Эхийн бамбайн дутмагшил ба *In vitro* орчин дахь үр хөврөлийн хөгжлийг холбон судалсан нь

Д.Дөлгөөн[1,2], Ч.Оргилболд[1,2], Э.Будзаяа[2], Э.Аригбөх[1], Б.Номундарь[1,2], Г.Ариунаа[2], Л.Үнэнцацрал[2], Э.Одхүү[1,2], М.Мөнхзол[1], О.Зэсэмдорж[1,2]

[1]АШУҮИС, Био-Анагаахын сургууль, Эмгэг физиологийн тэнхим
[2]RMC Үр шилжүүлэн суулгах үндэсний төв
Цахим шуудан: Dulguun.sci@gmail.com, Утас: 99124565

Түлхүүр үг:
Үргүйдэл
Тиреотропин
Өндгөн эс
Бластоцист

Товч утга:
Үндэслэл: Бамбайн дутмагшил нь фолликул, өндгөн эсийн хөгжил, эндометрийн зузаан, трофобластын тархалт ба ялгаран хөгжил алдагдахад хүргэж, улмаар өндгөвч, умай, умайн хүзүү болон ихсийн физиологийн үйл ажиллагааг доройтуулан, жирэмслэлт болоод төрөлтөд сөргөөр нөлөөлдөг. Иймээс үргүйдэлтэй эмэгтэйчүүдэд тохиолдох бамбай булчирхайн дутмагшил нь үр шилжүүлэн суулгах эмчилгээний үеийн in vitro үр тогтолтод хэрхэн нөлөөлж буйг судлах нь эмчилгээний тактик болон үр дүнд эерэгээр нөлөөлнө хэмээн энэхүү судалгааг гүйцэтгэв. **Зорилго:** Үргүйдэлтэй эмэгтэйчүүдэд ийлдсийн тиреотропин (ТТД) дааврыг тодорхойлж, In vitro орчин дахь үр хөврөлийн чанарт хэрхэн нөлөөлж буйг судлах. **Арга, аргачлал:** Судалгаанд үргүйдэлтэй 208 эмэгтэйг хамруулан, ийлдсийн ТТД дааврыг тодорхойлж, бамбайн олон улсын нийгэмлэгүүдийн (Хүний нөхөн үржихүйн Америкийн нийгэмлэг, Хүний нөхөн үржихүй, Үр хөврөл судлалын Европын нийгэмлэг) зөвлөмжийн дагуу ангилан, тохиолдол (ТТД өндөр буюу >2.5 mIU/L) хяналтын (ТТД хэвийн буюу <2.5 mIU/L) судалгааны загвараар гүйцэтгэв. Ийлдсэнд ТТД-ын хэмжээг ФХУ-Флюресценцийн аргаар (TOSOH AIA360) тодорхойлсон. Өндгөн эсийн хөгжил ба бластоцистыг Kato ladies клиникийн ангиллаар ангилав. Чанарын үзүүлэлтүүдийн хамаарлыг *хи квадрат* тест, тоон утгуудын ялгаатай байдлыг *үл хамааралт т-тест*, эрсдлийг бинари логистик регрессийн шинжилгээгээр үнэлж, статистик үнэн магадлалыг $P<0.05$ гэж тооцлоо. **Үр дүн:** Бид судалгаандаа 21-48 насны 208 эмэгтэйн ийлдсэн дэх тиреотропин дааврын хэмжээг тодорхойлж, биений юмны 333 мөчлөгийн 1171 өндгөн эсийн үзүүлэлттэй холбон судалсан. Судалгаанд хамруулсан шалгуурын дагуу хяналтын бүлэгт (ТТД хэвийн буюу <2.5 mIU/L) 865, тохиолдлын бүлэгт (ТТД өндөр буюу >2.5 mIU/L) 306 эмэгтэй хамрагдсан. Дээрх 2 бүлэгт өндгөн эсийн хөгжлийг харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв ($p<0.05$). Ийлдсийн тиреотропин даавар их байх нь өндгөн эсийн хөгжил удаашрах эрсдлийг 1.5 дахин ихэсгэж байсан (OR=1.578 $p<0.05$). Бластоцистийн суулгалтын хувийг харгалзан, үр тогтох чадавх өндөр ба сул гэж ангилан, ийлдсийн ТТД зөвлөмж хэмжээнээс их байх нь эрсдэл болж буй эсэхийг тооцоход уг эрсдэл 2.5 дахин нэмэгдэж байлаа (OR=2.579 $p<0.05$). **Дүгнэлт:** 1. Бүлгүүдийн хооронд өндгөн эсийн хөгжлийн чанарын үзүүлэлтүүд статистик ач холбогдол бүхий хамааралтай байсан ч өндгөн эсийн боловсролт удаан байх эсэхд тиреотропин дааврын хэмжээ зөвлөмж утгаас өндөр байх нь эрсдэл болохгүй байна. 2. Бластоцистийн хөгжлийн хувьд бүлэг хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдаж тиреотропин дааврын хэмжээ зөвлөмж утгаас өндөр байх нь тааруу зэрэглэлийн бластоцист үүсэх эрсдэлийг 2.5 дахин ихэсгэж байгаа нь транстиретин (TTR) уураг, бамбайн альфа (TRα), бетта (TRβ) рецептор болон бамбайн пероксидазын нөлөөтэй өндгөвч, умайн хүзүү болон ихэст явагддаг физиологийн хэвийн үйл ажиллагаа алдагдаж, фоликулогенез, овуляци, эндометрийн зузаан ба ялгаран хөгжилд сөргөөр нөлөөлсөнтэй холбоотой гэж үзэж байна.

Үндэслэл: Үргүйдэл нь 12 сар ба түүнээс дээш хугацаанд, хамгаалалтгүйгээр бэлгийн харьцаа тогтмол байхад жирэмслэхгүй байгаа, эрүүл мэнд, нийгмийн харилцаа, сэтгэл зүйн сөрөг үр дагаврууд дагуулдаг, нөхөн үржихүйн тогтолцооны өвчин юм. ДЭМБ-ын 2022 оны мэдээлснээр, дэлхий дахинаа 48 сая хос ба 186 сая ганц бие хүмүүст үргүйдэл оношлогджээ. Мөн хөгжиж буй орнуудад нөхөн үржихүйн насны хосуудын 15% нь үргүйдэлд өртдөг байна.[1] Үргүйдлийн нийт шалтгааны 35%-ийг эмэгтэй шалтгаант буюу өндгөвч

олон уйланхайжих хамшинж (PCOS), эндометриоз, үрийн хоолойн бөглөрөл, 30%-ийг эрэгтэй шалтгаант, харин 20%-ийг хосолсон шалтгаант хүчин зүйлс эзлэх ба үлдсэн 15% нь шалтгаан тодорхойгүй байдаг ажээ.[2,3]

Манай оронд Н.Түвшинбаяр нарын (2018) судалснаар эмэгтэйчүүдэд өндгөн эс гадагшлахгүй шалтгаант 38.6%, үрийн хоолойн шалтгаант 25.4%, умайн шалтгаант 11.4%, шалтгаан тодорхойгүй 16.7%, бусад шалтгаант үргүйдэл 7.9%-ийг тус тус эзэлж байсан. Мөн бамбайн үйл ажиллагааны багасалт 22.6%, үүний 83.2%-ийг эмнэлзүйн илрэлгүй гипотиреодизм эзэлж, зулбах эрсдлийг 2.5 дахин ихэсгэж байжээ.[4] Дэлхий даяар бамбай булчирхайн үйл ажиллагааны дутмагшил (гипотиреодизм) 4-5% тархалттай[5], эмэгтэйчүүдэд зонхилон тохиолддог.[6] Эмэгтэйчүүд бамбайн дутмагшилд (гипотиреодизм) өртсөнөөр, ийлдсийн ТТД-ын түвшин нэмэгдэж, триодотиронин (Т3) ба тироксин (Т4) нийлэгжил буурснаар, транстиретин (TTR) уураг, бамбайн альфа (TRα), бетта (TRβ) рецептор болон бамбайн пероксидазын нөлөөтэй өндгөвч, умайн хүзүү болон ихэст явагддаг физиологийн хэвийн үйл ажиллагаа алдагдаж, фоликулогенез, овуляци, эндометрийн зузаан ба ялгаран хөгжилд сөргөөр нөлөөлдөг болохыг судлаачид тогтоожээ.[7] Бамбай булчирхайн дааврууд бодисын солилцооны хэвийн байдлыг хангадаг тул гипотиреодизмын үед үндсэн солилцооны эрчим буурснаар жирэмсний үед ургийн өсөлт саарах, дутуу төрөх, улмаар үр хөндөлт зэрэг эрсдлийг нэмэгдүүлдэг. ТТД-ын бамбай булчирхайн үйл ажиллагааны алдагдалд мэдрэмтгий байдал нь уг булчирхайн үйл ажиллагааг үнэлэх тэргүүн сонголт болдог ажээ.[8-10] Америкийн нөхөн үржихүйн анагаах ухааны нийгэмлэг (ASRM), Европийн нөхөн үржихүйн анагаах ухааны нийгэмлэг ба Америкийн бамбай булчирхайн нийгэмлэгийн гаргасан зөвлөмжөөр үргүйдэлтэй, жирэмслэхээр төлөвлөж буй эмэгтэйчүүдэд ийлдэс дэх ТТД-ыг 2.5 μIU/ml-ээс ихгүй хэмжээнд тохируулан, эмчилгээ хийхийг зөвлөжээ.[11-13]

Бамбай булчирхайн дутмагшлыг тодорхойлж, эмчлэх нь үр шилжүүлэн суулгах эмчилгээний голлох үе буюу өндгөн эс боловсролтоос үр хөврөл (бластоцист) үүсэх шатуудад үзүүлэх сөрөг нөлөөг багасгаж, улмаар үргүйдэл болон жирэмслэлтийн таагүй үр дагараас сэргийлэх ач холбогдолтой тул энэхүү судалгааны ажлыг хийж гүйцэтгэлээ.

Зорилго: Үргүйдэлтэй эмэгтэйчүүдэд ийлдсийн тиреотропин даавыг тодорхойлж, In vitro орчин дахь үр хөврөлийн чанарт үзүүлж буй нөлөөг судлан тогтоох.

Зорилт:

1. Үргүйдэлтэй эмэгтэйчүүдэд тиреотропин даавар зөвлөмж утгаас өндөр байх нь өндгөн эсийн хөгжилд хэрхэн нөлөөлж буйг тодорхойлох.
2. Үргүйдэлтэй эмэгтэйчүүдэд тиреотропин даавар зөвлөмж утгаас өндөр байх нь үр хөврөлийн чанарт хэрхэн нөлөөлж буйг судлах.

Арга, аргачлал: Бид АШУҮИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2022 оны 1 дүгээр сарын 21-ний өдрийн 2022/3-01 дугаарт хурлын шийдвэрийн дагуу судалгааг эхлүүлэх судалгааны ёс зүйн зөвшөөрөл авсан. Энэхүү судалгааг “RMC” үр шилжүүлэн суулгах үндэсний төвд 2019 оны 1 дүгээр сараас 2022 оны 9 дүгээр сар хүртэлх хугацаанд үйлчлүүлсэн үйлчлүүлэгчдийг хамруулж, тохиолдол хяналтын загвараар хийж гүйцэтгэв. Судалгаанаас хасах шалгуурын дагуу бамбайн эмгэг оношлогдсон, пролактин дааврын өөрчлөлттэй, эрэгтэй шалтгаант үргүйдэлтэй, өндгөн эсийн донортой тохиолдлыг тус тус хасаж, сарын тэмдгийн 3 дахь өдөр ийлдсийн ТТД дааврын хэмжээг тодорхойлсон 208 үйлчлүүлэгчийн биеийн юмны 333 мөчлөгийн 1171 өндгөн эсийн мэдээлэлд дүн шинжилгээ хийсэн.

Ийлдсийн ТТД-ын хэмжээг фермент холбоот эсрэг биеийн урвалын флюресценцийн аргаар тодорхойлов (Tosoh corporation, Tokyo, Japan). Хүний нөхөн үржихүй, үр хөврөл судлалын Европын нийгэмлэг болон бамбайн олон улсын нийгэмлэгүүдийн зөвлөмжийг баримтлан, ТТД ≤2.5 μIU/mL бол хяналтын бүлэг, >2.5 μIU/mL бол тохиолдлын бүлэгт ангилсан. Бүлгүүдэд үр хөврөл шилжүүлэн суулгах эмчилгээний үеийн өндгөн эсийн хөгжил түүнд үр тогтоосон эр бэлгийн эсийн үзүүлэлтүүд, үр хөврөлийн чанар зэргийг үнэлэн, тэдгээрт ТТД-ын нөлөөг тодорхойлов. Үрийн шингэний үзүүлэлтийг ДЭМБ-ын 2021 оны Хүний үрийн шингэний лабораторийн шинжилгээ, үнэлгээний зөвлөмжийг баримтлан үнэлэв. Өндгөн эсийн хөгжлийг морфологийн шалгуурт үндэслэн, мейоз хуваагдлын өмнөх үе (GV), метафаз I (MI), метафаз II (MII), бластоцистийн хөгжлийг үр тогтоолтоос 16-18 дахь цагт (үр тогтолт), 40-44 дэх цагт (хуваагдал), 113-116 дахь цагт (бластоцист үүссэн эсэх) тус тус үнэлж, бластоцистыг Kato ladies клиникийн ангиллаар 5 зэрэг (A,B,C,D,E) болгон ангилсан. Үр тогтолтын ба хуваагдлын хувь болон бластоцист үүссэн хувийг “Хүний нөхөн үржихүй, үр хөврөл судлалын Европын нийгэмлэгийн” (ESHRE) зөвлөмжийн (2017) дагуу тус тус үнэлэв.

Судалгааны ажлын үр дүнгийн статистик боловсруулалтыг SPSS 26.0 программ ашиглан гүйцэтгэлээ. Үр дүнг үнэлэхдээ дундаж утга, стандарт хазайлт, бүлэг хоорондын чанарын үзүүлэлтүүдийн хамаарлыг хи квадрат тест, тоон утгуудын ялгаатай байдлыг үл хамааралт т-тестээр, эрсдлийг бинари логистик регрессийн шинжилгээгээр үнэлж, статистик үнэн магадлалыг $P<0.05$ гэж тооцсон.

Үр дүн: Судалгаанд Улаанбаатар хотын “RMC” үр шилжүүлэн суулгах үндэсний төвд үйлчлүүлэгсдээс хамрагдах шалгуурыг хангасан 208 эмэгтэйн биеийн юмны 333 мөчлөгийн 1171 өндгөн эсийн мэдээллийг хамруулсан. Судалгаанд 21-48 насныхан хамрагдсан ба дундаж нас 35±5.1 жил байв. Судалгаанд оролцогчдын ТТД-ын дундаж хэмжээ 2.200±1.6 μIU/mL (0.04-12,00mIU/ml) байлаа. Оролцогчдыг хяналт ба тохиолдлын бүлэгт ангилж, нас, үргүйдлийн хэлбэр, шалтгаан, эрэгтэйн үзүүлэлт зэргийг хамруулав (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. Судалгаанд оролцогчдын ерөнхий үзүүлэлтүүд

Ерөнхий үзүүлэлтүүд	Хяналтын бүлэг (TSH ≤2.5 μIU/mL)	Тохиолдлын бүлэг (TSH >2.5 μIU/mL)	*p* утга
Нийт (n)	n=865	n=306	
Дундаж нас (M±SD) жил	34.48±5.1	36.37±5.053	>0.05
Үргүйдлийн хэлбэр			
Анхдагч	42.10%	32.40%	0.003
Хоёрдогч	57.90%	67.60%	
Үргүйдлийн хэлбэр [a]			
Ановуляцийн шалтгаант эмэгтэй үргүйдэл (N97.0)	7.9% (68/865)	10.8% (33/306)	
Үрийн хоолойн шалтгаант эмэгтэй үргүйдэл (N97.1)	65.5% (567/865)	66.3% (203/306)	
Умайн шалтгаант эмэгтэй үргүйдэл (N97.2)	3.5% (30/865)	7.5% (23/306)	
Умайн хүзүүний шалтгаант эмэгтэй үргүйдэл (N97.3)	5.1% (44/865)	0.00%	
Бусад шалтгаант эмэгтэй үргүйдэл N97.8)	6.5% (56/865)	5.9% (18/306)	
Шалтгаан тодорхойгүй эмэгтэй үргүйдэл (N97.9)	11.6% (100/865)	9.5% (29/306)	
Ийлдсэн дэх ТТД (μIU/mL)	1.482±0.551	4.233±2.077	0.00
Үрийн шингэний концентраци (10^6/ml)[b]	80.9±42.6	88.6±51.2	0.00
Эр бэлгийн эсийн тоо (10^6) [b]	248.3±147.8	310.26±165.5	0.00
Хөдөлгөөнтэй эр бэлгийн эс (%) [b]	61.54%	62.36%	>0.05
Давшилтат хөдөлгөөнтэй эр бэлгийн эс (%) [b]	46.50%	45.50%	>0.05
Хэвийн эр бэлгийн эс (%) [b]	5%	5.10%	>0.05

Тайлбар: *[a]International classification of diseases 10th edition,*
[b]WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen

Судалгаад хамрагсдын дундаж нас хяналтын бүлэгт 34±5.1 жил, тохиолдлын бүлэгт 36±5 жил байсан ба бүлэг хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсангүй. Үргүйдлийн хэлбэрийн хувьд хяналтын бүлгийн 57.9%, тохиолдлын бүлгийн 67.6% нь хоёрдогч үргүйдэлтэй байгаа нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байна. Үргүйдлийн шалтгааны хувьд судалгааны 2 бүлэгт үрийн хоолойн шалтгаант үргүйдэл дийлэнх хувийг эзлэж байв (65.5-66.3%). Эр бэлгийн эсийн үзүүлэлтүүдийн хувьд ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдаагүй. Мөн тохиолдлын бүлэг дахь үр тогтоолтод ашигласан эр бэлгийн эсийн үзүүлэлт болох концентраци болон нийт эр бэлгийн эсийн тоо статистик ач холбогдол бүхий өндөр байгаа нь тус бүлгийн үр тогтолт болон үр хөврөлийн чанарыг дэмжих хүчин зүйл болж байна. Бүлгүүдийн өндгөн эсийн хөгжил, үр тогтолт ба хуваагдлын хувь, бластоцист үүссэн хувь, бластоцист үүссэн цаг, бластоцистийг хөлдөөж хадгалах хүртэлх цаг зэргийг Хүснэгт 2-т үзүүлэв.

Хүснэгт 2. Хяналт ба тохиолдлын бүлгүүдийн өндгөн эс ба үр хөврөлийн үзүүлэлтүүд

IVF үр дүн		Хяналтын бүлэг (TSH ≤2.5 μIU/mL)	Тохиолдлын бүлэг (TSH >2.5 μIU/mL)	*p* утга
Өндгөн эсийн тоо		n=865	n=306	
Өндгөн эсийн хөгжил				
	MII	82.2% (n=711/865)	75.8% (n=232/306)	
	MI	14.1% (n=122/865)	20.6% (n=63/306)	*0.028[a]*
	GV	3.7% (n=32/865)	3.6%=(11/306)	
Үр тогтолтын хувь		75% (n=649/865)	77% (n=238/306)	*0.335*
Хуваагдлын хувь		97% (n=636/649)	99% (n=237/238)	*0.094*
Бластоцист үүссэн хувь		65% (n=422/649)	68% (n=164/238)	*0.502*
Бластоцист үүссэн цаг		115.08±5.2	115.6±5.9	*0.155*
Бластостийг хөлдөөсөн цаг		126.4±10.5	127.24±11.4	*0.025[б]*
Бластоцистийн зэрэглэл				
	A	43.8% (n=156)	44.4% (n=59)	
	B	28.7% (n=102)	20.3% (n=27)	
	C	18.5% (n=66)	15% (n=20)	*0.005[a]*
	D	8.4% (n=30)	17.3% (n=23)	
	E	0.6% (n=2)	3% (n=4)	

Тайлбар: *[a]Хи-квадрат тест; [б]Үл хамааралт T-Тест*

Өндгөн эсийн боловсролтын зэрэг, бластоцистийг хөлдөөсөн цаг нь тохиолдлын бүлэгт хяналтын бүлгийнхтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий ($p<0.05$) ялгаатай байсан. Мөн бластоцистийн зэрэглэл нь бүлэг хооронд ялгаатай байгаа нь тодорхойлогдлоо ($p<0.05$).

Дээрх үр дүнгээс үндэслэн ийлдсийн ТТД-ын хэмжээ зөвлөмж хэмжээнээс өндөр байх нь өндгөн эсийн боловсролт удашраах эрсдэлд хүргэж буй эсэхийг насны нөлөөг хасаж үнэллээ. Мөн суулгалтын хувийг харгалзан C, D, E болон D, E зэрэглэлийн бластоцистийг зэрэглэл тааруу бластоцист хэмээн үнэлж, уг эрсдэлд ийлдсийн ТТД зөвлөмж хэмжээнээс өндөр байх нь нөлөөлж буй эсэхийг тооцов (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. Зөвлөмж хэмжээнээс өндөр ТТД-ын өндгөн эс ба бластоцистэд үзүүлэх нөлөө

Хүчин зүйл		Эрсдэл (Odds ratio)	95% C.I (Lower - Upper)	*p* утга
Өндгөн эсийн боловсролт (Mature/Immature)	ТТД даавар зөвлөмж хэмжээнээс өндөр байх (ТТД >2.5 μIU/mL)	1.578	1.146-2.175	*p=0.005* [a]
Бластоцистийн чанар (AB/CDE)		1.439	0.941-2.200	p>0.05
Бластоцистийн чанар (ABC/DE)		2,579	1.77-4.502	**P=0.001**

Тайлбар: *[a]Насны нөлөөг оруулан тооцов*

Хүснэгтээс харахад ТТД-ын хэмжээ зөвлөмж хэмжээнээс өндөр байх нь өндгөн эсийн боловсролт удаан байх эрсдэлийг 1.5 дахин (OR=1.578, $p<0.05$) ихэсгэж байсан бол зэрэглэл тааруу (D,E) бластоцист үүсэх эрсдэлийг 2.5 дахин (OR=2.579, $p<0.05$) нэмэгдүүлж байна.

Хэлцэмж: Dhillon S (2020) нарын судалгаанд Английн 49 эмнэлгийн 19237 үргүйдэлтэй эмэгтэйчүүд хамрагдсан ба тэдгээрийн 20.1%-д ийлдсийн ТТД-ын хэмжээ > 2.5 mIU/L байсан[14] бол бидний судалгаагаар 26.1%-ийг эзэлж байна.

Repelaer C -ийн 2008-2012 онд гүйцэтгэсэн, шалтгаан тодорхойгүй үргүйдэлтэй 949 эмэгтэйг хамруулсан ретроспектив судалгаанд анх удаа жирэмслэх гэж байгаа шалтгаан тодорхойгүй үргүйдэлтэй эмэгтэйчүүдэд ТТД-ын түвшин өндөр байх хандлагатай байсан ба уг дааврын түвшин хэвийн хэмжээнд буй бүлэгтэй харьцуулахад үр тогтолтын хувь эрс бага байгааг тэмдгэлжээ.[16]

Мөн Karmon.A (2016) нарын үр шилжүүлэн суулгах эмчилгээний 232 цикл хамруулсан судалгаанд өндгөн эсийн донорын TSH дааврын түвшин үр шилжүүлэн суулгаж буй эмэгтэйн TSH дааврын түвшингээс үл хамааран эмнэлзүйн жирэмслэлттэй холбоотой байна гэжээ.[17] Бидний судалгаанд боловсорч гүйцсэн өндгөн эсийн (метафаз II) тоо тохиолдлын бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий бага байсан, мөн зэрэглэл тааруу бластоцист тохиолдлын бүлэгт хяналтын бүлгийнхээс их үүссэн нь бамбай булчирхайн үйл ажиллагаа өндгөн эсийн түвшинд жирэмслэлтэд нөлөөлөх хүчин зүйлийн нэг болохыг харуулж байна.
Mariana M (2018) нар 4205 IVF цикл дэх бластоцист үүсэх явцад үрийн шингэний ерөнхий үзүүлэлт нөлөөлж буй эсэхийг судлахад тухайн циклд дор хаяж нэг бластоцист үүсэх магадлалыг 2 дахин нэмэгдүүлж байжээ.[18] Бидний судалгаанд бүлгүүдийн үр тогтоолтод ашигласан үрийн шингэний үзүүлэлтүүд ДЭМБ-ын зөвлөмж утгаас өндөр тодорхойлогдсон бөгөөд тохиолдлын бүлэг дэх үрийн шингэний ерөнхий үзүүлэлтүүд хяналтын бүлгийнхээс өндөр байгаа нь тохиолдлын бүлэг дэх бластоцист үүсэх магадлалыг дэмжих үзүүлэлт болж байна.

Дүгнэлт:

1. Бүлгүүдийн хооронд өндгөн эсийн хөгжлийн чанарын үзүүлэлтүүд статистик ач холбогдол бүхий хамааралтай байсан ч өндгөн эсийн боловсролт удаан байх эсэхд тиреотропин дааврын хэмжээ зөвлөмж утгаас өндөр байх нь эрсдэл болохгүй байна.
2. Бластоцистийн хөгжлийн хувьд бүлэг хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдаж тиреотропин дааврын хэмжээ зөвлөмж утгаас өндөр байх нь тааруу зэрэглэлийн бластоцист үүсэх эрсдэлийг 2.5 дахин ихэсгэж байгаа нь транстиретин (TTR) ууараг, бамбайн альфа (TRα), бетта (TRβ) рецептор болон бамбайн пероксидазын нөлөөтэй өндгөвч, умайн хүзүү болон ихэст явагддаг физиологийн хэвийн үйл ажиллагаа алдагдаж, фоликулогенез, овуляци, эндометрийн зузаан ба ялгаран хөгжилд сөргөөр нөлөөлсөнтэй холбоотой гэж үзэж байна.

Ном зүй:

1. *WHO. Infertility. Infertility 2022; https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_1. Accessed 2022, 2022.*
2. *Borght MV, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. Clinical Biochemistry 2018;62:2-10.*
3. *Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. Endocrine Reviews 2010;31:702-755.*
4. *Түвшинбаяр Н. Үргүйдэлтэй эмэгтэйчүүдийн бамбай булчирхайн үйл ажиллагааны алдагдлыг ANTI-TPO болон ANTI-TG аутоэсрэгбиетэй холбон судалсан нь. 2018.*
5. *Jessica Rodriguez CNP ECMaDUMP. The Connection Between Thyroid Disorders and Fertility. 2020; https://www.endocrineweb.com/conditions/thyroid/how-your-thyroid-works, May 18, 2020.*
6. *Unnikrishnan AG, Kalra S, Sahay RK, et al. Prevalence of hypothyroidism in adults: An epidemiological study in eight cities of India. Indian J Endocrinol Metab 2013;17:647-652.*
7. *Silva JF, Ocarino NM, Serakides R. Thyroid hormones and female reproduction. Biol Reprod 2018;99:907-921.*
8. *Dunn D, Turner C. Hypothyroidism in Women. Nursing for Wom-*

en's Health 2016;20:93-98.
9. *De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2543-2565.*
10. *Pirahanchi Y TF, Jialal I. . Physiology, Thyroid Stimulating Hormone. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022.*
11. *Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Thyroid 2014;24:1670-1751.*
12. *Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. Fertil Steril 2015;104:545-553.*
13. *Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, et al. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. European Thyroid Journal 2020;9:281-295.*
14. *Dhillon-Smith RK, Tobias A, Smith PP, et al. The Prevalence of Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Women With History of Miscarriage or Subfertility. J Clin Endocrinol Metab 2020;105.*
15. *Organization WH. Salt reduction and iodine fortification strategies in public health. Control of iodine Deficiency Disorders Global Network, Australia 2014.*
16. *Repelaer van Driel-Delprat CC, van Dam E, van de Ven PM, et al. Thyroid function and IVF outcome for different indications of subfertility. Reprod Fertil 2021;2:280-291.*
17. *Karmon AE, Cardozo ER, Souter I, et al. Donor TSH level is associated with clinical pregnancy among oocyte donation cycles. J Assist Reprod Genet 2016;33:489-494.*
18. *Piccolomini MM, Bonetti TC, Motta E, et al. How general semen quality influences the blastocyst formation rate: Analysis of 4205 IVF cycles. JBRA Assist Reprod 2018;22:89-94.*

Investigating the relationship between in vitro embryo development and maternal hypothyroidism

Dulguun D[1,2], Orgilbold Ch[1,2], Budzaya E[2], Arigbukh E[2], Nomundari B[1,2], Ariunaa G[2], Unentsatsral L[2], Odkhuu E[1,2], Munkhzol M[2], Zesemdorj O[2]

[1]MNUMS, School of Biomedicine, Department of Pathophysiology
[2]RMC National IVF Center
E-mail: dulguun.sci@gmail.com, Tel: +976-99124565

Background: Hypothyroidism decreases folliculogenesis, ovulation, endometrial thickness, and differentiation then impairs the physiological functions of the ovaries, uterus, cervix, and placenta, affecting pregnancy and birth. Therefore, we conducted this study, believing that investigating how hypothyroidism affects infertile women's IVF treatment will positively impact treatment tactics and success.
Aim: To determine serum TSH of infertile women and investigate whether it affects the quality of blastocysts.
Materials and Methods: A total of 208 infertile women were included in the study, and the hormone thyrotropin (TSH) was determined. A case-control study design was performed following the recommendations of the International Thyroid Association. The determination of TSH hormone in serum was determined by the ELISA-Fluorescence method. Oocytes were classified according to their development and blastocysts into 5 grades: A, B, C, D, and E according to the Kato ladies' clinical classification. The correlation of qualitative parameters was calculated by the chi-square test, the difference of numerical values was calculated by independent t-test, binary logistic regression analysis was used to calculate risk, and the probability of statistical truth was calculated as $P<0.05$.
Results: In our study, we divided the data of 1171 oocytes from 333 cycles of 208 women aged 21-48 years into the control group (n=865) if the serum thyrotropin hormone level was within the recommended range (<2.5 mIU/L) and the case group (306) if it was >2.5 mIU/L. A statistically significant difference was found when comparing differences in oocyte development between groups ($p<0.05$), and serum thyrotropin levels higher than the recommended value were associated with a 1.5-fold increased risk of delayed oocyte development (OR=1.578 $p<0.05$). Based on the implantation rate, blastocysts of grades A, B, and C were classified as good-grade blastocysts, and grade D and E blastocysts were classified as poor-grade blastocysts. When considering whether the serum thyrotropin hormone was higher than the recommended level was a risk factor, the risk of poor-grade blastocysts was increased by 2.5 times (OR= 2.579 $p<0.05$).
Conclusions:
1. Although there was a statistically significant relationship between the groups, the quality parameters of oocyte development did not appear to be a risk factor for the poor quality of oocyte development.
2. Our study revealed a statistically significant difference between groups, highlighting the significance of thyrotropin hormone levels in reproductive health. Specifically, we found that when thyrotropin hormone levels exceeded recommended values, the risk of developing poor-grade blastocysts increased by 2.5 times. This association is likely linked to the disruption of normal physiological functions in crucial reproductive organs, including the ovary, cervix, and placenta. Elevated thyrotropin levels appeared to negatively impact key reproductive processes, such as folliculogenesis, ovulation, and the thickness and differentiation of the endometrium. These findings underscore the importance of maintaining thyroid hormone balance in optimizing fertility and early embryo development. Further research and clinical monitoring are warranted to better understand and address the implications of thyroid function on reproductive outcomes.

Keywords: Hypothyroidism, Oocyte, Blastocyst, Thyrotropin