

Антиоваріальні та антитиреоїдні антитіла в жінок з автоімунним тиреоїдитом: клінічні асоціації та гормональні кореляції

Ю.В. Булдигіна¹,
Ю.І. Белякова¹,
М.М. Вацик²,
Г.М. Терехова¹

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України

²Медичний центр «Мати і дитина»

Резюме. Автоімунний тиреоїдит (АІТ) може супроводжуватися системними імунними порушеннями, що потенційно впливають на репродуктивну функцію. **Мета** роботи – оцінити рівні антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТПО), антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) та антиоваріальних антитіл (АОА) у жінок з АІТ, а також дослідити вплив антитиреоїдних і АОА на показники репродуктивної функції (антимюллерів гормон (АМГ), кількість антральних фолікулів (КАФ), пролактин (ПРЛ)). **Матеріал і методи.** Проведено двоцентрове аналітичне дослідження за участю 107 жінок з АІТ та 20 жінок контрольної групи. Визначали рівні АТПО, АТТГ, АОА, тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (vT_4), АМГ, ПРЛ та КАФ. **Результати.** У жінок з АІТ виявлено вірогідно вищий рівень АОА порівняно з контрольною групою ($11,49 \pm 0,88$ проти $4,46 \pm 0,63$ Од/л; $p < 0,05$), а також підвищення рівня ПРЛ ($19,84 \pm 1,72$ проти $13,00 \pm 1,79$ нг/мл; $p < 0,05$). Рівень АМГ та КАФ статистично значущо не відрізнялися між групами. Кореляційний аналіз показав позитивний зв'язок між рівнем АОА та віком. Не виявлено значущих кореляцій між АОА та АМГ, КАФ чи ПРЛ, а також між АОА та показниками тиреоїдного статусу. Не виявлено вірогідних кореляційних зв'язків між рівнем АТПО та ПРЛ, АМГ і АОА ($p > 0,05$). **Висновок.** У жінок з АІТ рівень АОА вірогідно перевищував показник контрольної групи ($p < 0,05$), що свідчить про системний характер автоімунного процесу із залученням репродуктивної системи. У пацієток з АІТ відзначалося статистично значуще підвищення рівня ПРЛ порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Не виявлено вірогідних кореляцій між рівнем АОА та показниками оваріального резерву (АМГ, КАФ) і ПРЛ, що свідчить про відсутність прямого зв'язку між титром антиоваріальних антитіл і зниженням оваріального резерву. Не встановлено вірогідних кореляцій між рівнем АТПО та ПРЛ, АМГ і КАФ.

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит, антиоваріальні антитіла, антитіла до тиреоїдної пероксидази, антитіла до тиреоглобуліну, оваріальний резерв, антимюллерів гормон, пролактин.

Проблема взаємозв'язку порушень репродуктивної функції та патології щитоподібної залози (ЩЗ) привертає значну увагу через високу поширеність безпліддя (8-12% жінок репродуктивного віку) і значну частку випадків нез'ясованого генезу [1-3]. Регуляція репродуктивної функції в жінок забезпечується складною взаємодією ендокринних механізмів, і патологія ЩЗ може порушувати цей баланс, негативно впливаючи на настання вагітності, її перебіг, розвиток плода та адаптацію новонародженого.

Найпоширенішою органоспецифічною аутоімунною ендокринною патологією є аутоімунний тиреоїдит (АІТ), який зустрічається приблизно в 5% населення та характеризується наявністю АТПО і АТТГ. Аутоімунні захворювання ЩЗ (АЗЩЗ) виявляють у 10% жінок репродуктивного віку та пов'язують із негативним впливом на фертильність і результати вагітності [4-6]. В Україні, де після Чорнобильської катастрофи патологія ЩЗ посідає провідне місце серед ендокринних розладів у жінок репродуктивного віку, значущість цієї проблеми є особливо високою. Циркулюючі антитиреоїдні антитіла можуть впливати на функцію багатьох тканин і систем, зумовлюючи як локальні, так і загальні репродуктивні порушення, включно зі зниженням жіночої фертильності [7].

Тісний взаємозв'язок між репродуктивною функцією та функцією ЩЗ реалізується як безпосередньо – через рецептори до тиреоїдних гормонів у яєчниках, так і опосередковано – через вплив на секрецію глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, пролактину та гонадотропін-релізінг-гормону. Рецептори до ТТГ та T_3 виявлені в ооцитах та клітинах гранульози, а тиреоїдні гормони модулюють дію фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону, впливаючи на стероїдогенез, якість ооцитів та життєздатність ембріонів [8, 9].

За даними низки спостережень, антитиреоїдні антитіла можуть асоціюватись з передчасним виснаженням яєчників, ендометріозом та іншими порушеннями репродуктивної функції [9, 10]. Ru Wang та співавт. показали зв'язок між АІТ і дисфункцією яєчників, підкреслюючи ймовірність впливу аутоімунного процесу на оваріальний резерв через взаємодію антитіл, цитокінів та оксидативного стресу [10]. В останніх дослідженнях особливу увагу приділено впливу антитиреоїдних антитіл на маркери оваріально-

го резерву, серед яких найбільш інформативним вважають АМГ [11, 12]. Y. Hasegawa та співавт. та S. X. Wei та співавт. виявили, що наявність АТПО може негативно позначатися на оваріальному резерві та якості ембріонів у жінок із безпліддям [13, 14].

Однак дотепер не існує єдиної точки зору щодо ролі антитіл до тканини ЩЗ у порушеннях репродуктивної функції. Висока поширеність АІТ у жінок із безпліддям зумовлює інтерес до його впливу на результати допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), проте дані залишаються суперечливими: частина досліджень не підтверджує негативного впливу АІТ на оваріальну відповідь [15, 16]. N. Huang та співавт. продемонстрували підвищення концентрацій хемокінів та інтерлейкінів у фолікулярній рідині жінок з АІТ, що асоціюється з активацією місцевої імунної відповіді у яєчниках та може погіршувати репродуктивний потенціал [15]. Антитиреоїдні антитіла можуть сприяти розвитку гіпофункції ЩЗ, що асоціюється з порушенням овуляції та зниженням фертильності, а високі титри АТПО пов'язані з підвищеним ризиком втрати вагітності [17-19].

Порушення ауто толерантності при аутоімунних тиреопатіях часто супроводжується утворенням АОА, спрямованих проти клітин яєчників – гранульозних клітин, ооцитів, клітин жовтого тіла та інтерстиціальної тканини, що може призводити до порушення оваріальної функції та зниження фертильності. Підвищені рівні АОА асоціюються з погіршенням фолікулогенезу, якості ооцитів та більшою частотою репродуктивних втрат [17, 19]. Поєднання аутоімунних процесів у ЩЗ та яєчниках може чинити синергійний вплив на репродуктивну функцію, а жінки з АІТ мають підвищену схильність до дисрегуляції імунної системи, що потенційно створює умови для формування аутоантитіл до тканини яєчників. З огляду на це, дослідження вмісту АОА в жінок з АІТ набуває особливої актуальності.

Мета роботи – оцінити рівні АТПО, АТТГ та АОА в жінок з АІТ, а також дослідити вплив антитиреоїдних і АОА на показники репродуктивної функції (АМГ, КАФ, ПРЛ) у жінок з АІТ.

Матеріал і методи

На базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН

Оригінальні дослідження

України» і медичного центру «Мати та дитина» (м. Київ) проведено двоцентрове поперечне аналітичне дослідження з оцінки рівнів АТПО, АТТГ та АОА а також визначення кореляційних зв'язків між цими показниками і показниками репродуктивної функції в жінок з АІТ.

Критерії включення: жінки віком від 18 до 40 років; наявність АІТ із нормальною або компенсованою функцією ЩЗ, з підвищеними рівнями АТПО та/або АТТГ, характерними ультразвуковими ознаки АІТ; еутиреоз із відсутністю замісної терапії препаратами тиреоїдних гормонів або стабільна доза L-тироксину не менше 3-х місяців; відсутність вагітності; письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення: вік молодше 18 та старше 40 років; відсутність АІТ; наявність супутніх системних автоімунних захворювань; некомпенсоване порушення функції ЩЗ; прийом імуносупресантів; ендометріоз, синдром передчасного виснаження яєчників; пухлини яєчників; вагітність на момент включення; відсутність письмової інформованої згоди на участь у дослідженні.

У дослідження включено 107 жінок репродуктивного віку із підтвердженим АІТ віком від 18 до 40 років (в середньому, $32,18 \pm 0,72$ року). Кількість еутиреоїдних пацієнок становила 28 осіб, з гіпотиреозом – 79 осіб. Усі пацієнтки з гіпотиреозом приймали препарати левотироксину і були компенсованими (еутиреоїдними). На фоні прийому левотироксину рівень ТТГ $>3,0$ мМО/л мали 36 пацієнок.

Контрольну групу становили 20 жінок віком від 18 до 39 років (середній вік $29,80 \pm 1,56$ року), без патології ЩЗ та інших клінічно значимих захворювань.

У всіх центрах використовували стандартизовані процедури венозного забору крові натще і лабораторного аналізу.

Визначення рівнів ТТГ, vT_4 , АТПО, АТТГ, АМГ і ПРЛ проводили методом електрохемилюмінесцентного імуноаналізу (ECLIA) на аналізаторі Cobas (Roche Diagnostics GmbH, Німеччина) з використанням сертифікованих тест-систем виробника.

Референтні значення відповідали стандартам тест-систем Roche Diagnostics: для ТТГ – $0,27-4,20$ мМО/мл, вільного T_4 – $0,93-1,71$ нг/дл, для АТПО – <34 МО/мл, для АТТГ – <115 МО/мл, для пролактину – $3,34-26,72$ нг/мл, для АМГ –

$0,17-7,37$ нг/мл. Значення, що перевищували відповідні cut-off, вважали позитивними.

Рівень АОА визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) у сироватці венозної крові з використанням комерційних тест-систем у лабораторії Сінево.

КАФ визначали методом трансвагінального ультразвукового дослідження органів малого тазу на 3-5 день менструального циклу. Підрахунок антральних фолікулів здійснювали в обох яєчниках з урахуванням фолікулів діаметром 2-10 мм.

Результати надано як середні значення (М) та їхня стандартна похибка ($\pm m$), медіана, 25% та 75% (квартилі). Для всіх кількісних параметрів проведено перевірку гіпотези на предмет відповідності фактичного розподілу досліджуваних показників параметрам нормального розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка. Статистичну вірогідність оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента (t). Різниця в результатах вважалась вірогідною при $p < 0,05$. Для оцінки кореляційних зв'язків непараметричний метод Спірмена (rs). Статистичну обробку даних виконували із застосуванням програмного забезпечення IBM SPSS Statistics (IBM Corp., Armonk, NY, USA), середовища статистичних обчислень R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) та MedCalc (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium).

Дослідження проводили з дотриманням основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людини (1964-2013). Отримана інформована згода всіх осіб на участь у дослідженні.

Результати та обговорення

У дослідження увійшло 107 жінок з верифікованим АІТ, віком від 18 до 40 років (середній вік становив $32,18 \pm 0,72$ року).

На першому етапі проведено вивчення показників тиреоїдного статусу (ТТГ, vT_4 , АТПО, АТТГ) у жінок з АІТ (**таблиця 1**).

Як видно з даних, представлених у таблиці 1, об'єм ЩЗ у групі АІТ не відрізнявся від показника контрольної групи. У пацієнок з АІТ відзначалися вищі значення ТТГ за відсутності

Таблиця 1. Показники тиреоїдного статусу в жінок з АІТ**Table 1.** Thyroid status parameters in women with autoimmune thyroiditis

Показник Parameters	Контрольна група Control group (n=20)		АІТ AIT (n=107)	
	Me IQR	M±m	Me IQR	M±m
Об'єм ЩЗ, см ³ Thyroid volume, cm ³	12,30 [11,30; 13,30]	12,47±0,60	10,8 [8,20; 5,11]	12,25±1,41
ТТГ, мОд/л Thyroid-stimulating hormone, mIU/L	1,59 [1,24; 2,09]	1,69±0,19	2,50 [1,58; 4,35]	3,31±0,51*
вТ ₄ , пг/дл Free thyroxine, pg/dL	1,21 [0,99; 1,58]	1,32±0,16	1,20 [0,98; 1,40]	1,22±0,04
АТПО, Од/мл Thyroid peroxidase antibody, IU/mL	6,15 [4,83; 7,73]	5,68±0,49	261,7* [133,50; 550,00]	324,08±42,40*
АТТГ, Од/мл Thyroglobulin antibody, IU/mL	2,65 [1,90; 3,10]	2,32±0,31	24* [0,90; 67,00]	47,49±10,20*

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з показниками контрольної групи.

Note. * – $p < 0.05$ compared with the control group.

статистично значущих міжгрупових відмінностей за рівнем вТ₄. Важливо, що підвищення рівня ТТГ зберігалось навіть попри те, що пацієнтки мали еутиреоз або компенсований гіпотиреоз на фоні замісної терапії левотироксином. Найбільш виражені відмінності очікувано стосувалися рівня антитиреоїдних антитіл: показники АТПО та АТТГ у групі АІТ були суттєво вищими за показник контрольної групи (див. табл. 1), що відображає активність автоімунного процесу в пацієнток з АІТ.

Наступним етапом дослідження було вивчення показників репродуктивної функції в жінок з АІТ, зокрема маркерів оваріального резерву та АОА (таблиця 2).

Встановлено, що рівень АОА в групі АІТ був вірогідно вищим порівняно з контрольною групою; аналогічно в пацієнток з АІТ спостерігалось статистично значуще підвищення рівня ПРЛ. Підвищення рівня пролактину в жінок з АІТ може бути зумовлене кількома патофізіологічними механізмами. Зокрема, навіть при субклінічному зниженні тиреоїдної функції підвищується продукція тиреотропін-релізінг-гормону, який, поряд із стимуляцією секреції ТТГ, активує і секрецію пролактину лактотрофами гіпофіза. Крім того, автоімунний процес супроводжується змінами цитокинового профілю, що може впливати на гіпоталамо-гі-

Таблиця 2. Показники оваріального резерву та АОА в жінок з АІТ (M±m)**Table 2.** Ovarian reserve parameters and anti-ovarian antibodies in women with autoimmune thyroiditis (M±m)

Показник Parameters	Контрольна група Control group (n=20)	АІТ AIT (n=107)
АОА, Од/л Anti-ovarian antibodies, IU/mL	4,46±0,63	11,49±0,88*
АМГ, нг/мл Anti-Müllerian hormone, ng/mL	2,96±0,18	2,68±0,61
ПРЛ, нг/мл Prolactin, ng/mL	13,00±1,79	19,84±1,72*
КАФ, n Antral follicle count, n	5,45±0,69	6,99±0,69

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з показниками контрольної групи.

Note. * – $p < 0.05$ compared with the control group.

пофізарну регуляцію та сприяти помірній гіперпролактинемії [20].

Водночас показники АМГ у групах суттєво не відрізнялися. Хоча кількість КАФ у жінок з АІТ була дещо вищою, міжгрупова різниця не досягала статистичної значущості (див. табл. 2). Отримані результати свідчать про можливу асоціацію тиреоїдної автоімунності з підвищенням імунологічних маркерів ураження яєчників та змінами гормонального профілю.

Оригінальні дослідження

Наступним етапом дослідження було вивчення кореляційних зв'язків між АТПО та параметрами тиреоїдного статусу і маркерами оваріального резерву. Для цього проведено кореляційний аналіз між рівнем АТПО та показниками ТТГ, вТ₄, об'ємом ЩЗ, а також рівнями АОА, АМГ і ПРЛ (таблиця 3).

Таблиця 3. Кореляційні взаємозв'язки між рівнем АТПО та показниками тиреоїдного статусу й репродуктивної функції в жінок з АІТ

Table 3. Correlations between TPO antibody levels and thyroid status parameters and reproductive function parameters in women with autoimmune thyroiditis

Показник Parameters	n	r	p
Об'єм ЩЗ, см ³ Thyroid volume, cm ³	26	0,29	0,14
ТТГ, мОд/л Thyroid-stimulating hormone, mIU/L	52	0,4	0,002
вТ ₄ , пг/дл Free thyroxine, pg/dL	51	-0,11	0,40
АОА, Од/л Anti-ovarian antibodies, IU/mL	53	0,11	0,40
АМГ, нг/мл Anti-Müllerian hormone, ng/mL	52	0,12	0,36
ПРЛ, нг/мл Prolactin, ng/mL	46	0,13	0,35

Примітка. n – кількість пар спостережень; r – коефіцієнт кореляції Спірмена; p – рівень статистичної значущості.

Note. n – number of pairs of observations; r – Spearman's correlation coefficient; p – level of statistical significance.

У жінок з АІТ виявлено статистично значущий помірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем АТПО і ТТГ, що свідчить про асоціацію більшої активності автоімунного процесу з підвищенням тиреотропної стимуляції (див. табл. 3). Водночас, кореляційні зв'язки між рівнем АТПО та об'ємом ЩЗ, вТ₄, ПРЛ, АМГ і АОА були статистично незначущими.

Враховуючи виявлене підвищення рівня АОА в жінок з АІТ, подальший аналіз було спрямовано на оцінку можливих кореляційних взаємозв'язків між цим маркером та показниками репродуктивної функції – АМГ, КАФ, ПРЛ у жінок з АІТ (таблиця 4).

У жінок з АІТ не виявлено статистично значущих кореляційних взаємозв'язків між рівнем

Таблиця 4. Кореляційні взаємозв'язки між рівнем АОА і показниками репродуктивної функції (АМГ, КАФ, ПРЛ) в жінок з АІТ

Table 4. Correlations between the level of anti-ovarian antibodies (AOAb) and indicators of reproductive function (AMH, AFC, prolactin) in women with autoimmune thyroiditis

Показник Parameters	n	r	p
АМГ, нг/мл Anti-Müllerian hormone, ng/mL	54	-0,077	0,58
ПРЛ, нг/мл Prolactin, ng/mL	49	-0,037	0,79
КАФ, кількість Antral follicle count, n	53	-0,073	0,60

Примітка. n – кількість пар спостережень; r – коефіцієнт кореляції Спірмена; p – рівень статистичної значущості.

Note. n – number of pairs of observations; r – Spearman's correlation coefficient; p – level of statistical significance.

АОА та основними показниками репродуктивної функції – ПРЛ, АМГ і КАФ ($p > 0,05$) (див. табл. 4). Виявлені кореляційні коефіцієнти мали негативний напрям, однак не досягали рівня статистичної значущості, що може свідчити про відсутність прямого впливу рівня АОА на маркери оваріального резерву та пролактинемію в досліджуваній групі.

Додатково було проведено кореляційний аналіз між віком пацієнток і рівнем АОА та встановлено наявність позитивного кореляційного зв'язку між цими показниками ($r = 0,44$; $p = 0,0006$). Це свідчить про зростання показника АОА з віком, що може потенційно відображати посилення автоімунних процесів, які здатні впливати на функціональний стан яєчників та асоціюватися зі зниженням оваріального резерву.

Отримані результати відповідають сучасним уявленням про АОА, як маркер ширшого автоімунного процесу, а не прямого лінійного показника оваріального резерву. У низці оглядових робіт та клінічних досліджень показано, що АОА часто виявляються в пацієнток із передчасною яєчникомовою недостатністю та безпліддям, причому частота їх виявлення при автоімунному передчасному виснаженні яєчників сягає 30–70 % випадків [21]. Водночас автори підкреслюють значну гетерогенність методів визначення АОА та відсутність чіткої кореляції між титром анти-тіл і ступенем зниження оваріального резерву.

Роботи, присвячені жінкам, які проходять програми ДРТ, демонструють зв'язок АОА із поганою оваріальною відповіддю та вищою частотою невдалих циклів стимуляції, але цей зв'язок не завжди є стабільним щодо базальних рівнів АМГ чи ФСГ [22]. Отримані результати узгоджуються з нашими даними: у жінок з АІТ і збереженою фертильністю АОА не асоціювалися з АМГ та ФСГ, хоча відзначалась тенденція до зворотного зв'язку з ФСГ. Це може відображати ранні стадії імунного впливу на яєчники, які ще не проявляються клінічно значущим виснаженням фолікулярного пулу.

У проведеному дослідженні встановлено, що в жінок з АІТ рівень АОА був більш ніж вдвічі більшим порівняно з контрольною групою, що може свідчити про системний характер автоімунного процесу із залученням репродуктивної системи. Підвищення АОА потенційно відображає імунологічне ураження тканини яєчників і може асоціюватися зі зниженням оваріального резерву або порушенням фолікулогенезу. Отримані дані підтверджують доцільність оцінки автоімунних маркерів у жінок з АІТ при наявності репродуктивних порушень та потребують подальших досліджень для уточнення клінічного значення АОА.

Виявлений позитивний зв'язок між АОА та віком також підтримується літературними даними: у дослідженнях за участю пацієток із пухлинами яєчників частота серопозитивності за АОА зростала з віком, що інтерпретували як накопичення автоімунних реакцій у міру старіння репродуктивної системи. У більш широкому контексті відомо, що автоімунні процеси, включно з автоімунним ураженням яєчників, можуть маніфестувати від пубертату до перименопаузи, причому ризик передчасного виснаження яєчників на тлі АІТ зростає з віком [23]. Наші результати свідчать, що в групі жінок з АІТ АОА частіше виявляються саме в старших пацієток, що може відображати кумуляцію тригерів (хронічне запалення, тривалість АІТ, гормональні зміни перименопаузи).

У дослідженні не виявлено кореляції АОА та титрами АТПО/АТТГ, ТТГ чи об'ємом ЩЗ. Це узгоджується з даними про те, що тиреоїдні та оваріальні автоантитіла можуть співіснувати в однієї пацієтки, але відображають різні вектори органоспецифічної імунної відповіді.

У роботах, присвячених взаємозв'язку АІТ та оваріальної функції, показано підвищену час-

тоту АІТ серед жінок із порушеннями фертильності, але результати щодо впливу тиреоїдних антитіл на кількісні маркери оваріального резерву (АМГ, КАФ, ФСГ) залишаються суперечливими [24]. Частина досліджень не виявляє зниження АМГ у жінок з АІТ при збереженій еутиреоїдній функції, що узгоджується з відсутністю в нас суттєвих кореляцій АОА з АМГ.

З іншого боку, численні дослідження підтверджують, що АМГ є більш чутливим маркером оваріального резерву, ніж ФСГ, і знижується задовго до маніфестації клінічного передчасного виснаження яєчників [25]. Відсутність у нашому дослідженні зв'язку АОА з АМГ на фоні нормальних значень останнього свідчить про те, що в більшості пацієток автоімунний процес ще не призвів до істотного виснаження фолікулярного резерву. Це узгоджується з концепцією «функціонального оваріального резерву»: АОА можуть відображати імунну напругу, яка тільки потенційно здатна вплинути на кількість та якість фолікулів, але не обов'язково реалізується в найближчій перспективі.

Таким чином, отримані результати показують, що АОА в жінок з АІТ частіше виявляються в старшому віці, проте не демонструють чітких кореляцій з основними гормональними маркерами оваріального резерву (АМГ, ФСГ, лютеїнізуючий гормон, естрадіол) чи активністю тиреоїдного автоімунітету. Це узгоджується з літературними даними, де АОА розглядають радше як маркер генералізованої автоімунної схильності, а не як ізольований індикатор оваріальної недостатності. У клінічній практиці це означає, що виявлення АОА у жінок з АІТ потребує динамічного спостереження та, за необхідності, оцінки оваріальної функції (АМГ, КАФ, клінічна фертильність, відповідь на стимуляцію), але саме по собі не є синонімом зниженого оваріального резерву.

Висновки

1. У жінок з автоімунним тиреоїдитом рівень антиоваріальних антитіл був вірогідно вищим порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), що свідчить про системний характер автоімунного процесу із залученням репродуктивної системи.

2. У пацієток з автоімунним тиреоїдитом відзначалося статистично значуще підвищення рівня пролактину порівняно з контрольною гру-

Оригінальні дослідження

пою ($p < 0,05$), що може свідчити про взаємодію тиреоїдної вісі з пролактином.

3. У групі жінок з автоімунним тиреоїдитом не виявлено вірогідних кореляцій між рівнем антиоваріальних антитіл та показниками оваріального резерву (антимюллеровим гормоном, кількістю антральних фолікулів) і пролактином, що свідчить про відсутність прямого зв'язку між титром антиоваріальних антитіл і зниженням оваріального резерву.

4. Не встановлено вірогідних кореляцій між рівнем антитіл до тиреопероксидази та показниками пролактину, антимюллерового гормону й антиоваріальних антитіл ($p > 0,05$).

Список використаної літератури

- Bucci I, Giuliani C, Di Dalmazi G, Formoso G, Napolitano G. Thyroid autoimmunity in female infertility and assisted reproductive technology outcome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 May 26;13:768363. doi: 10.3389/fendo.2022.768363.
- Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association guideline on thyroid disorders prior to and during assisted reproduction. *Eur Thyroid J*. 2021 Feb;9(6):281-95. doi: 10.1159/000512790.
- Albogamy SA, Alanazi AA, Alsaadi MM, Alzahr RA, Aljawad HM, Al Aloula AS, et al. Infertility: causes, diagnostic approaches, and treatment modalities – an updated review. *Int J Health Sci*. 2020;4(S1):299-319. doi: 0.53730/ijhs.v4nS1.15236.
- Poppe K. Management of endocrine disease: Thyroid and female infertility: more questions than answers?! *Eur J Endocrinol*. 2021 Apr;184(4):R123-R135. doi: 10.1530/EJE-20-1284.
- Tanska K, Gietka-Czernel M, Glinicki P, Kozakowski J. Thyroid autoimmunity and its negative impact on female fertility and maternal pregnancy outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 11;13:1049665. doi: 10.3389/fendo.2022.1049665.
- Inagaki Y, Takeshima K, Nishi M, Ariyasu H, Doi A, Kurimoto C, et al. The influence of thyroid autoimmunity on pregnancy outcome in infertile women: a prospective study. *Endocr J*. 2020 Aug 28;67(8):859-68. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0604.
- Safarian GK, Niauri DA, Kogan IY, Bepalova ON, Dzhemlikhanova LK, Lesik EA, et al. Impact of antithyroperoxidase antibodies (anti-TPO) on ovarian reserve and early embryo development in assisted reproductive technology cycles. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 28;24(5):4705. doi: 10.3390/ijms24054705.
- Bahreiny SS, Ahangarpour A, Amraei M, Mansouri Z, Pirsadeghi A, Kazemzadeh R, et al. Autoimmune thyroid disorders and polycystic ovary syndrome: tracing links through systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2024 Jun;163:104215. doi: 10.1016/j.jri.2024.104215.
- Kirkegaard S, Uldall Torp NM, Andersen S, Andersen SL. Endometriosis, polycystic ovary syndrome, and the thyroid: a review. *Endocr Connect*. 2024 Jan 16;13(2):e230431. doi: 10.1530/EC-23-0431.
- Wang R, Lv Y, Dou T, Yang Q, Yu C, Guan Q. Autoimmune thyroid disease and ovarian hypofunction: a review of literature. *J Ovarian Res*. 2024 Jun 14;17(1):125. doi: 10.1186/s13048-024-01451-y.
- Notaro ALG, Lira Neto FT, Bedoschi GM, Silva MJD, Nunes MC, Monteiro CCP, et al. Evaluation of ovarian reserve in women with thyroid autoimmunity. *JBRA Assist Reprod*. 2024 Jun 28;28(3):442-9. doi: 10.5935/1518-0557.20240032.
- Amani-Beni R, Darouei B, Ghadimi Nooran S, Karimi Shervedani A, Kakavand N, Amini-Salehi E, et al. Thyroid function tests and serum anti-Müllerian hormone in various populations: is there any association? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol*

- Obstet*. 2025 Jun;311(6):1489-509. doi: 10.1007/s00404-025-08015-5.
- Hasegawa Y, Kitahara Y, Osuka S, Tsukui Y, Kobayashi M, Iwase A. Effect of hypothyroidism and thyroid autoimmunity on the ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Med Biol*. 2021 Dec 7;21(1):e12427. doi: 10.1002/rmb2.12427.
- Wei SX, Wang L, Liu YB, Fan QL, Fan Y, Qiao K. TPOAb positivity can impact ovarian reserve, embryo quality, and IVF/ICSI outcomes in euthyroid infertile women. *Gynecol Endocrinol*. 2023 Dec;39(1):2266504. doi: 10.1080/09513590.2023.2266504.
- Huang Y, Xie B, Li J, Hang F, Hu Q, Jin Y, et al. Prevalence of thyroid autoantibody positivity in women with infertility: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2024 Nov 27;24(1):630. doi: 10.1186/s12905-024-03473-6.
- Busnelli A, Beltratti C, Cirillo F, Bulfoni A, Lania A, Levi-Setti PE. Impact of thyroid autoimmunity on assisted reproductive technology outcomes and ovarian reserve markers: an updated systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2022 Sep;32(9):1010-28. doi: 10.1089/thy.2021.0656.
- Šemeklienė B, Gradauskienė B. Infertility and auto-antibodies: a review. *Antibodies (Basel)*. 2025 Sep 5;14(3):76. doi: 10.3390/antib14030076.
- 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 Nov;22(6):775-90. doi: 10.1093/humupd/dmw019. Erratum in: *Hum Reprod Update*. 2016 Nov;22(6):793-4. doi: 10.1093/humupd/dmw034.
- Bliddal S, Derakhshan A, Xiao Y, Chen LM, Männistö T, Ashoor G, et al. Association of thyroid peroxidase antibodies and thyroglobulin antibodies with thyroid function in pregnancy: an individual participant data meta-analysis. *Thyroid*. 2022 Jul;32(7):828-40. doi: 10.1089/thy.2022.0083.
- Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 14th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2020. 1792 p. ISBN: 978-0-323-55596-8.
- Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. The role of autoimmunity in premature ovarian failure. *Iran J Reprod Med*. 2015 Aug;13(8):461-72.
- Huang C, AlSubki L, Yamaya A, Sung N, Kwak-Kim J. Poor ovarian response in assisted reproductive technology cycles is associated with anti-ovarian antibody and pro-inflammatory immune responses. *J Reprod Immunol*. 2023 Dec;160:104152. doi: 10.1016/j.jri.2023.104152.
- Szuber S, Michalak S, Szpurek D, Moszynski R, Krygowska-Zielinska J, Sajdak S. Anti-ovarian antibodies in sera of patients with ovarian tumors – correlation with age. *Immunol Lett*. 2012 Dec 17;148(2):133-7. doi: 10.1016/j.imlet.2012.09.008.
- Jankowska K. Premature ovarian failure. *Prz Menopauzalny*. 2017 Jun;16(2):51-56. doi: 10.5114/pm.2017.68592.
- Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve: update on assessing ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Nov 1;105(11):3361-73. doi: 10.1210/clinem/dgaa513.

Список скорочень

- АЗЩЗ** – автоімунні захворювання щитоподібної залози
АІТ – автоімунний тиреоїдит
АМГ – антимюллерів гормон
АОА – антиоваріальні антитіла
АТПО – антитіла до тиреоїдної пероксидази
АТТГ – антитіла до тиреоглобуліну
ВТ₄ – вільний тироксин
ДРТ – допоміжні репродуктивні технології
КАФ – кількість антральних фолікулів
ПРЛ – пролактин
ТТГ – тиреотропний гормон
ФСГ – фолікулостимулюючий гормон
ЩЗ – щитоподібна залоза

ANTI-OVARIAN AND ANTITHYROID ANTIBODIES IN WOMEN WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS: CLINICAL ASSOCIATIONS AND HORMONAL CORRELATIONS

Yu.V. Buldygina¹, Yu.I. Beliakova¹, M.M. Vatsyk², H.M. Terekhova¹

¹State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»

²Medical center «Mother and Child»

Abstract. Autoimmune thyroiditis is often associated with systemic immune dysregulation that may potentially affect reproductive function. **The aim** of this study was to evaluate the levels of thyroid peroxidase antibodies (TPOAb), thyroglobulin antibodies (TgAb), and anti-ovarian antibodies (AOA) in women with autoimmune thyroiditis, as well as to investigate the impact of antithyroid and anti-ovarian antibodies on reproductive function parameters, including anti-Müllerian hormone (AMH), antral follicle count (AFC), and prolactin levels. **Material and methods.** This two-center analytical study included 107 women with autoimmune thyroiditis and 20 women of control group. Serum levels of TPOAb, TgAb, AOA, thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4), AMH, and prolactin were measured, and the antral follicle count was assessed.

Results. Women with autoimmune thyroiditis demonstrated significantly higher AOA levels compared with controls (11.49 ± 0.88 vs 4.46 ± 0.63 U/L; $p < 0.05$), along with elevated prolactin concentrations (19.84 ± 1.72 vs 13.00 ± 1.79 ng/mL; $p < 0.05$). AMH and CAF levels did not differ statistically significantly between groups. Correlation analysis revealed a positive association between AOA levels and age. No significant correlations were found between AOA and AMH, CAF, or PRL, as well as between AOA and thyroid status parameters. No significant correlations were found between the levels of ATP and PRL, AMH and AOA ($p > 0.05$). **Conclusion.** In women with AIT, the level of AOA significantly exceeded that of the control group ($p < 0.05$), which indicates the systemic nature of the autoimmune process with the involvement of the reproductive system. Patients with autoimmune thyroiditis also showed a statistically significant increase in PRL levels compared to the control group ($p < 0.05$). No significant correlations were found between the level of anti-ovarian antibody and markers of ovarian reserve (AMH, AFC) and PRL, which indicates the absence of a direct relationship between the titer of anti-ovarian antibodies and a decrease in ovarian reserve. No significant correlations were identified between the level ATP and PRL, AMH and AFC.

Keywords: autoimmune thyroiditis, anti-ovarian antibodies, thyroid peroxidase antibodies, thyroglobulin antibodies, ovarian reserve, anti-Müllerian hormone, prolactin.

Для цитування: Булдігіна ЮВ, Белякова ЮІ, Вацик ММ, Терехова ГМ. Антиоваріальні та антитиреоїдні антитіла в жінок з аутоімунним тиреоїдитом: клінічні асоціації та гормональні ко-

реляції. *Ендокринологія*. 2026;31(2):164-171. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.164.

Адреса для листування: Булдігіна Юлія Валеріївна, e-mail: Yuliya.buldygina@icloud.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Булдігіна Юлія Валеріївна – д-рка мед. наук, провідна наукова співробітниця відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-9219-2737; Белякова Юлія Ігорівна – молодша наукова співробітниця відділу молодих вчених, лікарка відділення загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-4650-643X; Вацик Мирослава Михайлівна – канд. мед. наук, лікарка вищої категорії медичного центру «Мати і дитина», ORCID:0009-0003-2085-6076; Терехова Галина Миколаївна – канд. мед. наук, старш. наук. співроб., керівниця відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-3195-446X.

Особистий внесок: Булдігіна Ю.В. – концептуалізація, методологія, формальний аналіз, дослідження, написання; Белякова Ю.І. – концептуалізація, написання; Вацик М.В. – концептуалізація, написання; Терехова Г.М. – методологія, формальний аналіз.

Фінансування: власні кошти авторів.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 17.02.2026 р.; перероблена 20.05.2026 р.; прийнята до друку 12.06.2026 р.; надрукована 30.06.2026 р.

For citation: Buldygina YuV, Beliakova Yul, Vatsyk MM, Terekhova HM. Anti-ovarian and antithyroid antibodies in women with autoimmune thyroiditis: clinical associations and hormonal correlations. *Endokrynologia*. 2026;31(2):164-171. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.164.

Correspondence address: Buldygina Yuliya Valeriivna, Yuliya.buldygina@icloud.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Buldygina Yuliya Valeriivna, MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of General Endocrine Pathology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-9219-2737; Beliakova Yuliya Ihorivna, Junior Research Fellow, MD, Department of General Endocrine Pathology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-650-643X; Vatsyk Myroslava Mikhailivna, MD, PhD, Medical center «Mother and Child», ORCID: 0009-0003-2085-6076; Terekhova Halyna Mykolaivna, MD, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of General Endocrine Pathology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-3195-446X.

Personal Contributions: Buldygina Yu.V. – conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, writing; Beliakova Yu.I. – conceptualization, writing; Vatsyk M.M. – conceptualization, writing; Terekhova H.M. – methodology, formal analysis.

Funding: authors' own funds.

Declaration of ethics: the authors declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received February 17, 2026; revised May 20, 2026; accepted June 12, 2026; published June 30, 2026.