

УДК 612.821:618.177-089.888.71
ББК 57.125
Н 19

Васильева Валентина Валерьевна

Доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, Ростов-на-Дону, e-mail: v.vasiljeva@rniiap.ru

Боташева Татьяна Леонидовна

Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, Ростов-на-Дону, e-mail: t_botasheva@mail.ru

Заводнов Олег Павлович

Кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, Ростов-на-Дону, тел. (863) 2009259, e-mail: ozz2007@mail.ru

Железнякова Елена Васильевна

Кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, Ростов-на-Дону, e-mail: elena.Gel.1961@yandex.ru

Бабаян Каринэ Теватосовна

Младший научный сотрудник акушерско-гинекологического Ростовского государственного медицинского университета, Ростов-на-Дону, e-mail: karinakeln77@mail.ru

Нейрофизиологические корреляты формирования гестационной доминанты при использовании вспомогательных репродуктивных технологий

(Рецензирована)

Аннотация. Биоэлектрическая активность мозга исследовалась у 204 пациенток, проходивших программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Обнаружена более выраженная активация височно-центральных областей левого полушария у женщин с положительным исходом программ ЭКО, что расценивается как признак образования гестационной доминанты. Предлагаются пути повышения эффективности ЭКО, основанные на исследовании механизмов центрo-периферической интеграции в системе женской репродукции.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, электроэнцефалограмма, функциональная межполушарная асимметрия, гестационная доминанта.

Vasilyeva Valentina Valeryevna

Doctor of Biology, Associate Professor, Leading Researcher of Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: v.vasiljeva@rniiap.ru

Botasheva Tatyana Leonidovna

Doctor of Medicine, Professor, Principal Researcher of Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: t_botasheva@mail.ru

Zavodnov Oleg Pavlovich

Candidate of Biology, Researcher of Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, ph. (863) 2009259, e-mail: ozz2007@mail.ru

Zheleznyakova Elena Vasilyevna

Candidate of Medicine, Researcher of Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: elena.Gel.1961@yandex.ru

Babayan Karine Tevatosovna

Junior Researcher of Department of Obstetrics and Gynecology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: karinakeln77@mail.ru

Neurophysiological correlations of forming gestational dominant while using additional reproductive technologies

Abstract. Brain bioelectric activity was studied in 204 patients, who were submitted in vitro fertilization. The left-side cortical activation of the temporal and central zones of the brain of women, who became pregnant as a result of IVF program has been identified, which seems to indicate the gestation dominant formation. We offer the ways of increasing efficacy of the IVF methods based on the investigation of the mechanisms of central-peripheral integration in women's reproductive system.

Keywords: in vitro fertilization, encephalogramme, functional interhemispherical asymmetry, gestational dominant.

1. Введение

Бесплодие супружеских пар является актуальной проблемой в современной медицине. Применение вспомогательных репродуктивных технологий, в частности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), дает надежду на решение этой проблемы вне зависимости от причин бесплодия. В то же время наступление беременности в результате ЭКО составляет 25–35%, что обуславливает несомненную актуальность работ, направленных на поиск различных подходов к оптимизации программ ЭКО [1, 2]. Анализ данных литературы свидетельствует о формировании гестационной доминанты, образующейся при физиологической спонтанной беременности, имеющей нейрофизиологические корреляты [3–6]. В случае индуцированной беременности с точки зрения физиологии необходимо детальное изучение механизмов и коррелятов организации репродуктивных процессов при длительном и мощном фармакологическом воздействии на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему [7]. На наш взгляд, оптимизация программ ЭКО требует учета морфо-функциональных асимметрий женской репродуктивной системы при индуцированной беременности.

Цель: исследование электрофизиологических параметров мозга у пациенток, проходящих программу экстракорпорального оплодотворения.

2. Материалы и методы исследования

Электрофизиологическое обследование проводилось у 204 пациенток программы ЭКО Ростовского НИИ акушерства и педиатрии. Регистрация электроэнцефалограмм (ЭЭГ) пациенток осуществлялась на четырех этапах: на 2-й день менструального цикла до проведения стимуляции (фон); перед пункцией (забором яйцеклеток на фоне гормонотерапии); на 14–15 день после переноса эмбрионов в матку; на 6–7 неделе беременности при ее наступлении.

Запись ЭЭГ в состоянии «глаза закрыты» (монополярно по схеме «10-20») и анализ (спектральный и когерентный) проводили комплексом ЭЭГА-21/26 «Энцефалан 131-03» (Россия, г. Таганрог). Анализировались стандартные отведения: лобные (F3-F4), височные (F7-F8, T3-T4, T5-T6), центральные (C3-C4), теменные (P3-P4), затылочные (O1-O2). Длительность записи составляла 15 минут при полосе частот от 0,1 до 30 Гц и частоте дискретизации сигнала 160 Гц по каждому из каналов. С помощью преобразования Фурье анализировались участки записи (шесть 5-секундных ЭЭГ-эпох) и производился расчет спектров мощности и когерентности в диапазоне частот тета- (4–7 Гц), альфа- (8–13 Гц) и бета- (14–30) ритмов ЭЭГ. Для показателей мощности использовали \log -трансформацию, а когерентности – Z-преобразование. Далее определяли средние значения спектральной мощности (СпМ) ЭЭГ у каждого отведения и когерентности во всех диапазонах для внутрислоушарных и симметричных межполушарных пар отведений.

Статистический анализ проводили при использовании многофакторного дисперсионного анализа, выделяя три основных фактора: *этап* (Э, уровни: фон (I), пункция (II), перенос с эмбрионов (III), беременность (IV)); *ритм* (Р, уровни: тета, альфа, бета); *область* (О, уровни: F3, F4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, C3, C4, P3, P4, O1, O2); *пары отведений* (ПО, уровни: внутрислоушарные и межполушарные пары отведений). При анализе межполушарных отношений использовали дополнительный фактор – *полушария* (ПШ, уровни: левое (ЛП) и правое (ПП)). Характеристики когерентности анализировались отдельно для внутрислоушарных и симметричных и отведений. Достоверность различий оценивалась при величине $P \leq 0,05$, а при $0,05 \leq P \leq 0,08$ – говорили о тренде. Ультразвуковой мониторинг на фоне программы ЭКО проводили на 2-й день менструального цикла и далее ежедневно до пункции яичников. Беременность констатировали на 28-й день после переноса эмбрионов. Все обследуемые женщины были разбиты на подгруппы в соответствии с уровнями этого фактора. Первая подгруппа (А) состояла из 153 респонденток, для которых беременность не случилась. Вторую подгруппу (В) составили 25 женщин, у которых наступившая беременность окончилась родами. К третьей подгруппе (С) были отнесены 26 пациенток, беременность которых констатировали ультразвуковым и гормональным обследованиями, но затем в разные сроки происходило ее самопроизвольное прерывание. Статистическая обработка полученных эмпирических

данных велась с использованием пакетов прикладных программ “Statistica 10.01”, “EXCEL 2010”, “IBM SPSS 24.0”, “Deductor Studio 5.3”.

3. Результаты

Сравнительный анализ спектральных показателей ЭЭГ у женщин на различных этапах программы ЭКО выявил статистически значимые отличия. Так, спектры мощности мозга пациенток, беременность которых наступала вне зависимости от последующего ее исхода (продолгование или прерывание), не имели достоверных различий на всех этапах программы. При этом достоверные различия характеристик ЭЭГ обнаруживались в сопоставлении с группой женщин, для которых беременность не наступала. В фоне суммарная мощность ЭЭГ частот височных зон коры пациенток, для которых в результате программ ЭКО беременность состоялась, была выше, в сравнении с пациентками при отрицательном результате ЭКО (табл. 1).

Таблица 1

Анализ влияния выделенных факторов на спектральную мощность ЭЭГ пациенток

Факторы	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>P</i>
Э (этап ЭКО)	3; 513	3,52	0,007
Р (ритм)	3; 524	94,23	0,000
О (область)	13; 1986	154,92	0,000
ЭхР	9; 1587	1,48	0,180
ЭхО	39; 7237	2,88	0,000
РхО	39; 7347	58,03	0,000
ЭхРхО	117; 22531	1,14	0,032

Обозначения: *df* – число степеней свободы; *F* – критерий Фишера; *P* – вероятность; **жирным шрифтом** выделены достоверные различия ($P \leq 0,05$)

Сравнительный анализ показал различия в региональном распределении ЭЭГ-частот в подгруппах при разном исходе программы ЭКО.

Гормональная стимуляция, имеющая место согласно протоколам ЭКО, приводила к тому, что отличия исчезали, вероятно, вследствие более глобальных и разнонаправленных изменений, обусловленных повышением гормонального фона, однако после подсадки эмбрионов указанные выше отличия вновь обнаруживались. Наиболее выраженные различия между электрограммами пациенток отмечались в височных областях коры, преимущественно в диапазоне бета-ритма (рис. 1).

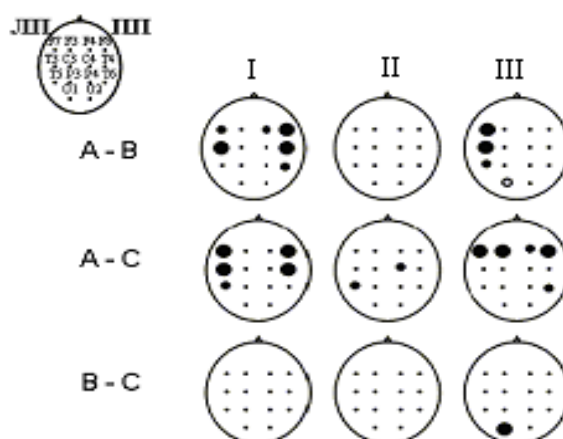


Рис. 1 Результаты сравнительного анализа спектральных параметров ЭЭГ у пациенток с различным исходом ЭКО

Обозначения: I, II, III – этапы программ; А, В, С – подгруппы женщин с разным исходом программ; большие круги – достоверное повышение спектра мощности ЭЭГ, малые – тренд; ЛП, ПП – левое, правое полушария; F3, F4, ..., O1, O2 – отведения по системе «10-20»

У пациенток с различным исходом ЭКО обнаружен разный характер межполушарного распределения частот ЭЭГ. Для респонденток, беременность которых завершилась родами, в

фоне отмечался более высокий уровень спектральной мощности ЭЭГ частот в задних областях правого полушария. При гормональной терапии в начале межполушарные различия сглаживались, а потом складывалась парциальная асимметрия с преобладанием спектральной мощности в ЭЭГ передних областей левой гемисферы и теменно-затылочных – правой. При состоявшейся беременности наблюдалось преобладание ЭЭГ частот в височно-центральных зонах левой гемисферы. Однофакторный дисперсионный анализ обнаружил выраженные межполушарные различия в задних областях, связанные с большей представленностью альфа- и тета-частот, а для передних – бета-диапазона.

Исследование показателей дистантной синхронизации биопотенциалов мозга женщин (спектров когерентности ЭЭГ) при программах ЭКО обнаружило следующие факты. Для всех пациенток, вне зависимости от исхода ЭКО, на втором этапе исследования показано уменьшение когерентности ЭЭГ на альфа-частоте для пар отведений: T3F7, T4F8, F7C3, F7F3, F8F4. Увеличение когерентности в тета- и альфа-диапазоне отмечено лишь в теменно-затылочных, а в бета-диапазоне – в симметричных лобно-височных парах отведений. На третьем этапе исследования внутривисочная когерентность была низкой на альфа- и бета-частоте в височно-центральных, лобно-височных парах отведений.

4. Обсуждение результатов и выводы

Согласно базовым представлениям по электрофизиологии мозга, более функционально активным (большой уровень активации) считается полушарие (или зона мозга), в котором спектральная мощность альфа-ритма ЭЭГ ниже. Результаты данного исследования показывают различный уровень активации ЭЭГ для женщин в динамике ЭКО при разном его исходе. У женщин с положительным исходом программы ЭКО отмечались существенные изменения спектральной мощности ЭЭГ передних и центральных отведений. В тоже время в ЭЭГ наблюдалось усиление спектральной мощности бета- и тета-частот. По данным спектров, у забеременевших женщин обнаруживалась левосторонняя кортикальная активация ЭЭГ. Как было показано в [3, 6], между превалированием активации передних и центральных областей левого полушария и нормальным течением гестации наблюдается выраженная связь. Допуская преемственность этих физиологических механизмов, можно заключить, что благоприятным, в плане исхода беременности, является повышение активации ЭЭГ левого полушария при проведении программ ЭКО и сохранение этих межполушарных соотношений на ранних этапах беременности. Можно предположить, что данный факт является отражением начальных этапов образования гестационной доминанты. Формирование гестационной доминанты, отражающееся в параметрах биоэлектрической активности при физиологическом течении гестации, было описано рядом исследователей [4, 5].

Полученные результаты также могут быть связаны с существенными изменениями гормонального фона при проведении программ ЭКО. Например, показано, что эстрогены потенцируют серотонинэргическую и норадренэргическую активность в лимбических отделах мозга, оказывая «возбуждающее действие» [8]. В ряде работ [5] отмечено уменьшение альфа-активности ЭЭГ при овуляции у здоровых женщин. Приводятся данные о латерализованном влиянии половых гормонов на функциональную асимметрию структур нервной системы, связанных с половым поведением животных [9]. Так, обнаружено, что увеличение концентрации эстрогенов в крови способствует активации левого полушария у крыс. При этом следует учесть, что создаваемая гиперэстрогения при ЭКО является стрессорным фактором, который приводит к нарушению репродуктивных процессов у низкорезистентных индивидов [10–14]. Не менее важное значение, определяющее стрессоустойчивость, имеет характер и степень выраженности функциональной межполушарной асимметрии. При проведении гормональной стимуляции по протоколам ЭКО обнаружено снижение уровня дистантной синхронизации (когерентности), прежде всего, в диапазоне альфа-ритма. Этот факт может отражать перестройку системы центральных связей, которая является необходимым этапом образования устойчивого (доминантного) состояния.

На наш взгляд, одной из основных причин отрицательных исходов программ ЭКО,

также как гестационных осложнений при спонтанной беременности, является нарушение процессов внутрисистемной центрo-периферической интеграции. Учитывая, что различия между параметрами ЭЭГ пациенток с различными исходами ЭКО показаны уже на ранних этапах гестации, можно заключить, что базовая структура управления гестацией формируется уже в этот период и определяет последующее течение беременности. Как указано в [6], наличие центральных предикторов может быть обусловлено не столько индивидуальными особенностями формирования процессов на неокортикальном уровне, а являться следствием периферической дисфункции в репродуктивной системе. Поэтому отсутствие функциональной межполушарной асимметрии мозга может рассматриваться как диагностический критерий, а работа с такими пациентками должна включать анализ состояния периферических отделов системы репродукции и устранение проблем на этом уровне. Формирование выраженных межполушарных различий связано с возникновением гестационной доминанты при проведении программ ЭКО. Левосторонняя ЭЭГ активация височно-центральных зон мозга является прогностически наиболее благоприятным признаком развития гестации, а отсутствие таковой, как правило, предшествует самопроизвольному прерыванию на ранних этапах беременности.

Примечания:

1. Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичев Л.Н. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. М.: Мед. информ. агентство, 2005. 592 с.
2. Стереофункциональная организация женского организма как предиктор исхода экстракорпорального оплодотворения / Ю.А. Тянь, Т.Л. Боташева, В.А. Линде, А.В. Кузьмин, О.П. Заводнов, В.В. Васильева // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6. URL: www.science-education.ru/120-15884.
3. Особенности биоэлектрической активности мозга при физиологической и осложненной беременности в зависимости от стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса и пола плода / В.В. Васильева, Т.Л. Боташева, А.В. Шаханова, А.В. Хлопонина, О.П. Заводнов, Е.В. Железнякова // Вестник Адыгейского государственного университета. Сер. Естественно-математические и технические науки. 2018. Вып. 3 (226). С. 46–55. URL: <http://vestnik.adygnet.ru>
4. Смирнов А.Г., Батуев А.С., Воробьева С.Ю. Особенности ЭЭГ при осложненных формах протекания беременности // Физиология человека. 2002. Т. 28, № 1. С. 42–52.
5. Черноситов А.В., Боташева Т.Л., Васильева В.В. Функциональная межполушарная асимметрия мозга в организации доминантных функциональных систем женской репродукции и центральных механизмов резистентности // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016. № 3. С. 31–41.
6. Васильева В.В. Механизмы формирования и функционирования репродуктивных доминант в спонтанных и стимулированных циклах // Физиология человека. 2010. Т. 36, № 3. С. 55–65.
7. Крымская М.Л. Значение гипоталамо-гипофизарной системы в патогенезе нарушений менструальной функции // Гинекология: Журнал для практических врачей. 2005. Т. 7, № 5-6. С. 268–269.
8. Беломестного Е.Н., Мальгина Г.Б. Результаты применения контролируемой стимуляции овуля-

References:

1. Kulakov V.I., Leonov B.V., Kuzmichev L.N. Treatment of female and male infertility. Assisted reproductive technology. M.: Medical Information Agency, 2005. 592 pp.
2. Maternal brain laterality may predict IVF outcome / Yu.A. Tyan, T.L. Botasheva, V.A. Linde, A.V. Kuzmin, O.P. Zavodnov, V.V. Vasilyeva // Modern Problems of Science and Education. 2014. No. 6. URL: www.science-education.ru/120-15884.
3. Peculiarities of bioelectric activity of the brain in physiological and complicated pregnancy depending on the stereoisomerism of the maternity-placental complex and fetus sex / V.V. Vasilyeva, T.L. Botasheva, A.V. Shakhanova, A.V. Khloponina, O.P. Zavodnov, E.V. Zheleznyakova // The Bulletin of the Adyghe State University. Ser. Natural-Mathematical and Technical Sciences. 2018. Iss. 3 (226). P. 46–55. URL: <http://vestnik.adygnet.ru>
4. Smirnov A.G., Batuev A.S., Vorobyeva S.Yu. Features of EEG in complicated forms of pregnancy // Human Physiology. 2002. Vol. 28, No. 1. P. 42–52.
5. Chernositov A.V., Botasheva T.L., Vasilyeva V.V. Functional interhemispheric brain asymmetry in the organization of the dominant functional systems of the female reproduction and central mechanisms of resistance // Journal of Fundamental Medicine and Biology. 2016. No. 3. P. 31–41.
6. Vasilyeva V.V. Mechanisms of formation and functioning of reproductive dominants in spontaneous and stimulated cycles // Human Physiology. 2010. Vol. 36, No. 3. P. 55–65.
7. Krymskaya M.L. The value of the hypothalamic-pituitary system in the pathogenesis of menstrual dysfunction // Gynecology: Journal for Practitioners. 2005. Vol. 7, No. 5-6. P. 268–269.
8. Belomestnogo E.N., Malgina G.B. The results of the use of controlled stimulation of ovulation in patients

- ции у пациенток с эндометриозом при различных типах овариального резерва // Уральский медицинский журнал. 2010. № 3. С. 62–65.
9. Филиппова Е.Б. Влияние фаз эстрального цикла на функциональную межполушарную асимметрию у крыс // Журнал Высшей нервной деятельности. 1996. Т. 46, № 4. Р. 753–761.
10. Судаков К.В. Дезинтеграция функциональных систем организма при эмоциональном стрессе: стратегии реабилитации. Руководство по реабилитации лиц, подвергшихся стрессорным нагрузкам. М., 2004. С. 21–42.
11. Campagne D.M. Should fertilization treatment start with reducing stress? // Hum. Reprod. 2006. Vol. 21, No. 7. P. 1651–1658.
12. Chan C.H.Y., Ng E.H.Y., Chan C.L.W. Effectiveness of psychosocial group intervention for reducing anxiety in women undergoing in vitro fertilization: a randomizedcontrolled study // Fertil. Steril. 2006. Vol. 85, No. 2. P. 339–346.
13. Psychosocial predictors of infertility related stress / N. Paparisteidis, K. Gourounti, G. Vaslamatzis, F. Anagnostopoulos // Human Reproduction (Oxford). 2010. Vol. 25. P. 151.
14. Гончаров Г.В. Психофизиологическая коррекция стресса бесплодия у женщин в программе экстракорпорального оплодотворения: дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2011. 24 с.
- with endometriosis with various types of ovarian reserve // Ural Medical Journal. 2010. No. 3. P. 62–65.
9. Filippova E.B. Influence of the phases of the estrous cycle on functional interhemispheric asymmetry in rats // Journal of Higher Nervous Activity. 1996. Vol. 46, No. 4. P. 753–761.
10. Sudakov K.V. Disintegration of the functional systems of the body under emotional stress: rehabilitation strategies. Guidelines for the rehabilitation of persons exposed to stress. M., 2004. P. 21–42.
11. Campagne D.M. Should fertilization treatment start with reducing stress? // Hum. Reprod. 2006. Vol. 21, No. 7. P. 1651–1658.
12. Chan C.H.Y., Ng E.H.Y., Chan C.L.W. Effectiveness of psychosocial group intervention for reducing anxiety in women undergoing in vitro fertilization: a randomizedcontrolled study // Fertil. Steril. 2006. Vol. 85, No. 2. P. 339–346.
13. Psychosocial predictors of infertility related stress / N. Paparisteidis, K. Gourounti, G. Vaslamatzis, F. Anagnostopoulos // Human Reproduction (Oxford). 2010. Vol. 25. P. 151.
14. Goncharov G.V. Psychophysiological correction of the stress of infertility in women in the extracorporeal fertilization program: Diss. for the Cand. of Medicine degree: Volgograd, 2011. 24 pp.