

СТЕРЕОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЖЕНСКОГО ОРГАНИЗМА КАК ПРЕДИКТОР ИСХОДА ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Тян Ю.А., Боташева Т.Л., Линде В.А., Кузьмин А.В., Заводнов О.П., Васильева В.В.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России. (344012, ГСП-704, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43), E-mail: Secretary@rniiap.ru

Цель – исследовать особенности овариального ответа на стимуляцию суперовуляции у пациенток с различным латеральным поведенческим профилем асимметрий. Обследовано 192 женщины с бесплодием трубного происхождения. Исследовали количество доминантных фолликулов, количество и качество ооцитов, эмбрионов в программе экстракорпорального оплодотворения в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий. Определение концентрации гормонов в крови с помощью иммуноферментного анализа; ультразвуковое исследование яичников. Обнаружено увеличение числа доминантных фолликулов, ооцитов и эмбрионов, полученных из яичника, ipsilateralного по отношению к показателям латерального поведенческого профиля асимметрий. Выявлены статистически значимые отличия уровня антимюллера гормона в различных латеральных подгруппах. Величина функционального отклика фолликулярного аппарата яичников при стимуляции суперовуляции в программе ЭКО зависит от сочетания стереоизомерии репродуктивной системы и женского организма: вероятность положительных результатов (количество доминантных фолликулов, количество и качество ооцитов и эмбрионов) увеличивается при совпадении латерализации яичника и показателей латерального поведенческого профиля асимметрий.

Ключевые слова: бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, латеральный поведенческий профиль асимметрий.

MATERNAL BRAIN LATERALITY MAY PREDICT IVF OUTCOME

Tyan J.A., Botasheva T.L., Linde V.A., Kuzmin A.V., Zavodnov O.P., Vasilyeva V.V.

Federal State Budget Establishment “Rostov-on-Don research institute of obstetrics and pediatrics” of Ministry of Health of Russian Federation. (344012, Rostov-on-Don, Mechnikova str., 43), E-mail: Secretary@rniiap.ru

Objective – to compare the ovarian response to the controlled ovarian stimulation in patients with different behavioral profile asymmetries. The study included 192 women with tubal infertility. In each patient it was estimated the number of dominant follicles during the controlled ovarian stimulation, the amount of follicles, number and quality of oocytes and embryos in in-vitro fertilization (IVF) and embryo transfer, depending on the lateral profile of behavioral asymmetries. Hormone levels in the serum was estimated by Immuno Assay; ultrasound guidance. It was established an increase in number of Graafian follicles, oocytes and embryo from ovary at side contralateral according to the lateralization of brain: at the left behavioral phenotype (right brain lateralization) - in the left ovary, at the right behavioral phenotype (left brain lateralization) - in the right ovary. The ovarian response in IVF program depends on a combination of a lateralization of reproductive system and a female organism: probability of positive results (quantity of Graafian follicles, quantity and quality of oocytes and embryos) increases at coincidence of a vector of an ovarian lateralization and hemispheric brain lateralization.

Keywords: IVF, fertilization, laterality, hemispheric brain lateralization.

Проблема функциональных асимметрий мозга в настоящее время активно разрабатывается специалистами различных областей науки, в том числе, и медицины, в которых широко используются понятия: функциональная асимметрия мозга, профиль межполушарной асимметрии мозга. Впервые употребил этот термин Дж. Ле Конте в 1884 году [2]. Функциональная асимметрия полушарий является одной из причин существования у человека определенного латерального фенотипа (латерализации) [3]. Принцип морфологической и функ-

циональной «симметрии-асимметрии» прослеживается и в женской репродуктивной системе [1,4].

За последние годы появились исследования, которые показывают, что функциональная межполушарная асимметрия колеблется на протяжении менструального цикла [5]. Также в своих исследованиях Sanders и Wenmoth в 1998 году подтвердили, что эти колебания происходят за счет влияния эстрогенов на активность левого полушария, а также влияния прогестерона на процессы торможения межполушарной асимметрии с подавлением доминантного полушария и относительной активацией субдоминантного полушария [5].

В течение всего репродуктивного периода женщины фолликулы в яичниках проходят различные стадии развития, начиная от примордиальной и заканчивая преовуляторной. Рост и развитие фолликулов происходит под воздействием различных паракринных и эндокринных факторов. Известно, что до наступления первой беременности, в норме у женщин репродуктивного возраста ежемесячно формируется фолликулярно-овуляторная функциональная система, представленная одним доминантным яичником [4]. Ежемесячный, циклически повторяющийся латерализованный процесс созревания яйцеклетки в доминантном яичнике опосредует формирование доминантного афферентно-эфферентного рефлекторного контура, который является правоориентированным у 61 % женщин репродуктивного возраста [4]. На уровне центра эти процессы представлены функционированием и доминированием височно-теменной коры контрлатерального по отношению к яичнику полушария мозга [4]. Факторы, инициирующие рост примордиальных фолликулов, до сих пор остаются неизвестными. Однако, существуют данные о влиянии на рост и развитие фолликула таких веществ, как ФСГ, ЛГ, факторов роста семейства TGF- β (в том числе AMГ) и другие. Такие гормоны, как гонадотропные, антимюллеровый, играют важную роль в рекрутировании фолликулов и ингибировании процессов апоптоза [6]. Учитывая то, что более 99 % примордиальных фолликулов подвергаются атрезии, антиапоптотическое действие экзогенно введенного ФСГ в процессе контролируемой стимуляции в программе экстракорпорального оплодотворения приводит к росту и созреванию нескольких доминантных фолликулов в одном лечебном цикле.

Принимая во внимание, что процесс созревания фолликулов у женщин носит четкий латерализованный характер (в каждом менструальном цикле у женщины фолликул развивается в правом или левом яичнике), а рост и развитие фолликула в значительной степени зависят от уровня AMГ [6], следует ожидать, что его уровень будет различаться в зависимости от стереоизомерии женского организма. Представляет также значительный интерес выявление особенностей латерализации в связи со стереоизомерией женского организма.

Материал и методы

В исследование включены 192 пациентки с бесплодием трубного происхождения (воспалительного генеза), с сохраненными маточными трубами, которые были разделены на 4 группы согласно латеральному поведенческому профилю асимметрий. 1 группа включала 13 женщин с левым латеральным поведенческим профилем асимметрий, 2 группа – 60 женщин с амбилатеральным профилем с преобладанием левых, 3 группа – 102 женщины с амбилатеральным профилем с преобладанием правых признаков, 4 группа – 17 женщин с правым латеральным поведенческим профилем асимметрий. Латеральный поведенческий профиль асимметрий оценивали до начала программы ЭКО и ПЭ с помощью теста Аннет.

Ультразвуковое исследование яичников (размер, количество фолликулов) производилось с помощью диагностической ультразвуковой системы Aloka (Япония) на 3 день менструального цикла, в процессе стимуляции роста и созревания фолликулов по длинному протоколу: на 7, 10, 13 дни менструального цикла. Концентрацию гормонов определяли в сыворотке крови на 2–3 дни менструального цикла до начала стимуляции роста и созревания фолликулов с помощью иммуноферментного анализа ELISA.

Со 2–3 дня менструального цикла пациентки вводили рекомбинантные препараты гонадотропинов (Гонал-Ф, Сероно и Перговерис, Мерк Сероно). При достижении доминантных фолликулов размеров от 18 до 20 мм за 36 часов до пункции назначали введение триггера овуляции (Прегнил, Шеринг Плау, 10 тысяч МЕ). Пункция фолликулов с аспирацией содержимого проводилась под внутривенным обезболиванием под ультразвуковым контролем при использовании диагностической системы Aloka (Япония).

Фолликулярная жидкость исследовалась под микроскопом с целью оценки количества и качества ооцитов, с последующим переносом в культуральную среду. Через 2–6 часов производилась инсеминация ооцитов, которые находились в CO₂-инкубаторе при уровне газа 5,6–6,0 (Sanyo (Panasonic group), Япония). Для оценки качества оплодотворения и дробления ооцитов и эмбрионов использовались микроскопы с системой объемного изображения Hoffman Olympus (Япония) и Zeiss (Германия). Культивирование эмбрионов производилось на системах сред последовательного культивирования Origio (Дания). Оценка оплодотворения проводилась через 16–18 часов после оплодотворения. Смена сред осуществлялась согласно протоколу культивирования и соответствовала дню развития эмбрионов. Перенос эмбрионов осуществлялся в асептических условиях в сроки от 2 до 5 дней после пункции фолликулов с помощью системы катетеров для переноса Cook (Австралия). Через 2 недели

после переноса эмбрионов в матку определялся уровень бета-субъединицы ХГЧ в сыворотке крови пациентки. Через 4 недели проводилось УЗ-исследование органов малого таза, что позволило регистрировать клиническую беременность у пациентки.

Результаты и обсуждение

В процессе стратификации обследованных пациенток по возрасту было выявлено, что средний возраст женщин в I группе составил 32 года, во II группе - 33 года, в III группе – 33 года, в IV группе – 35 лет. Индекс массы тела: в I группе – 24,06, во II группе – 23,50, в III группе – 22,68, в IV группе – 24,66.

В результате исследований перед проведением программы ЭКО по данным гормонального профиля у женщин в различных латеральных группах были выявлены статистически значимые отличия уровня антимюллерова гормона (АМГ) (табл. 1).

Установлено, что наиболее высокий уровень АМГ был у женщин с амбидекстральным поведенческим профилем асимметрий (III и II группами) (табл.1). Обращает на себя внимание, что уровень АМГ у женщин с более асимметричным ЛППА (I и IV группы) был в 2,7 раз меньше, чем при симметричном варианте ЛППА.

Уровень гормонов (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, АМГ, пролактин, прогестерон, тестостерон, кортизол) в сыворотке крови в зависимости от ЛППА достоверно не отличался.

Таблица 1

Показатели гормонального профиля зависимости от стереоизомерии женского организма

Концентрация гормонов в сыворотке крови	Латеральный поведенческий профиль асимметрий			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Антимюллеров гормон (АМГ), нг/мл	1,82 [1,70-3,53]	3,48 [3,09-4,02] [□]	3,68 [3,90-4,50]*	1,98 [2,10-3,60]* [□]
Кортизол, нмоль/л	470 [244,41-504,09]	422,765 [359,94-458,24]	398 [376,00-428,00]	342 [239,79-456,55]
Эстрадиол, пг/мл	36 [27,78-71,51]	52,5 [48,38-75,09]	53,65 [41,00-68,75]	65 [24,07-109,90]
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), мМЕ/л	7,23 [6,23-9,99]	7,55 [7,00-7,92]	6,77 [6,19-7,46]	7,3 [6,30-9,08]
Пролактин, мМЕ/л	332 [228,64-450,00]	276 [232,51-352,12]	284 [263,50-319,35]	395 [165,18-432,87]
Лютеинизирующий гормон (ЛГ), мМЕ/л	5,2 [4,37 - 6,30]	6,9 [5,40 - 7,32]	7,2 [6,53 - 8,28]	6,8 [5,8 - 7,98]
Тестостерон свободный, пг/мл	2 [1,16 - 3,05]	1,5 [1,00 - 2,02]	1 [1,00 - 1,30]	0,9 [0,63 - 1,80]

Прогестерон, нмоль/л	101,2 [95,1 – 105,2]	98,3 [86,4 – 124,1]	110,8 [90,2 – 124,8]	102,4 [101 - 116]
----------------------	----------------------	---------------------	----------------------	-------------------

Примечание достоверность различий при $p < 0,05$:

* – АМГ между IV и III группами;

◻ – АМГ между IV и II группами.

Обнаружено, что в обследуемой выборке (192 женщины) наибольшее число фолликулов регистрировалось в правом яичнике по сравнению с левым яичником (69 % и 31% соответственно). В зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий число фолликулов в правом яичнике также преобладало во всех латеральных подгруппах, однако, у женщин I и II группы их число в левом яичнике было больше: в правом яичнике количество фолликулов у женщин IV группы – 42 %, III группы – 47 %, II группы – 8 % и I группы – 3 %; в левом яичнике соответственно в IV группе – 9 %, III группе – 15 %, II группе – 35 % и I группе – 41 %.

При анализе средних значений числа фолликулов в подгруппах с различным латеральным профилем асимметрий было установлено, что общее количество доминантных фолликулов после стимуляции роста и созревания фолликулов в программе ЭКО было достоверно больше в группах с амбилатеральным поведенческим профилем асимметрий (II и III группами) (табл. 2).

В зависимости от характера ЛППА было обнаружено преобладание числа фолликулов в яичнике, ипсилатеральном по отношению к ЛППА: у женщин с правым и амбидекстральным-правым ЛППА – в правом яичнике, у женщин с левым и амбидекстральным-левым ЛППА – в левом яичнике.

Таблица 2

Количество доминантных фолликулов на фоне контролируемой стимуляции роста и созревания фолликулов в программе экстракорпорального оплодотворения в зависимости от стереоизомерии женского организма

Количество фолликулов	Латеральный поведенческий профиль асимметрий (n=192)			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Общее количество фолликулов в обоих	3 [2,00-6,41]*◻	9 [7,00-10,00]◻●	8 [7,00-10,00]*◻	4 [2,00-7,00]◻●
Фолликулы в правом яичнике	1 [0,00-1,47]◻■	2 [1,94-3,00]◻	4 [3,00-5,00]■	3 [1,02-4,00]
Фолликулы в левом яичнике	3 [2,00-4,47]	4 [3,00-5,00]#	2 [1,56-3,00] #	0

Примечание: достоверность различий при $p < 0,05$:

- * – общего количества доминантных фолликулов между I и III группами;
- ° – общего количества доминантных фолликулов между I и II группами;
- – общего количества доминантных между IV и III группами;
- – общего количества доминантных фолликулов между IV и II группами;
- – количества доминантных фолликулов в правом яичнике между I и III группами;
- ◇ – количества доминантных фолликулов в правом яичнике между I и II группами;
- # – количества доминантных фолликулов в левом яичнике между III и II группами.

Обнаружено, что общее количество яйцеклеток получено в группе с амбилатеральным ЛППА, а в группе с полярным латеральным профилем (I и II группы) количество яйцеклеток было меньше. Вектор асимметрий существенным образом отразился на латерализации овариального ответа в программе ЭКО: в IV и III группах регистрировалось большее число ооцитов в правом яичнике, тогда как в I и II группах в одноименном левом яичнике (табл. 3).

Таблица 3

Количество ооцитов на фоне контролируемой стимуляции роста и созревания фолликулов в программе экстракорпорального оплодотворения в зависимости от стереоизомерии женского организма

Количество ооцитов	Латеральный поведенческий профиль асимметрий (n=192)			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Общее количество ооцитов	2 [1,00-4,00]■	6 [4,00-7,00]*	7 [5,00-9,00]□■	2 [1,00-3,98]*□
Ооциты из правого яичника	0	1 [1,00-2,00]▲	3 [3,00-3,00]▲	2 [1,00-3,98]
Количество зрелых ооцитов из правого яичника	0	1 [1,00-2,00]◎	3 [2,00-3,00]◎	2 [1,00-3,00]
Ооциты из левого яичника	2 [1,00-4,00]	3 [2,00-4,00]	2 [2,00-3,00]	0
Количество зрелых ооцитов из левого яичника	2 [1,00 - 4,00]	2,5 [2,00 - 3,00]	2 [1,00 - 2,00]	0

Примечание достоверность различий при $p < 0,05$:

- * – общего количества полученных ооцитов между IV и II группами;
- – общего количества полученных ооцитов между IV и III группами;
- – общего количества полученных ооцитов между I и III группами;
- ▲ – ооцитов из правого яичника между III и II группами;
- ◎ – зрелых ооцитов из правого яичника между III и II группами.

На эмбриологическом этапе программы ЭКО после оплодотворения полученных ооцитов сперматозоидами проводилось культивирование эмбрионов в питательных средах в условиях CO₂-инкубатора в течение 3–5 дней. Перенос эмбрионов в матку проводился в асептических условиях в количестве 1–2 в зависимости от морфологических эмбриональных критериев, с учетом клинических показаний и пожеланий пациентки. Представляют интерес

полученные данные, свидетельствующие о достоверных отличиях между количеством и качеством полученных эмбрионов на 5 сутки после оплодотворения: в IV и III группах отмечено большее число эмбрионов из яйцеклеток правого яичника, тогда как в I и II группах – из яйцеклеток левого яичника (табл. 4).

Таблица 4

Среднее количество и качество эмбрионов, частота имплантации, клинической беременности в программе экстракорпорального оплодотворения в зависимости от стереоизометрии женского организма

Количество эмбрионов	Латеральный поведенческий профиль асимметрий (n=192)			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Общее количество эмбрионов	2 [1,00-3,6] ■	6 [4,00-6,5]*	7 [5,00-8,7]□■	2 [1,00-3,4]*□
Эмбрионы из ооцитов правого яичника	0	1 [1,00-2,00]▲	3 [3,00-3,00]▲	2 [1,00-3,98]
Количество эмбрионов класса А	0	0	2 [2,00-3,00]	2 [1,00-3,00]
Количество эмбрионов класса В	0	0	1 [1,00-2,00]	0
Эмбрионы из ооцитов левого яичника	2 [1,00-3,5]	3 [2,00-3,7]©	1 [1,00-2,5]©	0
Количество эмбрионов класса А	2 [1,00-4,00]	2,5 [2,00-3,00]	1 [1,00-2,00]	0
Количество эмбрионов класса В	0	1 [1,00-2,00]	0	0
Количество переносимых эмбрионов	1 [0-2,00]	1 [0-1,00]	1 [1,00-1,00]	1 [0,016-1,00]
Частота имплантации (абсолютные значения)	5	12	32	4
Частота наступления беременности (по данным УЗИ) (абсолютные значения)	4	11	24	0

Примечание достоверность различий при $p < 0,05$:

* – количества полученных эмбрионов между IV и II группами;

□ – общего количества полученных эмбрионов IV и III группами;

■ – общего количества полученных эмбрионов между I и III группами;

▲ – эмбрионов из ооцитов правого яичника между III и II группами;

© – эмбрионов из ооцитов левого яичника между III и II группами.

Выводы

Уровень антимюллера гормона статистически достоверно отличался между группами: наиболее высокий уровень установлен в группе с амбидекстральным поведенческим профилем (II и III группах), в то время как при симметричном варианте (I и IV группах) уровень антимюллера гормона был меньше в 1,7 раз. Количество фолликулов, количество

и качество ооцитов и эмбрионов в программе ЭКО зависит от сочетания стереоизомерии репродуктивной системы и женского организма: вероятность положительных результатов (количество доминантных фолликулов, количество и качество ооцитов и эмбрионов) увеличивается при совпадении вектора латерализации яичника и латерального поведенческого профиля асимметрий.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А. Хронофизиологический и доминантно-асимметричный принципы организации женской репродуктивной системы и их клиническое значение / Н.А. Агаджанян, В.Е. Радзинский, Т.Л. Боташева, А.В. Черноситов, А.В. Орлов // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2011. – № 6. – С. 9-23.
2. Ильин Е.П. Дифференциальная психофизиология / Е.П. Ильин. – СПб.: Питер, 2001. – 454 с.
3. Назын-оол М.В. Функциональная асимметрия мозга и обучение: этнические особенности. / М.В. Назын-оол, Л.К. Будук-оол. – М.: Академия Естествознания, 2010. – 143 с.
4. Орлов В.И. Овуляторная доминанта как предшественник доминанты беременной / В.И. Орлов, А.В. Черноситов, С.О. Дубровина и соавт. // Проблемы эндокринологии в акушерстве: Мат. II съезда ассоциации врачей акушеров-гинекологов. – М., 1997. – С. 87-88.
5. Bayer U. Sex hormonal modulation of hemispheric asymmetry and interhemispheric crosstal. / U. Bayer // Durham theses, Durham University, 2009. – 124p.
6. Durlinger A. L. L. Ovarian follicle growth and development: role of anti-mullerian hormone / A. L. L. Durlinger. – Rotterdam, 2000. – 160p.

Рецензенты:

Авруцкая В.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, заведующая поликлиникой ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;
Андреева В.О., д.м.н., главный научный сотрудник ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону.