17, что ведет к еще большей индукции процессов местного воспаления и аутоиммунитета. В NK-клетках IL-17 способен стимулировать экспрессию гена гранулоцитарно-макрофагального фактора роста (GM-CSF), функция которого в процессе имплантации заключается в поддержании дифференцировки клеток [26].

В свою очередь в исследовании E. Fröhlich и R. Wahl (2017) была доказана обратная связь: GM-CSF, ИФН- $\gamma$  и IL-2 способствовали развитию ХАИТ [27].

IL-1 может экспрессироваться некоторыми клонами Th2. IL-1 вместе с лейкоингибирующим фактором (LIF, также экспрессируется Т-лимфоцитами) регулирует пролиферацию, секрецию и децидуализацию эндометрия паракринным путем. Дефицит IL-1 может также являться причиной неудач имплантации [28].

## Заключение

ХАИТ является наиболее распространенной причиной развития гипотиреоза, который может приводить к нарушениям репродуктивной системы женщины. На ранних сроках беременности риск развития гипотиреоза выше у лиц с носительством АТ-ТПО, поэтому для данной группы необходим мониторинг содержания ТТГ в крови. ХАИТ характеризуется сложной последовательностью клеточного и гуморального иммунных ответов на антигены ЩЖ, перекрестными воздействиями антител ЩЖ на другие ткани организма при наличии сопутствующих аутоиммунных заболеваний, но механизм развития патогенетической модели аномальной функции Т-клеток, роль аутоантител ЩЖ в этом процессе, эффективность назначения заместительной гормональной терапии левотироксином натрия у пациенток с анти-

телоносителем к тиреопероксидазе до сих пор не ясны. Антитела к ЩЖ могут быть вовлечены в патогенез нарушений иммунной регуляции или могут отражать дисбаланс между Th1/Th2/Th17 и Treg. Их аномальная экспрессия связана с такими осложнениями беременности, как самопроизвольный аборт и преэклампсия, а в протоколах ЭКО является наиболее вероятной причиной неудач в лечении бесплодия.

Нормально протекающий процесс имплантации является основой успешного наступления беременности, требующей согласованной работы различных механизмов на гормональном, клеточном и молекулярном уровнях для обеспечения адекватного роста и дифференцировки эндометрия, адгезии и инвазии бластоцисты. Эти процессы успешно протекают при соблюдении таких условий, как высокое качество эмбриона(-ов), адекватное количество рецепторов эстрадиола и прогестерона в эндометрии и их правильное соотношение в дни «окна имплантации». Предположение о преимущественно иммунологическом характере влияния ЩЖ на имплантацию, а не на качество переносимых эмбрионов в настоящее время недостаточно изучено.

LIF, IL-1, IL-6, GM-CSF, TGF- $\beta$  и сосудистый эпителиальный фактор роста (VEGF) являются одними из наиболее значимых факторов, участвующих в процессе имплантации. Индукция суперовуляции сопровождается одновременным ростом нескольких фолликулов и соответственно образованием множества желтых тел, что ведет к повышенной секреции половых стероидов. На этом фоне повышается продукция провоспалительных (ИФН- $\gamma$ , TGF- $\alpha$ , IL-17, IL-1 $\beta$ ) и противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-4 и IL-1 $\alpha$ ), хемокинов, ФНО, что снижает эффективность лечения бесплодия методом ЭКО.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при финансовом обеспечении государственного задания «Разработка методик ведения пациентов с эндокринопатиями и бесплодием с учетом постнатальных эффектов на здоровье детей, рожденных в программах вспомогательных репродуктивных технологий». УДК 616.43; 616-008.9; 616.39. Рег. № НИОКТР АААА-А18-118051590062-6.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Оба автора внесли равный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. gosminzdrav.ru [интернет]. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения; ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации

и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы [доступ от 26.08.2019]. [gosminzdrav.ru [internet]]. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii,

- Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdavookhraneniya; FGBU «Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdavookhraneniya» Minzdrava Rossii. Zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2017 godu. Statisticheskie materialy [cited 2019 Aug 26]. (In Rus.)] Доступ по ссылке: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2017-god>.
- Перминова С.Г. Патология щитовидной железы у женщин с бесплодием // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2011. — Т.7. — №4. — С. 44–50. [Perminova SG. Thyroid dysfunction in infertile women. *Clinical and experimental thyroidology*. 2011;7(4):44–50. (In Rus.)]
  - Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде Американской тиреодологии. — 2012. — Т.8. — №1. — С. 7–18. [Fadeyev VV. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Clinical and experimental thyroidology*. 2012;8(1):7–18. (In Rus.)]
  - Melmed S, Polonsky K, Larsen P, et al. *Williams textbook of endocrinology*. 13th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015. 1936 p.
  - Гарднер Д., Шобек Д. *Базисная эндокринология*. / Пер. с англ. Мельниченко Г.А., Кондрор В.И., Старостина Е.Г. — М.: Бином; 2019. — 464 с. [Gardner DG, Shobek D. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. Translated from English by Mel'nichenko G.A., Kondror V.I., Starostin E.G. Moscow: Binom; 2019. 464 p. (In Rus.)]
  - Перминова С.Г. Бесплодие у женщин с заболеваниями щитовидной железы: принципы диагностики, тактика ведения // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. — 2013. — №2. — С. 18–24. [Perminova SG. Infertility in women with thyroid diseases: principles of diagnosis, management. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2013;2:18–24. (In Rus.)]
  - Sammaritano L. Pregnancy in rheumatic disease patients. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(5):259–266. doi: <https://doi.org/10.1097/rhu.0b013e31829ce35f>.
  - Guleria I, Sayegh M. Maternal acceptance of the fetus: true human tolerance. *J Immunol*. 2007;178(6):3345–3351. doi: [10.4049/jimmunol.178.6.3345](https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.6.3345).
  - Shi Y, Wang H, Su Z, et al. Differentiation imbalance of Th1/Th17 in peripheral blood mononuclear cells might contribute to pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Scand J Immunol*. 2010;72(3):250–255. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2010.02425.x>.
  - Saito S, Nakashima A, Ito M, Shima T. Clinical implication of recent advances in our understanding of IL-17 and reproductive immunology. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(5):649–657. doi: <https://doi.org/10.1586/eci.11.49>.
  - Alijotas-Reig J, Llurba E, Gris JM. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells. *Placenta*. 2014;35(4):241–248. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.02.004>.
  - Brown RS. Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(4):523–528. doi: <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e32832cf824>.
  - Орлова М.М., Родионова Т.И. Провоспалительный цитокиновый сдвиг у пациенток с манифестным гипотиреозом // *Дальневосточный медицинский журнал*. — 2012. — №1. — С. 26. [Orlova MM, Rodionova TI. The pro-inflammatory cytokines deviation in patients with clinical hypothyroidism. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal*. 2012;1:26. (In Rus.)]
  - Turhan Iyidir O, Konca Degertekin C, Sonmez C, et al. The effect of thyroid autoimmunity on T-cell responses in early pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2015;110:61–66. doi: [10.1016/j.jri.2015.04.002](https://doi.org/10.1016/j.jri.2015.04.002).
  - Krysiak R, Okopien B. The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):2206–2215. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2986>.
  - Guclu F, Ozmen B, Kirmaz C, et al. Down-regulation of the auto-aggressive processes in patients with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis following substitutive treatment with L-thyroxine. *Eur Cytokine Netw*. 2009;20(1):27–32. doi: <https://doi.org/10.1684/ecn.2009.0147>.
  - Huang C, Liang P, Diao L, et al. Thyroid autoimmunity is associated with decreased cytotoxicity T cells in women with repeated implantation failure. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(9):10352–10361. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph120910352>.
  - Simopoulou M, Sfakianoudis K, Maziotes E, et al. The impact of autoantibodies on IVF treatment and outcome: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):e892. doi: [10.3390/ijms20040892](https://doi.org/10.3390/ijms20040892).
  - Weghofer A, Himaya E, Kushnir V, et al. The impact of thyroid function on embryo quality for *in vitro* fertilization (IVF). *Fertil Steril*. 2013;100(3 Suppl):S333. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.916>.
  - Шарфи Ю.Н. Цитокины и факторы роста как маркеры имплантационной способности эндометрия в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2013. — Т.62. — №4. — С. 88–96. [Sharfi YuN. Cytokines and growth factors as markers of endometrium implantation capacity in IVF. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2013;62(4):88–96. (In Rus.)] doi: <https://doi.org/10.17816/jowd62488-96>.
  - Мотовилова Н.О., Коган И.Ю., Сысоев К.А. и др. Роль некоторых цитокинов в эффективности лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения // *Медицинская иммунология*. — 2012. — Т.14. — №4–5. — С. 373–382. [Motovilova NO, Kogan IYu, Syssoev KA, et al. Impact of some cytokines to efficiency of infertility treatment by means of *in vitro* fertilization. *Medical Immunology*. 2012;14(4–5):373–382. (In Rus.)] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-4-5-373-382>.
  - Дружинина А.С., Витязева И.И. Взаимосвязь уровней тиреотропного гормона, антител к тиреопероксидазе и эффективности лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения. / Сборник тезисов XXIX Ежегодной Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра»; Ростов-на-Дону, 4–7 сентября 2019 г. — Ростов-на-Дону; 2019. [Druzhinina AS, Vityazeva II. Vzaimosvyaz' urovnei tireotropnogo gormona, antitel k tireoperoksidaze i effektivnosti lecheniya besplodiya metodom ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya. In: Proceedings of XXIX Annual International Conference RARCh «Reproduktivnye tekhnologii segodnya i zavtra»; Rostov-on-Don, 4–7 September 2019. Rostov-on-Don; 2019. (In Rus.)]
  - Poppe K, Glinioer D, Tournaye H, et al. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4149–4152. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030268>.
  - Negro R, Formoso G, Coppola L, et al. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(1):3–8. doi: <https://doi.org/10.1007/bf03347388>.
  - Kutteh WH, Schoolcraft WB, Scott RT Jr. Antithyroid antibodies do not affect pregnancy outcome in women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2886–2890. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/14.11.2886>.
  - Костарева О.С., Габдулхаков А.Г., Коляденко И.А. и др. Интерлейкин-17: функциональные и структурные особенности; использование в качестве терапевтической мишени // *Успехи биологической химии*. — 2019. — Т.59. — С. 393–418. [Kostareva OS, Gabdulkhakov AG, Kolyadenko IA, et al. Interleukin-17: funktsional'nye i strukturnye osobennosti; ispol'zovanie

v kachestve terapevticheskoy misheni. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2019;59:393–418. (In Rus.).]

27. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol*. 2017;8:521. doi: 10.3389/fimmu.2017.00521.
28. Крылова Ю.С., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции им-

плантации // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2013. — Т. 62. — №2. — С. 63–74. [Krylova YuS, Kvetnoy IM, Aylamazyan EK. Endometrial receptivity: the molecular mechanisms regulation of implantation. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2013;62(2):63–74. (In Rus.).] doi: 10.17816/JOWD62263-74.

Рукопись получена: 25.07.2019

Одобрена к публикации: 23.09.2019

Опубликована online: 27.09.2019

# ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

\*Дружинина Александра Сергеевна, клинический ординатор [Aleksandra S. Druzhinina, MD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11 [address: 11, Dmitriya Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0809-7348>; eLibrary SPIN: 6252-0847; e-mail: ozen93@mail.ru.

Витязева Ирина Ивановна, к.м.н. [Irina I. Vitiazeva, MD, PhD]; e-mail: vitiazeva@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7916-0212>; eLibrary SPIN: 6331-2217.

# КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Дружинина А.С., Витязева И.И. Патогенетические особенности влияния иммунологических нарушений на результаты лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин репродуктивного возраста с носительством антител к тиреопероксидазе // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №4. — С. 289–294. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10298>

# TO CITE THIS ARTICLE:

Druzhinina AS, Vitiazeva II. Pathogenetic features of immunological disorders in women with thyroid peroxidase antibodies presence and their effect on infertility treatment by *in vitro* fertilization (IVF). *Problems of Endocrinology*. 2019;65(4):289–294. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10298>