

Особливості стану імунної системи у жінок репродуктивного віку з безпліддям та аутоімунною патологією щитоподібної залози

Д. Ю. Берая, В. В. Козлов, Б. А. Поладова
Медичний центр «Гармонія здоров'я», м. Київ

Мета дослідження: оцінити особливості стану імунної системи у жінок репродуктивного віку з безпліддям та аутоімунним тиреоїдитом (АІТ).

Матеріали та методи. Для досягнення мети було обстежено 104 жінки репродуктивного віку: 57 пацієнток з АІТ (основна група), 25 пацієнток без патології щитоподібної залози (група порівняння) та 22 здорові фертильні жінки (контрольна група). Дослідження включало загальне клініко-лабораторне, специфічне імунологічне обстеження та інструментальне обстеження жінок.

Результати. Серед жінок з АІТ порівняно з пацієнтками без патології щитоподібної залози і здоровими фертильними жінками достовірно вище частота підвищених рівнів антитіл до кардіоліпіну класу М (12,3%, 0% і 0%; $p < 0,05$); антитіл до 62-глікопротеїну-1 класу М (17,5%, 4% і 0%; $p < 0,05$); антитіл до фосфатидилсерину класу G (10,5%, 0% і 0%; $p < 0,05$). Підвищений рівень антинуклеарних антитіл був виявлений лише в 1 пацієнтки основної групи дослідження (1,8%), тоді як у всіх жінок групи порівняння і контрольної групи концентрації антинуклеарних антитіл відповідали нормативним значенням. Підвищені рівні антиоваріальних антитіл відзначені у 6 (10,5%) пацієнток основної групи і не зафіксовані у групі порівняння та в контрольній групі. Проте середні рівні антиоваріальних антитіл були зіставні у трьох групах: $5,7 \pm 3,6$ Од/мл, $4,6 \pm 4,1$ Од/мл і $4,5 \pm 3,8$ Од/мл відповідно ($p > 0,05$). Підвищений рівень IgM до β -ХГЛ відзначений достовірно частіше у жінок основної групи (20,0%), ніж у групі порівняння (7,5%) і в контрольній групі (4,5%) ($p < 0,05$). Підвищений рівень IgG виявлений у 13,3%, 10,0% і 9,1% пацієнток груп обстеження відповідно ($p > 0,05$). Обидва види імуноглобулінів виявлено у 10% пацієнток основної групи, 7,5% жінок групи порівняння і 4,5% пацієнток контрольної групи ($p > 0,05$). Середні значення IgM для АТ- β -ХГЛ у групах не перевищували нормативних значень ($13,9 \pm 9,2$ МО/мл і $14,8 \pm 11,3$ МО/мл, $14,1 \pm 7,5$ МО/мл; $p > 0,05$), як і середні рівні IgG до β -ХГЛ ($15,2 \pm 8,2$ МО/мл і $13,3 \pm 11,1$ МО/мл, $14,4 \pm 8,9$ МО/мл; $p > 0,05$). У двох пацієнток основної групи виявлено поєднання антитіл до П і антитіл до ХГЛ.

Висновки. У пацієнток основної групи дослідження була виявлена достовірно вища частота антитіл до фосфоліпідів і кофакторів (до кардіоліпіну 62-глікопро-

теїну-1, фосфатидисерину), антиваріальних антитіл і антитіл до ХГЛ порівняно з групою жінок без патології щитоподібної залози і здорових фертильних жінок.
Ключові слова: безпліддя, аутоімунний тиреоїдит, органоспецифічні та неорганоспецифічні аутоантитіла.

Ми провели комплексне імунологічне дослідження, що включає порівняльну оцінку частоти виявлення супутніх органоспецифічних і неорганоспецифічних аутоантитіл, фенотипової характеристики субпопуляції лімфоцитів периферичної крові, інтерферонового статусу у 57 пацієток з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) (основна група), у 25 пацієток без патології щитоподібної залози (ЩЗ) (група порівняння) і у 22 здорових фертильних жінок (контрольна група). Результати порівняльної оцінки рівнів антитіл (АТ) до фосфоліпідів і їх кофакторів представлені у табл. 1.

Вік пацієток досліджуваної групи коливався від 18 до 45 року і в середньому становив $32,1 \pm 2,8$ року, вік фертильних жінок – $31,7 \pm 1,3$ року. Переважаюча більшість жінок з безпліддям були активного репродуктивного віку (30–34 роки – 39,4%, 35–39 років – 24,4%).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З представлених у табл. 1 даних видно, що серед жінок з АІТ порівняно з пацієтками без патології ЩЗ і здоровими фертильними жінками достовірно

Таблиця 1

Частота виявлення підвищених рівнів антитіл до фосфоліпідів та їх кофакторів у сироватці крові пацієток досліджуваних груп

Параметр	Основна група, n = 57		Група порівняння, n = 25		Контрольна група, n = 22	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
АТ до кардіоліпіну						
IgM	7	12,3*/**	0	0	0	0
IgG	3	5,3	1	4	0	0
АТ до В2-глікопротеїну-1						
IgM	10	17,5*/**	1	4,0	0	0
IgG	5	8,8	2	8,0	0	0
АТ до фосфатидилсерину						
IgM	3	5,3	2	8,0	0	0
IgG	6	10,5*/**	0	0	0	0
АТ до протромбіну						
IgM	0	0	0	0	0	0
IgG	2	3,5	1	4	0	0
АТ до анексину						
IgM	2	3,5	1	4	0	0
IgG	1	1,8	0	0	0	0

Примітки: АТ – антитіла, достовірність * – $p < 0,05$ статистично достовірно щодо групи порівняння;

** – $p < 0,05$ статистично достовірно щодо групи контролю.

вище частота підвищених рівнів антитіл до кардіоліпіну класу М (12,3%, 0% і 0%; $p < 0,05$); антитіл до 62-глікопротеїну-1 класу М (17,5%, 4% і 0%; $p < 0,05$); антитіл до фосфатидилсерину класу G (10,5%, 0% і 0%; $p < 0,05$). В останніх показниках достовірних відмінностей не виявлено.

Показники середніх рівнів антитіл до фосфоліпідів і їх кофакторів не виходили за межі нормативних значень, проте були зафіксовані достовірні відмінності в групі жінок з АТ-ЩЗ порівняно з групою пацієнток без патології ЩЗ і фертильних жінок в середніх рівнях АТ до кардіоліпіну Ig класу М ($2,3 \pm 0,4$; $1,7 \pm 0,6$ і $1,6 \pm 0,7$; $p < 0,05$); АТ до 62-глікопротеїну-1 Ig класу М ($3,1 \pm 0,7$; $2,2 \pm 0,8$ і $1,9 \pm 0,7$; $p < 0,05$) (табл. 2).

Частота виявлення антинуклеарних антитіл, антитіл до односпіральної і дво-спіральної ДНК у пацієнток обох груп дослідження представлена в табл. 3.

Підвищений рівень антинуклеарних антитіл був виявлений лише в 1 (1,8%) пацієнтки основної групи дослідження, тоді як у всіх жінок групи порівняння і контрольної групи концентрації антинуклеарних антитіл відповідали нормативним значенням. Частота виявлення підвищених рівнів антитіл до односпіральної (рекомбінантної ДНК) достовірно не відрізнялася в обох групах (7%, 8%, 4,5%; $p > 0,05$). В 1 пацієнтки основної групи дослідження з первинним безпліддям був збільшений титр антитіл як до односпіральної, так і до двоспіральної ДНК.

Таблиця 2

Середні значення антитіл до фосфоліпідів та їх кофакторів у сироватці крові пацієнток досліджуваних груп

Параметр	Основна група, n = 57		Група порівняння, n = 25		Контрольна група, n = 22	
АТ до кардіоліпіну						
IgM	2,3±0,4*/**		1,7±0,6		1,6±0,7	
IgG	2,6±1,6		1,7±0,7		1,7±0,8	
АТ до В2-глікопротеїну-1						
1	2	3	4	5	6	7
IgM (n < 30)	4	6,7	3	7,5	4	18,2
IgG (n < 30)	16	26,6	9	22,5	5	22,7
Обидва види АТ до П	4	6,7	3	7,5	1	4,5
АТ до рХГл (МО/мл)						
IgM (n < 30)	12	20,0*/**	3	7,5	1	4,5
IgG (n < 30)	8	13,3	4	10,0	2	9,1
Обидва види АТ до β-ХГЛ	6	10	3	7,5	1	4,5

Примітки: АТ – антитіла, достовірність * – $p < 0,05$ статистично зміни щодо групи порівняння;

** – $p < 0,05$ статистично достовірно щодо групи контролю.

Таблиця 3

Частота виявлення підвищених рівнів антинуклеарних антитіл, антитіл до односпіральної (рекомбінантної) ДНК та до двоспіральної (нативної) ДНК

Параметр	Основна група, n = 57		Група порівняння, n = 25		Контрольна група, n = 22	
	Абс. число	%	Абс. число	Абс. число	%	Абс. число
Антинуклеарні антитіла						
index value (n < 0,5)	1	1,8	0	0	0	0
АТ до односпіральної (рекомбінантної) ДНК						
IgG (Од/мл) (n < 20)		7,0	2	8,0	1	4,5
АТ до двоспіральної (нативної) ДНК						
IgG (Од/мл) (n < 20)	1	1,8	0	0	0	0

Таблиця 4

Частота виявлення антиоваріальних антитіл у сироватці крові пацієнток досліджуваних груп

Параметр	Основна група, n = 57		Група порівняння, n = 25		Контрольна група, n = 22	
	%	Абс. число	Абс. число	%	Абс. число	Абс. число
Антиоваріальні антитіла, Од/мл (n < 10)	6	10,5*/*	0	0	0	0

Примітка. Достовірність * – $p < 0,05$ щодо групи контролю.

Частота виявлення антиоваріальних антитіл представлена в табл. 4.

Підвищені рівні антиоваріальних антитіл відзначені у 6 (10,5%) пацієнток основної групи і не зафіксовані ні в групі порівняння, ні в контрольній групі. Проте середні рівні антиоваріальних антитіл були зіставні у трьох групах: $5,7 \pm 3,6$ Од/мл, $4,6 \pm 4,1$ Од/мл і $4,5 \pm 3,8$ Од/мл відповідно ($p > 0,05$).

Частота виявлення антитіл до прогестерону і ХГЛ у трьох групах представлена в табл. 5.

Як видно з представлених даних, число жінок з підвищеним рівнем антитіл до П було порівняно у трьох групах (33,3% і 30% і 40,9%; $p > 0,05$), причому обидва класи імуноглобулінів були вищі за норму в 6,7%, в 7,5% і 4,5% відповідно ($p > 0,05$).

Підвищений рівень IgM до β -ХГЛ фіксували достовірно частіше у жінок основної групи (20,0%), ніж у групі порівняння (7,5%) і в контрольній групі (4,5%) ($p < 0,05$). Підвищений рівень IgG виявлений в 13,3%, в 10,0% і 9,1% пацієнток досліджуваних груп відповідно ($p > 0,05$). Обидва види імуноглобулінів виявлено

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Таблиця 5

Частота підвищених рівнів антитіл до прогестерону та антитіл до ХГЛ у пацієнток досліджуваних груп

Параметр	Основна група, n = 57		Група порівняння, n = 25		Контрольна група, n = 22	
	Абс. число	%	Абс. число	Абс. число	%	Абс. число
Антитіла до П, МО/мл						
IgM (n < 30)	4	6,7	3	7,5	4	18,2
IgG (n < 30)	16	26,6	9	22,5	5	22,7
Обидва види АТ до прогестерону	4	6,7	3	7,5	1	4,5
Антитіла до β -ХГЛ, МО/мл						
IgM (n < 30)	12	20,0*/**	3	7,5	1	4,5
IgG (n < 30)	8	13,3	4	10,0	2	9,1
Обидва види АТ до ХГЛ	6	10	3	7,5	1	4,5

Примітка: достовірність * – $p < 0,05$ щодо групи порівняння; ** – $p < 0,05$ щодо групи контролю

Таблиця 6

Фенотипова характеристика субпопуляції лімфоцитів периферичної крові пацієнток, %

Показник	Норма, %	Основна група, n = 57	Група порівняння, n = 30	Група контролю, n = 22
CD3+	56–76	68,7 $\pm$ 8,3	70,9 $\pm$ 7,2	69,3 $\pm$ 6,9
CD4+	34–48	41,8 $\pm$ 7,3	44,7 $\pm$ 7,4	42,2 $\pm$ 6,7
CD8+	19–30	26,2 $\pm$ 2,4	27,6 $\pm$ 5,7	27,1 $\pm$ 5,3
CD4+/CD8+	1,5–2,6	1,6 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,5	1,7 $\pm$ 0,4
CD19+	5–16	9,8 $\pm$ 0,8*/**	8,2 $\pm$ 2,7	8,1 $\pm$ 2,3
CD19+CD5+	< 2	4,4 $\pm$ 0,4*/**	1,7 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,2
CD56+	8–19	20,7 $\pm$ 2,3*/**	16,7 $\pm$ 5,2	14,3 $\pm$ 3,1
CD16+CD56+	8–19	18,1 $\pm$ 1,6*/**	14,6 $\pm$ 5,0	14,2 $\pm$ 4,7

Примітка: достовірність * – $p < 0,05$ щодо групи порівняння; ** – $p < 0,05$ щодо групи контролю.

Таблиця 7

Фенотипову характеристика субпопуляції лімфоцитів периферичної крові пацієнток, %

Показник	Норма, %	Основна група, n = 57	Група порівняння, n = 30	Група контролю, n = 22
CD3+	1,6–2,4	1,1±0,1	1,4±0,2	1,2±0,3
CD4+	1,0–1,6	0,7±0,01	0,9±0,02	1,0±0,09
CD8+	0,3–0,7	0,4±0,05	0,3±0,01	0,5±0,07
CD19+	0,1–0,4	0,35±0,04	0,4±0,03	0,3±0,05
CD56+	0,2–0,4	0,49±0,06*/**	0,2±0,07	0,25±0,04
CD16+CD56+	0,2–0,4	0,2±0,07	0,1±0,02	0,3±0,04

Примітки: достовірність * – $p < 0,05$ щодо групи порівняння; ** – $p < 0,05$ щодо групи контролю.

у 10% пацієнток основної групи, 7,5% жінок групи порівняння і 4,5% пацієнток контрольної групи ($p > 0,05$).

Середні значення IgM для АТ-β-ХГЛ у групах не перевищували нормативних значень (13,9±9,2 МО/мл і 14,8±11,3 МО/мл, 14,1±7,5 МО/мл; $p > 0,05$), як і середні рівні IgG до β-ХГЛ (15,2±8,2 МО/мл і 13,3±11,1 МО/мл, 14,4±8,9 МО/мл; $p > 0,05$). У двох пацієнток основної групи виявлено поєднання антитіл до П і антитіл до ХГЛ.

Отже, у пацієнток основної групи дослідження була виявлена достовірно вища частота антитіл до фосфоліпідів і кофакторів (до кардіоліпіну 62-глікопротеїну-1, фосфатидилсерину), антиоваріальних антитіл і антитіл до ХГЛ порівняно з групою жінок без патології ЩЗ і здорових фертильних жінок.

Для більш поглибленого аналізу стану імунної системи пацієнток досліджуваних груп нами проведено дослідження складу субпопуляції лімфоцитів периферичної крові, кількісне визначення імуноглобулінів класу IgM, IgG, IgA та інтерферонового статусу. Фенотипова характеристика субпопуляцій лімфоцитів в периферичній крові пацієнток досліджуваних груп представлена в табл. 6 і 7.

Відзначено достовірне підвищення середніх значень концентрацій В-лімфоцитів (CD19+) у групі жінок з АІТ (9,4±5,8%) порівняно з аналогічним показником в групі пацієнток без патології ЩЗ (8,2±0,7%) і в контрольній групі (8,1±1,3) ($p < 0,05$); середніх рівнів CD19+CD5+ (4,4±0,4% і 1,7±0,4% і 1,4±0,2%;

Таблиця 8

Рівні імуноглобулінів у сироватці досліджуваних пацієнток

Клас імуноглобулінів	Норма	Основна група, n = 57	Група порівняння, n = 30	Група контролю, n = 22
IgG	8,0–16,0	12,8±1,3	12,3±1,6	12,1±1,6
IgM	0,5–2,0	2,0±0,3	1,8±0,1	1,2±0,3
IgA	0,7–3,0	2,4±0,2	1,9±0,3	1,9±0,2

Інтерфероновий статус пацієнток досліджуваних груп

Показник, Од/мл	Норма	Основна група, n = 57	Група порівняння, n = 30	Група контролю, n = 22
ІФН у сироватці крові	< 4	5,4±0,6*/**	4,9±0,8*/**	4,1±0,6
Інтерферон у лейкоцитах				
Спонтанна	< 4	< 4	< 4	< 4
Вірус-індукована	64–256	12,4±1,9**/*	12,8±1,3**/*	15,9±1,1
Мітоген- індукована ФГА	16–64	16,5±1,9	16,8±1,6	19,6±1,1

Примітки: достовірність ** – $p < 0,01$ відносно до норми; * – $p < 0,05$ – щодо групи контролю.

$p < 0,05$); CD56+ (20,7±2,3%, 16,7±1,2% і 14,3±1,1%; $p < 0,05$) і CD16+CD56+ (18,1±1,6%, 14,6±1,0% і 14,2±1,7%; $p < 0,05$).

При вивченні абсолютних показників клітинного імунітету було виявлено, що абсолютний вміст натуральних кілерів CD56+ в основній групі (0,49±0,16×10⁹/л) достовірно перевищував аналогічний показник як в групі порівняння (0,2±0,07×10⁹/л), так і в контрольній групі (0,25±0,04×10⁹/л; $p < 0,05$).

Виявлена позитивна кореляція між кількістю невдалих спроб ЕКЗ і рівнем CD19+CD5+ в сироватці крові у пацієнток основної групи дослідження ($r=0,52$; $p=0,048$).

При вивченні гуморальної ланки імунітету достовірних відмінностей у сироваткових рівнях IgM, IgG і IgA в основній групі і в групі порівняння виявлено не було (табл. 8).

Оскільки система інтерферону є найважливішою ланкою неспецифічної резистентності організму, нами проаналізовані зміни стану основних показників інтерферонового статусу у жінок досліджуваних груп (табл. 9).

Середні значення продукції лейкоцитами інтерферону у відповідь на індукцію вірусом хвороби Ньюкасла становили 12,4±1,9 Од/мл в основній групі і 12,8±1,3 Од/мл у групі порівняння, що було достовірне нижче порівняно з нормою популяції і групою контролю (15,9±1,1 Од/мл; $p < 0,01$). Середні значення продукції інтерферону в лейкоцитах у відповідь на введення мітогену (ФГА) були в межах норми у трьох групах дослідження – 16,5±1,9 Од/мл, 16,8±1,6 Од/мл, 18,3±1,1 Од/мл ($p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

Отже, для жінок з аутоімунними тиреопатіями характерна істотна зміна параметрів імунного статусу: підвищення рівня натуральних кілерів (CD56+, CD16+CD56+), В-лімфоцитів (CD19+, CD19+/CD5+). Показана позитивна кореляція між числом невдалих спроб ЕКЗ і рівнем лімфоцитів CD19+/CD5+ у сироватці крові у пацієнток з АЗЩЗ ($r=0,52$; $p=0,048$), що потребує комплексної консультації жінки з безпліддям таких суміжних спеціалістів: імунолога, ендокринолога, гінеколога-ендокринолога та репродуктолога для отримання позитивних результатів лікування безпліддя.

Features of the immune system in women of reproductive age with infertility and autoimmune thyroid disease

D. Yu. Beraya, V. V. Kozlov, B. A. Poladova

The objective: to assess the features of the immune system in women of reproductive age with infertility and autoimmune thyroiditis (AIT).

Material and methods. To achieve the goal, 104 women of reproductive age were examined: 57 patients with AIT (main group), 25 patients without thyroid pathology (comparison group) and 22 healthy fertile women (control group).

The examination of women included a general clinical and laboratory, specific immunological examination and instrumental examination.

Results. Among women with AIT, compared with patients without thyroid pathology and healthy fertile women, the frequency of elevated levels of cardiolipin class M antibodies was significantly higher (12.3%, 0% and 0%; $p < 0.05$); antibodies to 62-glycoprotein-1 class M (17.5%, 4% and 0%; $p < 0.05$); antibodies to phosphatidyl-serine class G (10.5%, 0% and 0%; $p < 0.05$). Elevated levels of antinuclear antibodies were detected only in 1 patient in the main study group (1.8%), while in all women in the comparison group and the control group, the concentrations of antinuclear antibodies corresponded to the normative values. Elevated levels of antiovarian antibodies were noted in 6 (10.5%) patients in the main group and were not noted in either the comparison group or the control group. However, the mean levels of antiovarian antibodies were comparable in the three groups: 5.7 ± 3.6 U/ml, 4.6 ± 4.1 U/ml and 4.5 ± 3.8 U/ml respectively ($p > 0.05$). Elevated levels of IgM to β -hCG were significantly more frequent in women in the main group (20.0%) than in the comparison group (7.5%) and in the control group (4.5%) ($p < 0.05$). Elevated levels of IgG were detected in 13.3%, 10.0% and 9.1% of patients in both groups respectively ($p > 0.05$). Both types of immunoglobulins were detected in 10% of patients in the main group, 7.5% of women in the comparison group and 4.5% of patients control group ($p > 0.05$). The average IgM values for AT- β -hCG in both groups did not exceed the normative values (13.9 ± 9.2 IU/ml, 14.8 ± 11.3 IU/ml, 14.1 ± 7.5 IU/ml $p > 0.05$), as did the average IgG levels to β -hCG (15.2 ± 8.2 IU/ml, 13.3 ± 11.1 IU/ml, 14.4 ± 8.9 IU/ml; $p > 0.05$). In 2 patients of the main group, a combination of antibodies to P and antibodies to β -hCG was detected.

Conclusions. In patients of the main study group, a significantly higher frequency of antibodies to phospholipids and cofactors (to cardiolipin 62-glycoprotein-1, phosphatidylserine), anti-ovarian antibodies and antibodies to hCG was found compared to the group of women without thyroid pathology and healthy fertile women.

Keywords: infertility, autoimmune thyroiditis, organ-specific and non-organ-specific autoantibodies.

Відомості про авторів

Берая Дженеті Юрійвна – Медичний центр «Гармонія здоров'я», м. Київ

ORCID: 0000-0001-5449-6791; e-mail: jenet77@ukr.net

Козлов Вадим Владиславович – Медичний центр «Гармонія здоров'я», м. Київ

ORCID: 0000-0002-5454-4797; e-mail: 2279432@gmail.com

Поладова Бахрія Афган Кизи – Медичний центр «Гармонія здоров'я», м. Київ

ORCID: 0009-0005-9062-331X; e-mail: poladovabahria@gmail.com

Information about the authors

Beraya Dzhenetі Yu. – Medical Center «Harmony of Health», Kyiv

ORCID: 0000-0001-5449-6791; e-mail: jenet77@ukr.net

Kozlov Vadym V. – Medical Center «Harmony of Health», Kyiv

ORCID: 0000-0002-5454-4797; e-mail: 2279432@gmail.com

Poladova B.A – Medical Center «Harmony of Health», Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 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.
2. Dosiou C. Thyroid and Fertility: Recent Advances. *Thyroid*. 2020 Apr;30(4):479-86.
3. Inagaki Y, Takeshima K, Nishi M, Ariyasu H, Doi A, Kurimoto C, Uraki S, Morita S, Furukawa Y, Inaba H, Iwakura H, Shimokawa T, Utsunomiya T, Akamizu T. The influence of thyroid autoimmunity on pregnancy outcome in infertile women: a prospective study. *Endocr J*. 2020 Aug 28;67(8):859-68.
4. Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul;34(4):101378.
5. Khizroeva J, Nalli C, Bitsadze V, Lojaco A, Zatti S, Andreoli L, Tincani A, Shoenfeld Y, Makatsariya A. Infertility in women with systemic autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Dec;33(6):101369.
6. Korevaar TIM, M nguez-Alarc n L, Messerlian C, de Poortere RA, Williams PL, Broeren MA, Hauser R, Souter IC. Association of Thyroid Function and Autoimmunity with Ovarian Reserve in Women Seeking Infertility Care. *Thyroid*. 2018 Oct;28(10):1349-58.
7. Koyada A, Orsu P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights. *Tzu Chi Med J*. 2020 Apr 10;32(4):312-7.
8. Kucukler FK, Gorkem U, Simsek Y, Kocabas R, Guler S. Evaluation of ovarian reserve in women with overt or subclinical hypothyroidism. *Arch Med Sci*. 2018 Apr;14(3):521-26.
9. Maraka S, Singh Ospina NM, Mastorakos G, O'Keeffe DT. Subclinical Hypothyroidism in Women Planning Conception and During Pregnancy: Who Should Be Treated and How? *J Endocr Soc*. 2018 May 3;2(6):533-46.
10. Mazzilli R, Medenica S, Di Tommaso AM, Fabozzi G, Zamponi V, Cimadomo D, Rienzi L, Ubaldi FM, Watanabe M, Faggiano A, La Vignera S, Defeudis G. The role of thyroid function in female and male infertility: a narrative review. *J Endocrinol Invest*. 2022 Aug 9. doi: 10.1007/s40618-022-01883-7.
11. Medenica S, Abazovic D, Ljubi A, Vukovic J, Begovic A, Cucinella G, Zaami S, Gullo G. The Role of Cell and Gene Therapies in the Treatment of Infertility in Patients with Thyroid Autoimmunity. *Int J Endocrinol*. 2022 Aug 30;2022:4842316.
12. Orouji Jokar T, Fourman LT, Lee H, Mentzinger K, Fazeli PK. Higher TSH Levels Within the Normal Range Are Associated With Unexplained Infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Feb 1;103(2):632-9.
13. Poppe K. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Thyroid and female infertility: more questions than answers?! *Eur J Endocrinol*. 2021 Apr;184(4):R123-35.
14. Rao M, Wang H, Zhao S, Liu J, Wen Y, Wu Z, Yang Z, Su C, Su Z, Wang K, Tang L. Subclinical Hypothyroidism Is Associated with Lower Ovarian Reserve in Women Aged 35 Years or Older. *Thyroid*. 2020 Jan;30(1):95-105.
15. Ren B, Zhu Y. A New Perspective on Thyroid Hormones: Crosstalk with Reproductive Hormones in Females. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 28;23(5):2708.
16. Samsami A, Ghasmpour L, Moradi Alamdarloo S, Davoodi S, Rahmati J, Karimian A, Tavasoli M. Women with Autoimmune Thyroiditis have Lower Reproductive Life Span or Not? A Cross- Sectional Study. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2020 Oct;8(4):305-10.
17. Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul;34(4):101378.
18. Vannucchi G, Persani L, Fugazzola L. Thyroid pathology and female fertility: Myth or reality? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2022 Jun;83(3):168-71.
19. Wadhwa L, Marghret KM, Arora S. Evaluation of Reproductive Outcome in Infertile Hypothyroid Women on Thyroxine Therapy. *J Hum Reprod Sci*. 2020 Oct-Dec;13(4):272-6.
20. Zhu Q, Xu QH, Xie T, Wang LL, Liu H, Muyayalo KP, Huang XB, Zhao SJ, Liao AH. Recent insights into the impact of immune dysfunction on reproduction in autoimmune thyroiditis. *Clin Immunol*. 2021 Mar;224:108663.
21. Kim DJ, Seok SH, Baek MW, Lee HY, Juhn JH, Lee S, Yun M, Park JH. Highly expressed recombinant human follicle-stimulating hormone from Chinese hamster ovary cells grown in serum-free medium and its effect on induction of folliculogenesis and ovulation. *Fertil Steril*. 2020 May 15;93(8):2652-60.

22. Berger E, Chabloz P, Quay N, Sann A, Walton S, Germond M, Birkhauser M. An open, randomized, group comparative bi centre study comparing recombinant FSH Folitropinum beta 150 IU and highly purified urinary FSH 225 IU as a fixed dose regimen in IVF/ICSI treatment. *Human Reproduction*. 2019; Vol. 14 suppl 1:61 2.
23. Beall SA, DeCherney A. History and challenges surrounding ovarian stimulation in the treatment of infertility. *Fertil Steril*. 2019;97(4):785–801.
24. Youssef MA, Al-Inany HG, Aboulghar M, Mansour R, Abou-Setta AM. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 13;(4):CD003719.