

Оригинальное исследование
УДК 618.177 ; 616.441-008.63

ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ НА ТИРЕОТРОПНЫЙ ГОРМОН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ АНТИТЕЛ К ТИРЕОПЕРОКСИДАЗЕ

Е.Ю. Грицкевич¹, Т.В. Казначеева², А.М. Ерохина², Н.А. Марилова¹, Е.Л. Добромыслова¹, А.Г. Кочетов^{3,7}, В.Н. Касян², А.А. Грицкевич^{4,5}, К.Д. Балашова⁶

¹ ООО «Медицинский Центр «МирА», Москва, Россия

² Кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

³ Урологический центр ФГБУ «НМИЦ ВМТ – Центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого МО РФ», Красногорск, Россия

⁴ Кафедра урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии ФПКМР Российского университета дружбы народов, Москва, Россия

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневого» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁷ Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить влияние стимуляции яичников при экстракорпоральном оплодотворении на тиреотропный гормон (ТТГ) в зависимости от наличия и отсутствия антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО).

Материалы и методы. В статье представлено исследование ТТГ у 99 женщин, которым проводилась программа стимуляции овуляции в медицинском центре «МирА» в период с апреля 2021 г. по август 2023 г., до начала протокола и перед переносом или криоконсервацией эмбриона.

Результаты. Выявлено достоверное повышение ТТГ после овариальной стимуляции, которое было более значимым у пациенток при наличии антител к тиреопероксидазе, и не зависело от возраста и массы тела женщин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: овариальная стимуляция, экстракорпоральное оплодотворение, щитовидная железа, тиреотропный гормон, антитела к тиреопероксидазе

КОРРЕСПОНДЕНЦИЯ: Грицкевич Елена Юрьевна, e-mail: genyan.7@mail.ru

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Грицкевич Е.Ю., Казначеева Т.В., Ерохина А.М., [и др.] Влияние стимуляции яичников при экстракорпоральном оплодотворении на тиреотропный гормон в зависимости от наличия или отсутствия антител к тиреопероксидазе // Вестник Медицинского института непрерывного образования. — 2024. — Т. 4, № 2. — С. 18–23. — DOI 10.36107/2782-1714_2024-4-2-18-23.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

THE EFFECT OF CONTROLLED OVARIAN HYPERSTIMULATION ON THYROID-STIMULATING HORMONE DEPENDING ON THYROID PEROXIDASE ANTIBODIES PRESENCE DURING IN VITRO FERTILIZATION

E.Yu. Gritskevich¹, T.V. Kaznacheeva², A.M. Erokhina², N.A. Marilova¹, E.L. Dobromyslova¹, A.G. Kochetov^{3,7}, V.N. Kasyan², A.A. Gritskevich^{4,5}, K.D. Balashova⁶

¹ LLC "Medical Center "MirA". Moscow, Russia

² Department of Reproductive Medicine and Surgery, Federal Postgraduate Educational Institution, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Ministry of Health of Russia. Moscow, Russia

³ Urological Center of the National Medical Research Center High Medical Technologies, Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky. Krasnogorsk, Russia

⁴ Department of Urology with Courses in Oncology, Radiology and Andrology of the Faculty of Continuing Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, Russia

⁵ National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky of the Ministry of Health of Russia. Moscow, Russia

⁶ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Moscow, Russia

⁷ Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH). Moscow, Russia



ABSTRACT

Background. To study the effect of controlled ovarian hyperstimulation (COH) during in vitro fertilization on thyroid-stimulating hormone (TSH) depending on thyroid peroxidase antibodies (Anti-TPO) presence.

Materials and methods. 99 women who underwent COH treatment at the “MirA” medical center from April 2021 to August 2023 were included in this study. TSH levels before the start of COH and before embryo transfer or cryopreservation were evaluated.

Results. A significant rise TSH levels after COH was revealed, more significant in patients with Anti-TPO presence, which did not depend on women’s age and body weight.

KEYWORDS: controlled ovarian hyperstimulation, in vitro fertilization, thyroid, thyroid-stimulating hormone, thyroid peroxidase antibodies

CORRESPONDENCE: Elena Yu. Gritskevich, e-mail: genyan.7@mail.ru

FOR CITATIONS: Gritskevich E.Yu., Kaznacheeva T.V., Erokhina A.M., [et al.] The effect of controlled ovarian hyperstimulation on thyroid-stimulating hormone depending on thyroid peroxidase antibodies absence during in vitro fertilization. // Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education. — 2024. — V. 4, No. 2. — P.18–23. — DOI 10.36107/2782-1714_2024-4-2-18-23.

FUNDING SOURCE: The authors declare no funding for the study.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST: The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам Всемирной организации здравоохранения более 48 миллионов супружеских пар и 186 миллионов человек в мире страдают бесплодием [1]. В России частота бесплодия колеблется от 17,2% до 24% в различных регионах [2]. Это предполагает активное использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которые применяются вот уже более четырех десятилетий. Стимуляция яичников или овариальная стимуляция (ОС) в рамках программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) оказывает влияние на репродуктивную ось, которая тесно связана с гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной осью. Влияние ЭКО на параметры тиреоидной функции может быть опосредовано различными механизмами. Так, значительное повышение уровня эстрадиола (Е2) приводит как к увеличению глобулина, связывающего половые гормоны, так и тиреодсвязывающего глобулина, что снижает уровень свободных гормонов щитовидной железы и по принципу отрицательной обратной связи приводит к увеличению ТТГ [3]. С другой стороны, введение хорионического гонадотропина для созревания ооцитов может непосредственно стимулировать рецепторы ТТГ на уровне щитовидной железы, что вызывает повышение уровня гормонов щитовидной железы и последующее снижение уровня ТТГ [4]. В программах ЭКО используются агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона, которые также изменяют функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, соответственно, влияя на функцию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси [5–6]. Важность изучения этих взаимодействий обусловлена паракринной и интракринной ролью тиреоидных гормонов на репродуктивную систему, влиянием на ангиогенез, иммунологические процессы, потенциальное

воздействие на процесс имплантации эмбриона при беременности, наступившей как естественным путем, так и при помощи ВРТ [7]. Актуальность исследований в этой области также основана на предположении, что повышение Е2 и ТТГ у матери в первом триместре беременности могут влиять на уровень тиреоидных гормонов у потомства, зачатого при помощи ЭКО [8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое наблюдательное исследование было включено 99 женщин, обратившихся в МЦ «МирА» по поводу бесплодия для проведения стимуляции овуляции в протоколах ВРТ в медицинском центре в период с апреля 2021 г. по август 2023 г. Условием включения было наличие данных о АТ-ТПО и уровне ТТГ перед началом программы стимуляции овуляции в рамках протокола ВРТ. Повторное исследование ТТГ проводилось перед переносом или криоконсервацией эмбриона. Концентрация ТТГ определялась хемилюминесцентным методом в автоматическом иммунохимическом анализаторе ARCHITECT i2000SR. Референсные показатели для ТТГ 0,17–4,05 мЕд/л, АТ-ТПО — 0–30 мЕд/л. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 26. Нормальность распределений проверялась методом Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде средней (М) со стандартным отклонением (SD) при нормальном распределении и медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Для исследования статистической значимости различий ТТГ до и после овариальной стимуляции использовался парный t-критерий Стьюдента в общей когорте пациентов и критерий Уилкоксона для отдельных групп. Проведен гос-анализ для оценки влияния наличия или отсутствия АТ-ТПО на изменения ТТГ. Критический уровень значимости

при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался менее 0,05. Исследование было одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол заседания № 02 от 15.02.2024).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст пациенток составлял от 23 до 47 лет, средний возраст $36,74 \pm 0,54$ лет. Все пациентки до протокола ВРТ имели показатели ТТГ в пределах референсных значений, поскольку это было одним из условий включения в программу ЭКО, средний уровень ТТГ до начала стимуляции овуляции составил $1,55 \pm 0,06$ мЕд/л. 12 пациенток в исследовании принимали левотироксин по поводу гипотиреоза или субклинического гипотиреоза (СГ) и были медикаментозно компенсированы. АТ-ТПО были повышены у 30 пациенток. Медиана ИМТ составила $22,2 \text{ кг/м}^2$ [20,3; 30,2], ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) отмечалось у 6 женщин, избыток массы тела ($\text{ИМТ} 25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$) — у 24 человек, дефицит массы тела ($\text{ИМТ} < 18,5 \text{ кг/м}^2$) — у 7 человек.

Мы оценивали статистическую значимость изменений ТТГ в процессе наблюдения. Данные представлены в таблице 1.

При оценке динамики ТТГ на фоне стимуляции овуляции отмечалось статистически значимое повышение показателя ($p < 0,001$). Изменения ТТГ оценивались также в различных группах. Статистически значимое повышение ТТГ отмечено в группах пациенток, получающих левотироксин (дозировка препаратов не изменялась), при отсутствии повышения АТ-ТПО, при повышении АТ-ТПО (табл. 2).

Оценена возможность влияния наличия повышенных АТ-ТПО на изменение ТТГ с помощью метода ROC-кривых. Результаты представлены на рис. 1.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи повышения АТ-ТПО и изменения ТТГ, составила $0,679 \pm 0,068$ с 95% ДИ: 0,545–0,813. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,005$). Чувствительность и специфичность метода составили 66,7% и 62,3% соответственно. Корреляционная связь возраста и изменения ТТГ, оцененная с помощью коэффициента корреляции Пирсона, статистически не значима ($p = 0,11$), также не выявлено корреляционной связи ИМТ и изменения ТТГ ($p = 0,7$).

Проведена оценка исходов беременности в зависимости от изменения ТТГ у пациенток, которым проводился перенос эмбрионов в том же цикле, что и ОС. Пациентки ($N = 55$) разделены на две группы: 1 группа — беременность наступила и пролонгировалась ($N = 35$), 2 группа — беременность не наступила, либо только биохимическая беременность ($N = 20$).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи повышения ТТГ и исходов беременности, составила $0,679 \pm 0,068$ с 95% ДИ: 0,545–0,813. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,005$). Чувствительность и специфичность метода составили 66,7% и 62,3% соответственно.

Таблица 1. Оценка изменений ТТГ на двух этапах наблюдения в общей когорте ($N = 99$).

Показатель	Этапы наблюдения		p
	Исходно M $\pm$ SD	После стимуляции овуляции M $\pm$ SD	
ТТГ, мЕд/л	$1,55 \pm 1,38$	$2,88 \pm 0,06$	$< 0,001^*$

* — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 2. Оценка изменений ТТГ на двух этапах наблюдения по группам

Показатель	N	Этапы наблюдения		p
		Исходно Me [Q ₁ –Q ₃]	После стимуляции овуляции Me [Q ₁ –Q ₃]	
ТТГ ₁ , мЕд/л	12	1,92 [0,93–2,2]	2,88 [1,62–4,5]	0,034*
ТТГ ₂ , мЕд/л	69	1,29 [0,99–2,03]	2,42 [1,75–3,3]	$< 0,001^*$
ТТГ ₃ , мЕд/л	30	1,77 [1,06–2,2]	3,66 [2,73; 4,80]	$< 0,001^*$

* — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) ТТГ₁ — получающие левотироксин, ТТГ₂ — при отрицательных АТ-ТПО, ТТГ₃ — при повышении АТ-ТПО

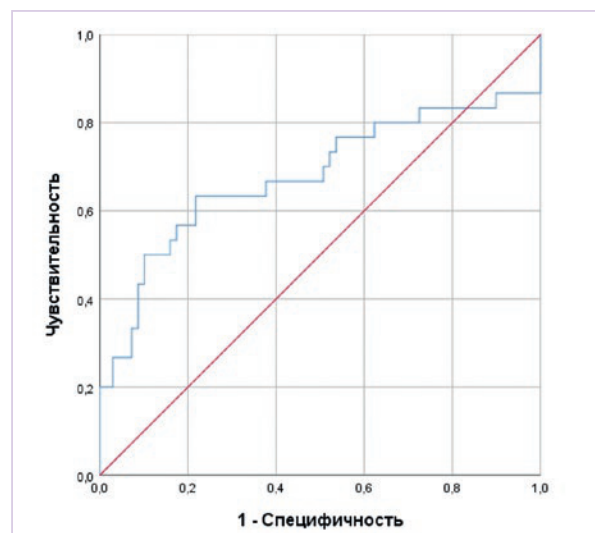


Рис. 1. Оценка взаимосвязи наличия повышенных АТ-ТПО и изменения ТТГ.

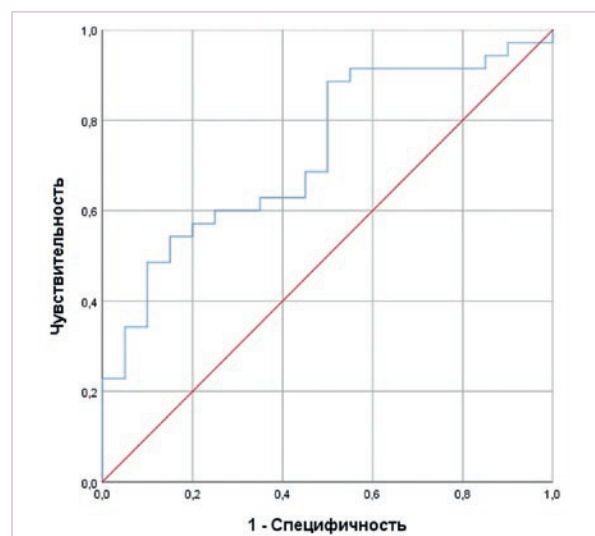


Рис. 2. Оценка взаимосвязи исходов беременности и изменения ТТГ.

Далее нами было проанализировано влияние наличия положительных АТ-ТПО на результативность протокола в данной группе пациенток (перенос эмбрионов в том же цикле, что и ОС, N=55).

При сравнении частоты наступления беременности после переноса в зависимости от наличия АТ-ТПО были получены статистически значимые различия ($p=0,004$). Шансы наступления беременности значимо уменьшались при наличии АТ-ТПО (ОШ 0,167; 95% ДИ: 0,05-0,56). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ($V=0,405$).

Таблица 3. Влияние положительных АТ-ТПО на наступление беременности

Исход	Наличие АТ-ТПО (n=19)		Отсутствие АТ-ТПО (n=36)		p	ОШ; 95% ДИ
	Абс.	%	Абс.	%		
Наступление беременности	7/19	36,8	28/36	77,8	0,004*	0,167; 0,05-0,56
Ненаступление беременности	12/19	63,1	8/36	22,2		

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование, насколько нам известно, одно из немногочисленных российских исследований, оценивающих тиреоидную функцию у женщин при стимуляции яичников в протоколах ЭКО. Изменения ТТГ при использовании вспомогательных репродуктивных технологий оценивалось в большом количестве зарубежных исследований. В части исследований ТТГ оценивался во время введения триггера финального созревания ооцитов [9–10], в других исследованиях — одновременно с анализом ХГЧ крови или в обеих этих точках [11–13]. В 2021 году A.Busnelli и соавт. опубликовали систематический обзор и метаанализ этих исследований, который, как и наше исследование, проведенное на российских пациентках, выявляет значимое повышение ТТГ после проведения стимуляции овуляции в рамках протокола ЭКО [14]. Метаанализ A.Busnelli и соавт., а также новое исследование Y.Zhang и соавт., не вошедшее в обзор A.Busnelli, выявили, что изменение ТТГ было особенно выражено при наступлении беременности и при наличии гипотиреоза в анамнезе и проведении заместительной гормональной терапии левотироксином [14]. Противоречивыми остаются данные о различном влиянии агонистов и антагонистов ГнРГ на функцию щитовидной железы. Есть исследования, свидетельствующие о том, что уровень ТТГ существенно не изменялся при лечении агонистами ГнРГ, но повышался в протоколах с антагонистами ГнРГ [15], а в метаанализе A.Busnelli выявлено значимое повышение ТТГ в протоколах с агонистами ГнРГ как во время триггера финального созревания ооцитов, так и при исследовании ХГЧ [14]. В большинстве исследований, включенных в систематический обзор A.Busnelli, при обсуждении патофизиологических механизмов повышения уровня ТТГ при ОС придава-

лось значение повышению E2. Насколько дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси в результате ОС влияет на повышение ТТГ, и связано ли это с повышением E2, пока неясно. Логичным представляется предположение, что в протоколах с агонистами ГнРГ более выраженное и длительное влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось приводит к более значимому влиянию на тиреоидную функцию, но в доступных изучению исследованиях авторам не удалось продемонстрировать четкие различия в зависимости от типа протокола или уровня E2. В нашем исследовании пациентки преимущественно получали антагонисты ГнРГ, поэтому разделение на группы по данному признаку не проводилось. Спорным остается и влияние повышения АТ-ТПО на изменение ТТГ: в метаанализе 2 датских когортных исследований, включившим 7587 женщин, повышение АТ-ТПО не приводило к повышению ТТГ, однако, авторы пришли к выводу, что при наличии АТ-ТПО наблюдается нарушение реакции щитовидной железы на ХГЧ, что может объяснить более высокий риск прерывания беременности у этих женщин, и предположили, что требуется изменение подхода к ведению таких женщин [16]. В нашем исследовании повышение АТ-ТПО было ассоциировано как с более значимым повышением ТТГ, так и с худшими исходами протоколов, однако эти данные ограничены небольшой выборкой.

Несмотря на то, что результаты проспективных исследований, в том числе и нашего, а также данные систематического обзора и метаанализа A.Busnelli и соавт. свидетельствуют о значимом повышении ТТГ через 2 недели после эмбриотрансфера (ЭТ) с последующим снижением, пока нет окончательного ответа на вопрос, когда, при каких значениях ТТГ и у кого следует корректировать данное повышение назначением левотироксина [3,5,14]. В течение всей беременности функция щитовидной железы у здоровых беременных женщин без структурных нарушений щитовидной железы претерпевает динамические изменения для удовлетворения повышенных потребностей в тиреоидных гормонах. Тенденцию к постепенному повышению ТТГ у 86% здоровых беременных женщин на протяжении беременности продемонстрировало испанское исследование, опубликованное в 2023 году [17]. В 2023 году было опубликовано интересное китайское исследование, оценивающее влияние уровня ТТГ на исходы ЭКО у пациенток при переносе эмбрионов в том же цикле, что и ОС. В проспективное исследование включено 664 человека, у 449 из которых ТТГ после ОС был более 0,55 и менее 2,5 мЕд/л, а у 215 женщин ТТГ был от 2,5 до 4,78 мЕд/л. Исследователи не выявили значимой разницы между данными группами по уровню наступления беременности, прерыванию беременности, живорождений даже после поправки на возраст, массу тела, наличие АТ-ТПО, особенности протоколов [18]. Метаанализ 13 исследований, включивший 7970 беременных с СГ и положительными антитиреоидными антителами, продемонстрировал, что субклинический гипотиреоз во время

беременности может быть ассоциирован с неблагоприятными исходами для матери и новорожденного, а лечение левотироксином ассоциировано с улучшением клинических исходов беременности у женщин с СГ [19]. В субанализе пациенток после ЭКО (5 исследований), выявлено, что преимущества при назначении левотироксина в отношении неразвивающейся беременности имели женщины с СГ. Однако положительного влияния назначения левотироксина на уровень неразвивающейся беременности и преждевременных родов у пациенток в протоколах ЭКО с положительными антитиреоидными антителами не выявлено [19]. Наше исследование включало небольшую выборку пациенток с положительными антитиреоидными антителами, и выявило увеличение частоты ненаступления беременности при наличии антитиреоидных антител, но оно не позволяет сделать вывод о роли назначения препаратов левотироксина в связи с малой мощностью. Российские клинические рекомендации по гипотиреозу рекомендуют терапию левотироксином натрия женщинам с положительными АТ-ТПО и $TTG > 4$ и < 10 мЕд/л, и указывают на возможность использования такой терапии у женщин при $TTG > 2,5$ и < 4 мЕд/л [20]. Можем ли мы интерполировать эти данные на женщин в протоколах ВРТ? Ответ на этот вопрос должны дать более обширные мультицентровые

исследования, выполненные на российской популяции женщин. Наше исследование имеет множество ограничений: оно включало небольшую выборку женщин, было ограничено в количестве исследуемых параметров тиреоидного обмена, не включало исследование других показателей гомонального статуса и биохимических показателей, а также было ограниченным во времени наблюдения, поскольку после наступления беременности часть женщин из нашей выборки наблюдается в других медицинских учреждениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования вкупе с данными исследований последних лет подчеркивают необходимость рассматривать изменения функции щитовидной железы у женщин при ОС в рамках протоколов ВРТ как динамические, преходящие. Поскольку по этическим соображениям большинство исследований при беременности являются наблюдательными, видимо, требуются исследования с большим количеством участниц и с большим количеством точек оценки и исследуемых показателей для создания российской позиции в отношении референсных диапазонов параметров тиреоидной функции женщин при ЭКО и генерации критериев назначения заместительной терапии левотироксином.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Infertility. (<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infertility>)
2. Женское бесплодие. Клинические рекомендации МЗ РФ. (<https://library.mededtech.ru/rest/documents/KP641/>)
3. Du Y.J. et al. Effects of controlled ovarian stimulation on thyroid stimulating hormone in infertile women // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. — 2019. — Т. 234. — С. 207–212.
4. Zhang Y. et al. TSH levels after fresh embryo transfer are associated with reproductive outcomes in euthyroid women undergoing the first IVF/ICSI cycles // *Scientific Reports*. — 2023. — Т. 13. — № 1. — С. 8963. doi: 10.1038/s41598-023-36276-0. PMID: 37268813; PMCID: PMC10238435.0.
5. Poppe K. et al. Thyroid function after controlled ovarian hyperstimulation in women with and without the hyperstimulation syndrome // *Fertility and sterility*. — 2011. — Т. 96. — № 1. — С. 241–245.
6. Mintziori G. et al. Thyroid function during ovarian stimulation: a systematic review // *Fertility and sterility*. — 2011. — Т. 96. — № 3. — С. 780–785.
7. Marin L. et al. Thyroid dysfunction after gonadotropin-releasing hormone agonist administration in women with thyroid autoimmunity // *International Journal of Endocrinology*. — 2022. — Т. 2022. doi: 10.1155/2022/6331657. PMID: 35465072; PMCID: PMC9019438.
8. Lv P.P. et al. Altered thyroid hormone profile in offspring after exposure to high estradiol environment during the first trimester of pregnancy: a cross-sectional study // *BMC medicine*. — 2014. — Т. 12. — С. 1–10. doi: 10.1186/s12916-014-0240-0. PMID: 25511686; PMCID: PMC4293815.
9. Reinblatt S. et al. Thyroid stimulating hormone levels rise after assisted reproductive technology // *Journal of assisted reproduction and genetics*. — 2013. — Т. 30. — С. 1347–1352.
10. Benaglia L. et al. Incidence of elevation of serum thyroid-stimulating hormone during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. — 2014. — Т. 173. — С. 53–57.
11. Gizzo S. et al. The potential role of GnRH agonists and antagonists in inducing thyroid physiopathological changes during IVF // *Reproductive Sciences*. — 2016. — Т. 23. — № 4. — С. 515–523.
12. Mintziori G. et al. Thyroid function and autoimmunity during ovarian stimulation for intracytoplasmic sperm injection // *Reproduction, Fertility and Development*. — 2017. — Т. 29. — № 3. — С. 603–608.
13. AK A.K. et al. Maternal thyroid function in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation during in-vitro fertilization and its relation to reproductive outcome // *Minerva ginecologica*. — 2017. — Т. 69. — № 5. — С. 431–437.
14. Busnelli A., Cirillo F., Levi-Setti P.E. Thyroid function modifications in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis // *Fertility and Sterility*. — 2021. — Т. 116. — № 1. — С. 218–231. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.029. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33838869.

15. Mintziori G., Goulis D.G. In vitro fertilization/intracytoplasmic insemination and thyroid function: reviewing the evidence // *Metabolism*. — 2018. — Т. 86. — С. 44–48. doi: 10.1016/j.metabol.2018.03.021. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29604363.
16. Korevaar T.I. M. et al. Thyroid autoimmunity impairs the thyroidal response to human chorionic gonadotropin: two population-based prospective cohort studies // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2017. — Т. 102. — № 1. — С. 69–77. doi: 10.1210/jc.2016-2942. PMID: 27754809.
17. Soldevila B. et al. Longitudinal trajectories of maternal TSH in healthy pregnant women in Catalonia // *European Thyroid Journal*. — 2023. — Т. 12. — № 5. doi: 10.1530/ETJ-23-0016. PMID: 37429330; PMCID: PMC10448591.
18. Huang N. et al. Impact of thyroid-stimulating hormone levels after controlled ovarian hyperstimulation on in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcomes in women with fresh embryo transfer: a prospective cohort study // *Frontiers in Endocrinology*. — 2023. — Т. 14. — С. 1159991. doi: 10.3389/fendo.2023.1159991
19. Rao M. et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis // *Human reproduction update*. — 2019. — Т. 25. — № 3. — С. 344–361. doi: 10.1093/humupd/dmz003. PMID: 30951172.
20. Гипотиреоз. Клинические рекомендации МЗ РФ. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/531_3

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Грицкевич Елена Юрьевна — к.м.н., врач-эндокринолог, ООО «МЦ «МирА», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0086-869X>; eLibrary SPIN: 4125-2055.

Казначеева Татьяна Викторовна — к.м.н., доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФДПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-2984-4162>.

Ерохина Александра Максимовна — аспирант кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФДПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: <http://orcid.com/0000-0002-1882-1048>.

Марилова Нина Александровна — к.м.н., врач акушер-гинеколог, ООО «МЦ «МирА», Москва, Россия.

Добромыслова Гаяне Леонтьевна — врач акушер-гинеколог, ООО «МЦ «МирА», Москва, Россия.

Кочетов Александр Геннадиевич — д.м.н., начальник урологического центра ФГБУ «НМИЦ ВМТ — Центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневского МО РФ», заведующий кафедрой урологии МИНО ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия.

Касян Виктория Николаевна — к.м.н., доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФДПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия.

Балашова Ксения Денисовна — студентка ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Грицкевич Александр Анатольевич — д.м.н., профессор образовательного отдела НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского, профессор кафедры урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии ФПКМР Российского университета дружбы народов, Москва, Россия.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Грицкевич Елена Юрьевна — анализ литературных данных, разработка методологии исследования; проведение статистической обработки, обобщение результатов, написание текста рукописи.

Ерохина Александра Максимовна, Балашова Ксения Денисовна — анализ литературных данных.

Казначеева Татьяна Викторовна, Марилова Нина Александровна, Касян Виктория Николаевна, Добромыслова Гаяне Леонтьевна — сбор и систематизация данных.

Грицкевич Александр Анатольевич — обоснование концепции исследования (формулирование идеи, разработка дизайна исследования, исследовательских целей и задач); редактирование текста рукописи.

Кочетов Александр Геннадиевич — критический пересмотр, коррекция текста рукописи, подготовка и редактирование текста, ресурсное обеспечение анализа

ПОСТУПИЛА: 10.03.2024

ПРИНЯТА: 29.04.2024

ОПУБЛИКОВАНА: 25.06.2024