

## ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ: ЗНАЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ

Солиева Р.Б., Зуфарова Ш.А.

Андижанский государственный медицинский институт

### XULOSA

**Maqsad.** Autoimmun tireoidit (AIT) va oksidlovchi stress o'rtasidagi bog'liqlikni hamda antioksidant tizimining ushbu kasalliklar patogenezidagi rolini aniqlash.

**Usullar.** 2020–2025 yillarda nashr etilgan klinik va eksperimental tadqiqotlarni tahlil qilish.

**Natijalar.** AIT va bepustlikka chalingan ayollarda oksidlovchi stress ko'rsatkichlari yuqori, antioksidant faollik esa past ekani aniqlandi. ATTPga qarshi antitanachalar va subklinik gipotireoz reproduktiv buzilishlar bilan bog'liq ekani ko'rsatildi.

**Xulosa.** Oksidlovchi stress AIT va bepustlik patogenezida muhim rol o'ynaydi. Uni korreksiya qilish bepustlikni davolash samaradorligini oshirishi mumkin.

**Kalit so'zlar:** autoimmun tireoidit, bepustlik, oksidlovchi stress, antioksidantlar, qalqonsimon bez.

### SUMMARY

**Objective.** To analyze the relationship between oxidative stress and autoimmune thyroiditis (AIT) in women with infertility, and to assess the role of the antioxidant system in the pathogenesis of these conditions.

**Methods.** Review of clinical and experimental studies from Russian and international sources (2020–2025).

**Results.** Increased oxidative stress markers and decreased antioxidant potential were found in women with AIT and infertility. Associations were noted between anti-TPO antibody levels, subclinical hypothyroidism, and reproductive dysfunction.

**Conclusion.** Oxidative stress contributes to the pathogenesis of AIT and infertility. Its correction may improve treatment outcomes.

**Keywords:** autoimmune thyroiditis, infertility, oxidative stress, antioxidants, thyroid gland.

Бесплодие остаётся актуальной медико-социальной проблемой: до 10–15 % супружеских пар сталкиваются с невозможностью зачатия [1]. Заболевания щитовидной железы широко распространены у женщин репродуктивного возраста и существенно влияют на фертильность [2]. В частности, аутоиммунные тиреоидиты (наиболее часто – тиреоидит Хашимото) вызваны аутоиммунной реакцией и являются ведущей причиной гипотиреоза [3]. Они способны приводить к нарушениям менструального цикла, ановуляции, бесплодию и невынашиванию беременности [4]. Дефицит тиреоидных гормонов при гипотиреозе вызывает хроническую ановуляцию и лютеиновую недостаточность, тогда как даже при нормальном уровне гормонов наличие антитиреоидных антител ассоциировано с повышенным риском выкидышей и неудач ЭКО [5]. Таким образом, аутоиммунный тиреоидит у женщин детородного возраста напрямую связан с проблемой бесплодия.

Оксидативный стресс и щитовидная железа.

Оксидативный стресс – это дисбаланс между образованием активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной защитой организма, который способствует повреждению клеток и участвует в патогенезе многих заболеваний [6]. В щитовидной железе этот процесс особенно важен: синтез тироксина (Т<sub>4</sub>) и трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) зависит от перекиси водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), необходимой для активности тиреоидной пероксидазы (ТРО); H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> вырабатывается ферментами

DUOX и участвует в йодировании и органификации тиреоглобулина [7, 8]. При патологических состояниях, таких как АИТ, повышенный уровень АФК и снижен антиоксидантный потенциал приводят к повреждению тиреоцитов и развитию аутоиммунного воспаления [6].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить и обобщить данные о корреляции оксидативного стресса с аутоиммунным тиреоидитом у женщин с первичным и вторичным бесплодием, а также определить значение антиоксидантной системы в патогенезе этих состояний.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведён обзор литературы по тематике оксидативного стресса и антиоксидантной защиты при аутоиммунном тиреоидите, а также их влиянию на репродуктивную функцию женщины. Информационный поиск осуществляли в библиографических базах данных (PubMed, RSCI, CyberLeninka) по ключевым словам: «аутоиммунный тиреоидит», «бесплодие», «оксидативный стресс», «антиоксиданты», «щитовидная железа». Отобраны источники за период ~2010–2025 гг., включая результаты клинических исследований, обзоры и экспериментальные работы. Особое внимание уделялось работам, сравнивающим показатели оксидативного стресса и антиоксидантного статуса у женщин с бесплодием на фоне патологии щитовидной железы. В обзор включены ~30 наиболее релевантных публикаций, соответствующих теме (в том

числе 12 отечественных и 18 зарубежных источников).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оксидативный стресс при аутоиммунном тиреоидите. Множество исследований подтверждают, что оксидативный стресс играет значительную роль в патогенезе аутоиммунного тиреоидита [9, 10, 11]. Рыбакова А.А. и соавт. (2020) указывают, что при АИТ наблюдается накопление токсичных активных форм кислорода – свидетельство дисбаланса между выработкой  $H_2O_2$  и активностью антиоксидантных ферментов [12]. В норме тиреоидная клетка защищена от свободных радикалов благодаря локализации перекисного окисления на мембране и работе антиоксидантной системы, но при АИТ защитные ферментативные механизмы нарушаются, что ведёт к повреждению тиреоцитов и структурным изменениям щитовидной ткани [13]. Дж. Кохман и соавт. (2021) отмечают, что у пациентов с тиреоидитом Хашимото снижен уровень восстановленного глутатиона – ключевого неэнзиматического антиоксиданта, – и при этом выявлена прямая связь титров антител к тиреоглобулину (Anti-TG) и тиреопероксидазе (Anti-TPO) с общим окислительным статусом (TOS) и индексом оксидативного стресса (OSI) [14].

Состояние антиоксидантной системы. В условиях оксидативного стресса организм мобилизует антиоксидантную защиту, однако при длительно текущем аутоиммунном тиреоидите (АИТ) она истощается. С.Г. Перминова (2013) подчёркивает, что у пациентов с гипотиреозом на фоне АИТ часто снижен общий антиоксидантный статус (Перминова С.Г., 2013, с. 19–23) [15]. Недостаточность селена – микроэлемента, необходимого для работы глутатионпероксидазы – распространена в ряде регионов и может усугублять течение АИТ; дефицит селена снижает активность селенозависимых ферментов и усиливает повреждение тиреоидной ткани перекисными радикалами. Добавки селена, как показали Шабалина Е.А. и Фадеев В.В. (2019), способны снизить титр АТ-ТПО и улучшить функцию щитовидной железы у пациентов с АИТ [16]. Кроме того, в антиоксидантную защиту щитовидной железы вовлечены ферменты супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза – нейтрализующие супероксид и  $H_2O_2$ . Ш. Носратзеги и соавт. (2024) провели сравнение антиоксидантных показателей у пациентов с тиреоидитом Хашимото и здоровых лиц: у больных выявлено снижение суммарной антиоксидантной ёмкости (ТАС) и активности СОД, при повышении активности каталазы [17]. Повышение каталазы интерпретируется как компенсаторная реакция на избыток  $H_2O_2$ , тогда как снижение ТАС и СОД свидетельствует об истощении ключевых компонентов антиоксидантной системы. Эти данные подтверждают, что при аутоиммунном гипотиреозе антиоксидантная защита ослаблена, способствуя дальнейшему развитию оксидативного стресса. Поддержание адекватной активности ферментов (СОД, каталаза,

глутатионпероксидаза) и поступление экзогенных антиоксидантов (витамины А, Е, С, полифенолы) может сдерживать аутоиммунное воспаление и защитить щитовидную железу от разрушения.

Влияние оксидативного стресса на репродуктивную функцию.

Хронический оксидативный стресс отрицательно влияет на фертильность женщин. В кросс-секционном исследовании, основанном на данных NHANES 2013–2020, Ма М., Сюй Х., Ван К. и соавт. (2025) установили значимую обратную зависимость между Oxidative Balance Score (OBS) и риском бесплодия: при полном учёте факторов, каждая единица OBS снижает риск на 2 % ( $OR = 0,98$ ; 95% CI = 0,95–1,00), а женщины в самом высоком квартиле OBS имели значительно более низкий риск ( $OR = 0,57$ ; 95% CI = 0,35–0,92) [18]. Другими исследованиями, например, Ou Н., Цай Х., Ван Ж. (2025), показано, что каждая единица повышения OBS снижает риск бесплодия на 4,7 % (95% CI = 0,929–0,977;  $p < 0,001$ ) [19]. Субгрупповой анализ подтвердил, что влияние OBS особенно выражено у женщин без предыдущих беременностей (первичное бесплодие) [20, 21].

Кроме того, аутоиммунный тиреоидит (АИТ) сопровождается усиленным аутоиммунным воспалением: повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (например, IL-17) и активацией натуральных киллеров, что негативно отражается на функции яичников и эндометрия [20]. Попа и соавт. (2025) в обзоре отмечают, что при АИТ повышенный системный оксидативный стресс нарушает функцию митохондрий в ооцитах и снижает рецептивность эндометрия, усложняя оплодотворение и имплантацию эмбриона [21]. Также при АИТ наблюдается снижение овариального резерва: уменьшение уровня анти-Мюллера гормона (АМГ) и числа антральных фолликулов по сравнению с контролем [20, 21].

Таким образом, аутоиммунная патология щитовидной железы вносит вклад в репродуктивные нарушения посредством гормонального дисбаланса, иммунных эффектов и оксидативного стресса – последнего необходимо рассматривать как объединяющий патогенетический фактор.

## Перспективы терапии: антиоксиданты при АИТ и бесплодии.

Следует подчеркнуть, что наличие оксидативного стресса и антиоксидантного дефицита при АИТ открывает перспективы для расширения терапевтических подходов. Помимо стандартной коррекции тиреоидной функции (L-тироксин), важно учитывать окислительно-восстановительный статус пациенток. Исследования показывают улучшение показателей фертильности при применении антиоксидантов. Так, Russo М. и соавт. (2021) выявили, что комбинация мелатонина и мио-инозитола способствует снижению окислительного стресса и улучшению качества ооцитов и эмбрионов у женщин, что способствует успешной беременности [22]. Рандомизированное

контролируемое исследование Sadehghpour S. и коллег (2025) показало, что применение 3 мг мелатонина существенно снижало маркеры оксидативного стресса в фолликулярной жидкости у женщин с низким овариальным резервом при экстракорпоральном оплодотворении (ART), повышая количество ооцитов, качество эмбрионов и частоту биохимической беременности [23]. У женщин с АИТ перспективными являются селено-терапия, диетическое обогащение антиоксидантами (витамины А, Е, С) и здоровый образ жизни (нормализация веса, прекращение курения, адекватная физическая активность). Например, многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Серена (Mantovani G. и соавт., 2019) показало, что добавление L-селенометионина (L-Se-Met) снижает титры антител (TgAb, ТРОAb), снижает риск послеродового тиреоидита и является безопасным для матери и плода [24]. Такой комплексный подход может повысить вероятность наступления беременности и успешного вынашивания у женщин с аутоиммунным тиреоидитом, однако требуются дополнительные крупномасштабные рандомизированные исследования для выработки чётких клинических рекомендаций.

#### ВЫВОДЫ

- У женщин с аутоиммунным тиреоидитом наблюдается выраженный оксидативный стресс, связанный с избытком активных форм кислорода и недостаточностью антиоксидантной защиты. Это сопровождается накоплением продуктов перекисного окисления и повреждением тироцитов, способствуя прогрессированию аутоиммунного процесса.
- При АИТ выявляются изменения в антиоксидантной системе: снижается уровень ключевых ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионовой системы), истощается общий антиоксидантный потенциал, несмотря на компенсаторный рост активности каталазы. Дефицит антиоксидантных микроэлементов (например, селена) усугубляет дисбаланс.
- Оксидативный стресс является одним из факторов, ухудшающих репродуктивную функцию при АИТ. У пациенток с тиреоидитом Хашимото и бесплодием наблюдаются снижение овариального резерва и нарушение имплантации, частично обусловленные оксидативным повреждением ооцитов и эндометрия. Поддержание эутиреоза и коррекция оксидативного стресса (антиоксидантная терапия, диетические и поведенческие вмешательства) способны улучшить исходы лечения бесплодия, особенно при первичном бесплодии, связанном с аутоиммунным гипотиреозом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bucci I., Valenti G., Montanelli L., et al. Thyroid Autoimmunity in Female Infertility and Assisted Reproduction // *Front. Endocrinol.* 2022;13:757158.
2. Hubalewska-Dydejczyk A., Lange J., Ruchala M. Thyroid diseases and fertility disorders – Guidelines of the Polish Society of Endocrinology and Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians // *Endokrynol. Pol.* 2022;73(2):202–211.
3. Wikipedia contributors. Hashimoto's thyroiditis // Wikipedia, The Free Encyclopedia. URL: [hashimotothyroiditis] (дата обращения).
4. Unuane D., Van de Velde I., Velkeniers B. Impact of thyroid autoimmunity and/or dysfunction on infertility and pregnancy // *Hum. Reprod. Update.* 2020;26(6):908–917.
5. Huang Y., Xie B., Li J., et al. Prevalence of thyroid autoantibody positivity in women with infertility: a systematic review and meta-analysis // *BMC Women's Health.* 2024;24:630.
6. Kochman J., Jakubczyk K., Bargiel P. The influence of oxidative stress on thyroid diseases // *Antioxidants (Basel).* 2021;10(9):1442.
7. Mancini A., Di Segni C., Talarico D., et al. Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation // *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(11):1885.
8. Karbownik-Lewińska M. Oxidative damage to macromolecules in the thyroid // *Thyroid Res.* 2012;5:25.
9. Rostami R., Aghasi M., Mohammadi A., Nourooz-Zadeh J. Enhanced oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: inter-relationships to biomarkers of thyroid function // *Clin. Biochem.* – 2013. – Vol. 46. – P. 308–312.
10. Ates I., Yilmaz F.M., Altay M., Yilmaz N., Berker D., Güler S. The relationship between oxidative stress and autoimmunity in Hashimoto's thyroiditis // *Eur. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 173. – P. 791–799.
11. Ates I., Arıkan M.F., Altay M., et al. The effect of oxidative stress on the progression of Hashimoto's thyroiditis // *Arch. Physiol. Biochem.* – 2018. – Vol. 124. – P. 351–356.
12. (Предположительно Рыбакова А.А. и соавт. – в тексте нет точной публикации; рекомендуется заменить на реальную статью при наличии.)
13. Poncin S., et al. Study of oxidative stress and inflammatory status in thyroid disease // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149, No 1. – P. 424–430.
14. Kochman J., Jakubczyk K., Bargiel P. The influence of oxidative stress on thyroid diseases // *Antioxidants (Basel)* – 2021. – Vol. 10, No 9. – Article 1442.
15. Перминова С.Г. Бесплодие у женщин с аутоиммунной патологией щитовидной железы: особенности реализации репродуктивной функции в программах вспомогательных репродуктивных технологий // *Remedium.* 2013. № 8. С. 19–23.
16. Шабалина Е.А., Фадеев В.В. Селенотерапия при тиреоидите Хашимото у пациентов с

- эутиреоидным и гипотиреоидным статусом // Clin. Exp. Thyroidol. 2019. T. 15, № 3. С. 215–222.
17. Nosratzahi Sh., Nosratzahi M., Alijani E. Total Antioxidant Capacity, Salivary Catalase, and Superoxide Dismutase in Hashimoto's Thyroiditis Patients // Acta Medica Iranica. 2024. T. 61, № 12. С. 843–848.
18. Ma M., Xu H., Wang K., Chen Y., Pan T., Zhu Q. Higher oxidative balance score is associated with a decreased risk of infertility: an analysis of NHANES 2013–2020 // Frontiers in Nutrition. 2025. Vol. 12. Article 1493253. DOI:10.3389/fnut.2025.1493253.
19. Ou H., Cai H., Wang Z. Joint association of dietary/lifestyle oxidative balance score with infertility among reproductive-aged US females: a cross-sectional study // Human Fertility (Camb.). 2025 Dec;28(1):2480079. DOI:10.1080/14647273.2025.2480079.
20. Popa E.C., Maghiar L., Maghiar T.A., Brihan I., Georgescu L.M., et al. Hashimoto's thyroiditis and female fertility: endocrine, immune, and microbiota perspectives in assisted reproduction—a narrative review // Biomedicines. 2025;13(6):1495.
21. Popa E.C., Maghiar L., Maghiar T.A., et al. Hashimoto's thyroiditis is the most prevalent autoimmune thyroid disorder and its impact on fertility and assisted reproductive technologies // J Clin Med. 2025 Jul 6;14(13):4770. DOI:10.3390/jcm14134770.
22. Russo M., et al. Melatonin and myo-inositol: supporting reproduction from oocyte to birth // Int. J. Mol. Sci. 2021;22(18):9840.
23. Sadeghpour S., Ghasemnejad-Berenji M., Maleki F., et al. The effects of melatonin on follicular oxidative stress and ART outcomes in women with diminished ovarian reserve: a randomized controlled trial // J. Ovarian Res. 2025;18:5.
24. Mantovani G., et al. SERENA study: selenium supplementation in pregnancy and postpartum thyroiditis recurrence // Endokrynol. Pol. 2019;70(1):Es-E6 (trial outcomes).
-