

БИОЛОГИЯ

УДК 612.821.6

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГЕСТАЦИОННОЙ ДОМИНАНТЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

© 2009 г. В.В. Васильева, Ю.Е. Бондаренко

Ростовский научно-исследовательский институт
акушерства и педиатрии,
ул. Мечникова, 43, г. Ростов-на-Дону, 344013,
secretary@rniiap.ru

Rostov Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics,
Mechnikov St., 43, Rostov-on-Don, 344013,
secretary@rniiap.ru

Проведено электроэнцефалографическое (ЭЭГ) обследование 184 женщин, проходивших экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Показана левосторонняя кортикальная активация височно-центральных зон мозга у забеременевших в результате программы ЭКО женщин, что расценивается как признак формирования гестационной доминанты. Высказывается предположение, что одним из путей повышения эффективности метода ЭКО является исследование механизмов центрально-периферической интеграции в системе женской репродукции.

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

The encephalography (EEG) examination of 184 women participating in the program in vitro fertilization (IVF) has been carried out. 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 diagnosed, which seems to indicate the gestation dominant formation. It is supposed, that one of the ways of increasing of efficacy of the IVF methods is the investigation of the mechanisms of central-peripheral integration in women's reproductive system.

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

Успехи физиологической науки настоятельно требуют в настоящее время переосмысления научных данных о центрально-периферических отношениях в репродуктивной системе, прежде всего, с точки зрения концепции о функциональных системах П.К. Анохина. Широкое внедрение в клиническую практику вспомогательных репродуктивных технологий и, в частности, экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), позволяет преодолевать практически все известные формы бесплодия [1]. Оптимизация программы ЭКО требует углубления существующих представлений о механизмах центральной регуляции индуцированной беременности с учетом морфо-функциональных асимметрий. Многолетние клинико-экспериментальные исследования центральных механизмов женской репродукции [2, 3] позволили идентифицировать электрофизиологические признаки гестационной и овуляторной доминант, формирующихся контрлатерально стороне расположения плаценты в матке и созревающему фолликулу. Целью настоящего исследования явилось изучение неокортикальных взаимоотношений по параметрам электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при формировании однополушарных доминант мозга при проведении ЭКО.

Методика

ЭЭГ-обследование было проведено у 184 женщин в возрасте 24–39 лет, проходивших программу ЭКО на базе Центра репродукции НИИ акушерства и педиатрии (г. Ростов-на-Дону). Регистрация ЭЭГ женщин

осуществлялась в четыре этапа: на 1–2-й день менструального цикла до проведения стимуляции (фон); перед проведением пункции (забором яйцеклеток на фоне гормональной терапии); на 14-й день после переноса эмбрионов в полость матки; на ранних (6–7 недель) сроках беременности в случае ее наступления.

Регистрацию, спектральный и когерентный анализ ЭЭГ проводили с помощью программно-аппаратного комплекса ЭЭГА-21/26 «Энцефалан 131-03» (Россия, г. Таганрог). ЭЭГ записывалась монополярно по схеме «10-20» в 14 отведениях: симметричных лобных (F3-F4), височных (F7-F8, T3-T4, T5-T6), центральных (C3-C4), теменных (P3-P4), затылочных (O1-O2). Объединенные референтные электроды располагали на мочках ушей, ЭЭГ регистрировалась в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами в течение 15 мин в полосе частот от 0,1 до 30 Гц и частотой дискретизации аналоговых сигналов 160 Гц по каждому из 14 каналов. При 1-м обследовании проводились функциональные пробы, используемые в клинической практике с целью выявления патологических изменений мозговой активности.

Визуализация полученной информации и отбор несодержащих артефактов невозможного происхождения участков записи (по пять 6-секундных ЭЭГ-эпох) осуществлялись с использованием пакета прикладных программ. С использованием процедуры быстрого преобразования Фурье производился расчет спектров мощности и когерентности в диапазоне частот тета (4–7 Гц), альфа (8–13 Гц) и бета (14–30) ритмов ЭЭГ. Показатели мощности подвергались log-трансформа-

ции, а когерентности – Z-преобразованию. В последующем вычислялись средние значения спектральной мощности (СпМ) ЭЭГ для каждого отведения, а также когерентности электрограмм во всех ритмических диапазонах для внутрислоушарных и симметричных межполушарных пар отведений.

Статистический анализ спектральных характеристик ЭЭГ, а также показателей когерентности осуществлялся с использованием многофакторного дисперсионного анализа, реализованного в стандартном пакете прикладных программ Statistika 5. Выделяли три основных фактора: *этап* (Э, уровни: фон (I), пункция (II), на 14-й день после переноса эмбрионов (III), беременность (IV)); *ритм* (Р, уровни: тета, альфа, бета); *отведение* (О, уровни: F3, F4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, C3, C4, P3, P4, O1, O2) или *пары отведений* (ПО, уровни: внутрислоушарные и межполушарные пары отведений). Для анализа межполушарных отношений вводили дополнительный фактор *полушария* (ПШ, уровни: левое (ЛП) и правое (ПП) полушария). Анализ показателей когерентности проводился отдельно для групп симметричных и внутрислоушарных отведений с выделением аналогичных факторов. При величине $p \leq 0,05$ различия считали достоверными, при $0,05 \leq p \leq 0,08$ – существенными (констатировали наличие жесткого тренда).

Ультразвуковой мониторинг на фоне стимуляции суперовуляции осуществляли на 1–2-й день менструального цикла и затем ежедневно до момента пункции яичников. Клиническую диагностику беременности проводили на 28-й день после переноса эмбрионов. Ультразвуковая диагностика беременности осуществлялась на фоне 14–16 дней задержки менструации.

Результаты исследований

Многофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверных различий спектральных характеристик ЭЭГ, зарегистрированных у женщин на разных этапах реализации программы ЭКО (таблица).

Результаты анализа спектральных характеристик электрограмм, зарегистрированных у женщин на разных этапах программы ЭКО

Фактор	df	F	p
Э (этап ЭКО)	3; 9	3,72	0,006
Р (ритм)	3; 9	97,54	0,000
О (отведение)	13; 9	168,92	0,000
Э·Р	9; 7	1,38	0,170
Э·О	39; 7	2,80	0,000
Р·О	39; 7	58,03	0,000
Э·Р·О	117; 1	1,24	0,022

Примечание. df – число степеней свободы; F – критерий Фишера; p – вероятность; жирным шрифтом выделены достоверные различия ($p \leq 0,05$).

Сравнительный анализ показал, что спектральные характеристики электрограмм, зарегистрированных у женщин при возникновении беременности, существенно отличались от других этапов (рис. 1). Изменения, наблюдаемые на ранних стадиях беременности,

связаны преимущественно с передними (лобными и височными) и центральными областями коры, в электрограммах которых возрастала мощность бета- и менее выражено тета-частот.

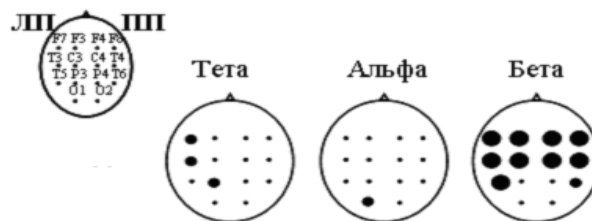


Рис. 1. Изменения спектра мощности ЭЭГ частот, связанные с развитием беременности:

большие круги – достоверное повышение спектра мощности ЭЭГ, малые – тренд

Проведенный анализ выявил различия в характере распределения ЭЭГ-частот в подгруппах с разным исходом программы ЭКО (рис. 2). Все обследуемые женщины были разбиты на подгруппы в соответствии с уровнями данного фактора. 1-я (А) состояла из 122 пациенток, у которых в результате программы ЭКО беременность не наступила. Во 2-ю (В) включены 29 женщин, у которых наступившая после программы ЭКО беременность завершилась родами. 3-ю (С) составили 33 пациентки, беременность которых была подтверждена ультразвуковым и гормональным исследованиями, но впоследствии наступило ее самопроизвольное прерывание.

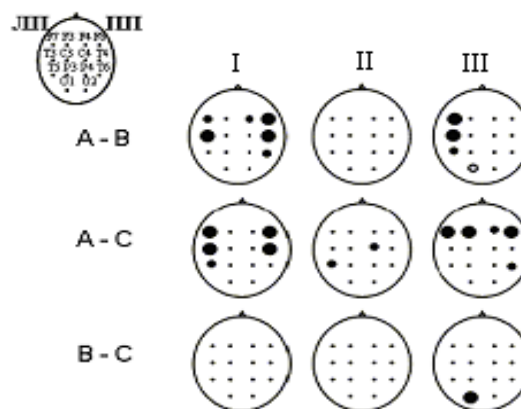


Рис. 2. Результаты сравнительного анализа ЭЭГ-характеристик женщин с разным исходом программы ЭКО: большие круги – достоверное повышение спектра мощности ЭЭГ, малые – тренд

Сравнительный анализ показал, что электрограммы мозга женщин, у которых беременность наступала независимо от последующего ее исхода (продолгование или прерывание), практически идентичны, причем на всех этапах, включая исходное (фоновое) состояние. С другой стороны, по своим спектральным характеристикам они существенно отличаются от электрограмм, зарегистрированных у женщин с ненаступившей беременностью.

В исходном состоянии суммарная мощность ЭЭГ частот в электрограммах височных областей некортекса женщин, у которых в результате проведения программы ЭКО беременность наступила, существенно выше по сравнению с женщинами с отрицательным результатом. Последующая гормональная стимуляция приводила к тому, что различия исчезали, по-видимому, вследствие более глобальных и разнонаправленных изменений, связанных с повышением гормонального фона, однако на 14-й день после подсадки эмбрионов указанные выше различия вновь обнаруживались. Наибольшие наблюдались в височных областях коры и преимущественно в бета-диапазоне частот.

В подгруппах женщин, сформированных с учетом фактора «результат программы», был показан различный характер межполушарного распределения ЭЭГ-частот. Женщины, у которых беременность состоялась и завершилась родами (рис. 3), в фоне имели более высокий уровень СпМ ЭЭГ-частот в задних областях правого полушария.

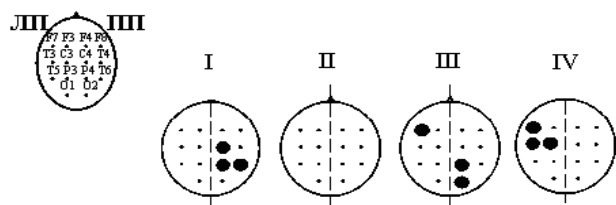


Рис. 3. Межполушарное распределения ЭЭГ- частот у женщин, беременность которых после ЭКО закончилась родами: большие круги – достоверное повышение спектра мощности ЭЭГ, малые – тренд

На начальном этапе гормональной терапии межполушарные различия сглаживались, а затем формировалась отчетливая парциальная асимметрия с преобладанием СпМ в ЭЭГ передних областей левого полушария и теменно-затылочных – правого. При наступлении беременности наблюдается отчетливое преобладание ЭЭГ частот в височно-центральных областях левого полушария. Однофакторный анализ показал, что в задних областях межполушарные различия были связаны с большей выраженностью альфа- и тета-частот, а в передних – бета-частот.

Исследование особенностей пространственно-временной организации биопотенциалов мозга женщин в динамике программы ЭКО выявило ряд общих закономерностей. У всех женщин независимо от исхода программы ЭКО на 2-м этапе обследования обнаружилось снижение когерентности ЭЭГ в альфа-диапазоне частот в следующих парах отведений: T3F7, T4F8, F7C3, F8C4, F7F3, F8F4. Повышение когерентности на тета- и альфа-частотах имело место только в теменно-затылочных, а на бета-частотах – в симметричных лобно-височных парах отведений. На 3-м этапе обследования внутриполушарная когерентность оставалась низкой в диапазоне альфа- и бета-частот ЭЭГ в височно-центральных, лобно-височных парах отведений.

Обсуждение результатов

Одним из самых впечатляющих научных достижений при лечении бесплодия по праву считается внедрение ЭКО. К сожалению, 70 – 75 % эмбрионов останавливаются в своем развитии уже в первые недели после введения в полость матки [4]. Это свидетельствует о том, что репродуктивная система таких женщин зачастую не способна не только к спонтанному оплодотворению, но и к вынашиванию «готового» эмбриона. В чем причины такой несостоятельности репродуктивной системы? По нашему мнению, причины следует искать в нарушениях внутрисистемной центрo-периферической интеграции, сходных с теми, которые лежат в основе ослабления фертильности, нарушений менструального цикла и гестационных нарушений при спонтанной беременности. При этом необходимо учесть, что гормональная индукция суперовуляции как обязательный компонент программы ЭКО неизбежно становится дополнительным стрессорным фактором, а стресс в силу специфических для него изменений нейрогуморальной регуляции существенно осложняет и даже тормозит течение репродуктивных процессов. Большую выраженность стресс-индуцированных нарушений репродукции следует ожидать у низкорезистентных индивидов. Однако не менее существенное значение, определяющее стрессоустойчивость, имеют характер и степень выраженности функциональной межполушарной асимметрии [5]. Не вдаваясь в фармакодинамические подробности методики ЭКО, рассмотрим «центральный» эффект индукции. Как известно [4], он связан с действием индукторов суперовуляции, которые повышают концентрацию эстрогенов до уровня, значительно превышающего физиологическую норму.

Как показано нами ранее [2, 3], выявляется отчетливая взаимосвязь между превалированием активации ЭЭГ передних и центральных областей левого полушария и нормальным течением беременности. С другой стороны, в овуляторную фазу менструального цикла в передне-височных областях левого полушария возрастает мощность бета-частот. Допуская общность этих механизмов, можно сделать вывод о том, что прогностически благоприятным в плане исхода беременности является повышение активации ЭЭГ левого полушария при проведении стимуляции овуляции и сохранение этих межполушарных соотношений на ранних этапах беременности, что, по-видимому, является отражением начальных этапов формирования гестационной доминанты.

Следует отметить, что полученные нами результаты свидетельствуют о наличии существенных различий в уровне ЭЭГ-активации у пациенток в динамике реализации программы ЭКО. Наиболее существенные различия наблюдались между этапом, на котором осуществлялся забор яйцеклеток (пункция), и после наступления беременности. Как правило, если в результате имплантации эмбрионов у женщины наступала беременность, имели место существенные изменения спектральной мощности ЭЭГ передних (лобных и височных) и центральных отведений. При этом в ЭЭГ наблюдалось усиление спектральной мощности бета- и менее выражено тета-частот.

Обнаруженные нами различия в пространственно-временной организации биопотенциалов мозга подгрупп женщин, участвовавших в программе ЭКО, а также динамика спектральных характеристик ЭЭГ на разных этапах ее реализации позволили сделать следующие заключения. Во-первых, отсутствие межполушарной асимметрии в фоне является прогностически неблагоприятным фактором, коррелирующим с осложненным течением беременности. Этот вывод совпадает со сведениями, приводимыми другими авторами [6, 7]. Во-вторых, более благоприятным в плане последующего течения беременности является отсутствие асимметрии активации ЭЭГ на фоне гормональной терапии с последующим формированием доминантного очага активности в структурах передних областей левого полушария. Последнее совпадает с результатами, полученными при анализе электрограмм мозга женщин, зарегистрированных в динамике физиологической беременности, и указывает на участие неокортикальных областей в регуляции процессов, связанных с гестацией. И, наконец, учитывая, что указанные различия между ЭЭГ женщин с различными исходами программы ЭКО обнаруживаются уже на ранних этапах беременности, можно сделать вывод о том, что базовая структура системы управления гестацией формируется уже в этот период, в течение которого могут быть обнаружены особенности, связанные с характером последующего течения беременности. Последнее имеет чрезвычайно большое значение, поскольку указывает на то, что значительная часть индивидуальных особенностей течения беременности и исхода родов формируется уже в 1-м ее триместре, что имеет важное прогностическое значение. Наличие центральных «предрасположенностей», в значительной степени определяющих эффективность программ ЭКО, отнюдь не снижает остроту проблемы подготовки женщин с бесплодием к проведению ЭКО. Действительно, отсутствие выраженной межполушарной асимметрии, характерное для женщин с отрицательным исходом ЭКО, может быть связано не с индивидуальными особенностями формирования процессов на неокортикальном уровне, а являться следствием периферических проблем в репродуктивной системе. В этом случае отсутствие функциональной межполушарной асимметрии мозга должно рассматриваться как диагностический критерий, а работа с такими пациентками – включать анализ состояния периферических отделов системы репродукции и устранения проблем на этом уровне.

При гормональной стимуляции отчетливо регистрировалось снижение уровня когерентности колебаний, прежде всего, в диапазоне альфа-частот. В соответствии с представлениями, сформулированными в [8], это может отражать перестройку системы центральных связей, которая является необходимым этапом для преобразования одного устойчивого (доминантного) состояния в другое.

Таким образом, формирование выраженных межполушарных различий связано с возникновением гестационной доминанты после переноса эмбрионов в полость матки. Прогностически неблагоприятным фактором для развития гестации является отсутствие межполушарных асимметрий после переноса эмбрионов в полость матки.

Выводы

1. Формирование гестационной доминанты после переноса эмбрионов в полость матки является фактором, обуславливающим нормальное течение беременности после ЭКО у женщин, страдающих длительным бесплодием.
2. 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.
3. Исследования механизмов центральной регуляции овуляторными и гестационными процессами пополняют арсенал методов прогнозирования и диагностики акушерско-гинекологической патологии.

Литература

1. Корсак В.С. Экстракорпоральное оплодотворение в терапии бесплодия : дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1999. 13 с.
2. Васильева В.В. Пространственно-временная организация биоэлектрической активности мозга при гестационной доминанте // Журн. высш. нерв. деят. 2007. Т. 57, № 3. С. 292–302.
3. Васильева В.В. Спектральные и когерентные характеристики ЭЭГ у женщин в различные фазы менструального цикла // Изв. вузов. Сев.-Кавк. регион. Естеств. науки. Спец. вып. «Актуальные проблемы акушерства и педиатрии». 2005. С. 63–65.
4. Кулаков В.И., Леонов Б.В. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. М., 2000. 381 с.
5. Черноситов А.В., Орлов А.В., Кузьмин А.В. Взаимосвязь ФМПА и морфофункциональных асимметрий системы женской репродукции в сравнительно-эволюционном аспекте // Журн. высш. нерв. деят.-ти. 1994. Т. 44, № 2. С. 334–341.
6. Батуев А.С., Сафронова Н.М., Солдатова О.Ф. ЭЭГ-исследование доминанты беременности и выявление перинатальной патологии // Педиатрия. 1997. № 5. С. 31 – 33.
7. 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.
8. Кирой В.Н. Электроэнцефалография. Ростов н/Д, 1998. 239 с.