

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕРЕОИЗОМЕРИИ ЖЕНСКОГО ОРГАНИЗМА

Боташева Т.Л.<sup>1</sup>, Линде В.А.<sup>1</sup>, Тян Ю.А.<sup>1</sup>, Кузьмин А.В.<sup>1</sup>, Черноситов А.В.<sup>1</sup>, Шубитидзе М.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, E-mail: [Secretary@rniiap.ru](mailto:Secretary@rniiap.ru)

В статье представлены данные об особенностях гормонального статуса и репродуктивного резерва до и после гормональной стимуляции суперовуляции у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и у фертильных женщин с мужским фактором бесплодия до и после гормональной стимуляции суперовуляции в программе экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов. Показано, что большее число фолликулов, ооцитов и качественных эмбрионов, а также наиболее благоприятный прогноз наступления беременностей отмечался при получении ооцитов и раздельном культивировании эмбрионов из яичника, ипсилатерального по отношению к латеральному поведенческому профилю асимметрий. Установлена ведущая роль функционального отклика на стимуляцию именно правого яичника в определении овуляторного потенциала репродуктивной системы и благоприятном исходе программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, трубно-перитонеальное бесплодие, гормональный статус, репродуктивный резерв, латеральный поведенческий профиль асимметрий, латерализация овуляторной функции яичников.

## PREDICTION OF IVF OUTCOME IN DEPENDENCE ON MATERNAL BRAIN LATERALITY

Botasheva T.L.<sup>1</sup>, Linde V.A.<sup>1</sup>, Tyan J.A.<sup>1</sup>, Kuzmin A.V.<sup>1</sup>, Chernositov A.V.<sup>1</sup>, Shubitidze M.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budget Establishment "Rostov-on-Don research institute of obstetrics and pediatrics" of Ministry of Health of Russian Federation, Rostov-on-Don, E-mail: [Secretary@rniiap.ru](mailto:Secretary@rniiap.ru)

The article presents data on the characteristics of the hormonal status and reproductive reserve before and after induction superovulation in women with tubal infertility and in fertile women with male infertility in in-vitro fertilization. It is shown that an increasing number of follicles, oocytes and embryos quality and the most favorable outcome of pregnancy was observed when picked up oocytes and separate embryo culture were from the ipsilateral ovary in the relation to the lateral behavioral profile of asymmetries. We detected the leading role of functional response to the stimulation of the right ovary in determining the ovulatory potential of reproductive system and a favorable outcome of the program of IVF and embryo transfer.

Keywords: IVF, tubal-peritoneal infertility, endocrine status, reproductive reserve, lateral behavioral phenotype of asymmetries, lateralization of ovulatory function of ovary.

Увеличение количества бесплодных супружеских пар является одной из самых важных социальных проблем, поскольку устойчивость демографического развития влияет на жизнеспособность и развитие страны. К самым эффективным способам борьбы с бесплодием в настоящее время относятся методы вспомогательных репродуктивных технологий, а именно экстракорпоральное оплодотворение. Благодаря активному развитию, внедрению и использованию методов ВРТ в клинической практике тысячи бесплодных супружеских пар приобрели реальную возможность иметь детей.

Одним из эффективных подходов в решении репродуктивных проблем является асимметрология [2,6]. Проблема функциональных асимметрий 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 [4]. Функциональная асимметрия полушарий является одной из причин существования у человека определенного латерального фенотипа (латерализации) [8]. Принцип морфологической и функциональной «симметрии-асимметрии» прослеживается и в женской репродуктивной системе [3,5,7,9,10].

Широкое внедрение вспомогательных репродуктивных технологий побуждает специалистов различных областей медицины к активному поиску путей оптимизации и повышения эффективности программы экстракорпорального оплодотворения. Данные литературы свидетельствуют о том, что на латерализацию овуляторной функции яичников и интенсивность гормон-продуцирующей функции влияет парная и ритмичная организация функциональных процессов в женском организме. При этом характер периферических асимметрий на уровне репродуктивного аппарата находится под контролем центральных межполушарных асимметрий, проявляющих себя в латеральном поведенческом профиле асимметрий. Представляет значительный интерес изучение эффективности исходов программы экстракорпорального оплодотворения в зависимости от стереоизомерии женского организма.

#### Методы

Обследовано 247 женщин, планирующих проведение программы экстракорпорального оплодотворения, у которых оценивали латеральный поведенческий профиль с помощью теста Аннет (учитывали градации «правый», «левый» и «амбидекстральный» профиль). У всех женщин оценивали гормональный статус (уровень фолликулостимулирующего, тиреотропного и антимюллерового гормонов, эстрадиола, тестостерона, кортизола, тироксина в сыворотке крови при помощи иммуноферментного анализа), репродуктивный статус до проведения программы экстракорпорального оплодотворения (объем яичников, количество антральных фолликулов в каждом яичнике), овариальный ответ после стимуляции суперовуляции (количество доминантных фолликулов, число и качество ооцитов и эмбрионов из каждого яичника).

С целью изучения гормонального профиля в обследуемой выборке использованы методы: твердофазного иммуноферментного анализа для количественного определения концентрации кортизола в сыворотке крови с использованием набора реагентов «Стероид ИФА – кортизол-01» (Россия); иммуноферментного анализа для количественного определения концентрации тестостерона в сыворотке крови с использованием набора реагентов «ДРГ ИНСТРУМЕНТС, Г.М.Б.Х.» (Германия); иммуноферментного анализа для количественного определения концентрации эстрадиола в сыворотке крови с использованием набора реагентов «uE3 kit», (Дельфия, Финляндия); концентрацию гормонов

щитовидной железы (ТТГ, Т<sub>4</sub>) в сыворотке крови определяли иммунофлюоресцентным методом с использованием тест-систем Delfia (Wallac Oy, Turku, Finland); концентрацию ФСГ, пролактина в сыворотке крови определяли с помощью набора реагентов «Алкор-Био» (Санкт-Петербург), АМГ – «Beckman Coulter» (США); содержание β-субъединицы хорионического гонадотропина в сыворотке крови с помощью набора «ХГЧ - ЭКО –ТЕСТ» «Диатех – ЭМ» (Москва).

Ультразвуковая диагностика женских половых органов с определением размеров, объема яичников, количества антральных и преовуляторных фолликулов, структуры и толщины эндометрия проводилась с помощью прибора «Aloka IPF-1502B» (Япония) с частотой датчика 50/60 Гц, регистрационный номер SN M02355.

С целью оценки количества и качества ооцитов, процесса оплодотворения, морфо-функциональных характеристик эмбрионов использовался бинокулярный микроскоп «Zeiss».

Применялись процедуры описательной статистики, с помощью которых находились – оценивались значения медианы и интерквартильного размаха (25%, 75%). Статистическая значимость полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%. Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Вилкоксона для независимых групп. Уровень значимости устанавливался равным 0,05. При помощи пакета SPSS рассчитывались доверительные интервалы для медиан и проводился корреляционный анализ, для которого применялся критерий Пирсона и его непараметрический аналог критерий Спирмена. Оценка результатов которого предусматривала учет связей средней силы ( $r > 0,6$ ) и сильных корреляций ( $r > 0,8$ ) [1]. Также использовался метод “Деревья решений (decision trees)”, который является одним из самых эффективных средств решения задачи отнесения какого-либо объекта (строки набора данных) к одному из заранее известных классов. Обработка исходных признаков осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 10.01, EXCEL 2010, IBM SPSS 22.0.

## Результаты

На первом этапе исследования были изучены особенности латерального поведенческого профиля асимметрий у женщин основной и контрольной групп по результатам теста Аннет. Заключение о характере латерального поведенческого профиля асимметрий делали на основании результатов сенсо-моторных признаков по уровням: сенсо-моторно-зрительном и сенсо-моторно-слуховом, моторной асимметрии рук и ног. Было выявлено, что у женщин в основной группе значительно чаще регистрировался амбидекстральный профиль с преобладанием правых признаков, тогда как у женщин контрольной группы чаще выявлялся правый фенотип (рис.1).

В процессе многофакторного анализа показателей гормонального статуса по методу “Дерева решений” было установлено, что уровень антимюллера гормона значительно влиял на исходы стимуляции суперовуляции в программе экстракорпорального оплодотворения. Установлено, что оптимальный ответ яичников после индукции суперовуляции у женщин в основной группе наблюдался при уровне антимюллера гормона в диапазоне от 1,14 до 2,5 нг/мл.

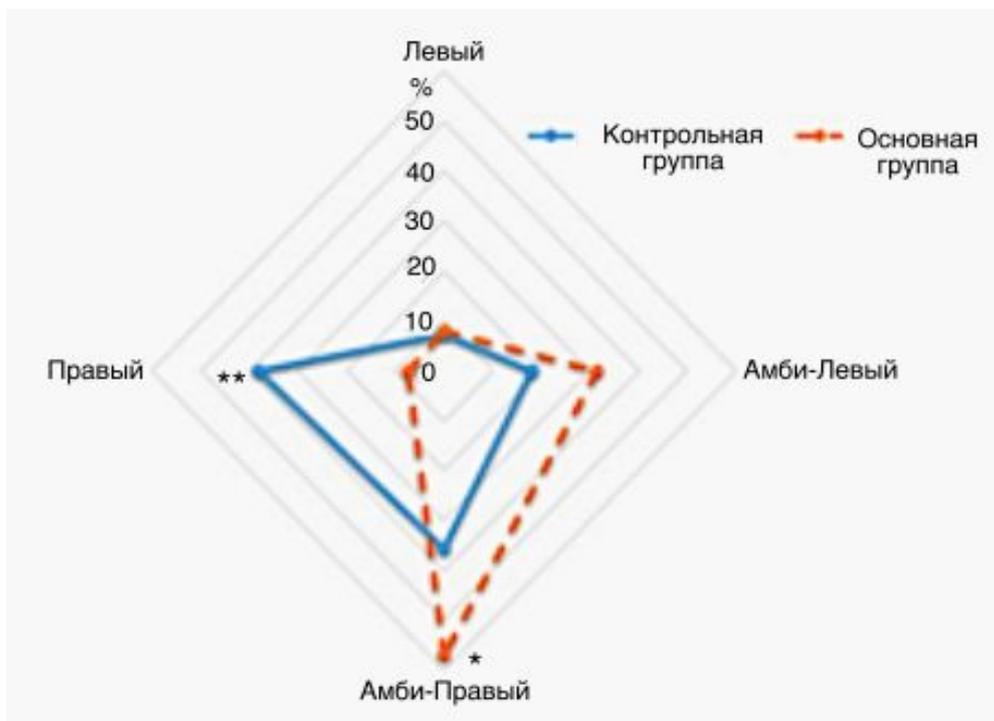


Рис. 1. Характеристика латерального поведенческого профиля асимметрий у женщин основной и контрольной групп

Условные обозначения статистически значимых отличий ( $p < 0,05$ ): \*- преобладание частоты встречаемости женщин с амби-правым ЛППА в основной группе; \*\* - преобладание частоты встречаемости женщин с правым ЛППА в контрольной группе.

При анализе показателей репродуктивного резерва ответная реакция на стимуляцию роста и созревания фолликулов со стороны правого яичника обнаружена как в основной, так и контрольной группах. Однако, фолликулы, содержащие ооцит в наибольшем числе случаев выявлялись у женщин с правоориентированным профилем, как в основной, так и контрольных группах. Общее количество ооцитов превалировало в группе с амбидекстральным латеральным профилем, а в группе с полярным латеральным профилем количество яйцеклеток было меньше. Вектор асимметрий существенным образом отразился на латерализации овариального ответа в программе ЭКО: у женщин с амби-правым и правым латеральным профилем регистрировалось большее число ооцитов в правом яичнике, тогда как с левым и амби-левым профилем - в одноименном левом яичнике (табл. 1).

Овариальный ответ в программе экстракорпорального оплодотворения в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий (M±m)

Овариальный ответ	Основная группа (n=137)				Контрольная группа (n=110)			
	Левый	Амби-левый	Амби-правый	Правый	Левый	Амби-левый	Амби-правый	Правый
Фолликулы (всего)	4 [3,4-5,1]	9 ■ [8,2-9,1]	8 ■ [7,6-8,5]	5 [5-6]	5 [4,3-5,5]	10 ■ [9,1-10,3]	11 ■ [10-11,2]	6 [5,7-6,8]
Фолликулы в правом яичнике	3 [2,5-3,4]	4 [3,2-4,3]	4 [3,7-4,6]	4 [3,8-5,1]	3 [3-3,8]	5 [4,1-5,3]	5 [4,8-5,6]	4 [3,7-4,6]
Фолликулы в левом яичнике	2 [2-2,5]	4 [3,5-4,8]	3 [2,7-4]	2 [2-2,6]	3 [2,7-3,5]	6 [5,2-6,5]	5 [4,2-5,1]	2 [1,6-2,4]
Ооциты (всего)	3 [3-3,7]	6* [5,3-6,7]	7* [5,7-7,4]	4 [3,5-4,7]	4 [3,5-4,2]	6* [5-6,3]	7* [6,2-7,6]	5 [4,7-5,7]
Ооциты из правого яичника	0	1 [1-2]	3 ▲ [2,6-4]	2 [2-2,7]	0	1 [1-1,2]	4 ▲ [3,7-4,3]	2 [2-2,7]
- зрелые ооциты	0	1 [1-1,7]	3 © [2,1-3,4]	2 [2-2,4]	0	1 [0,8-1,1]	4 © [3,5-4,1]	2 [2-2,4]
Ооциты из левого яичника	2 [2-2,4]	3** [3,1-4]	2 [2,1-3]	1 [1-1,5]	4 [3,8-4,2]	5** [4,6-5,8]	3 [2,4-3]	1 [1-1,3]
- зрелые ооциты	2 [2-2,1]	2,5 [2-3,2]	2 [1,4-2,3]	0	3 [3-3,5]	3,5 [3,2-4,1]	2 [1,7-2,2]	0

Условное обозначение статистически значимых отличий (p<0,05): ■ – число доминантных фолликулов больше у женщин с амбидекстральным ЛППА в отличие от левого и правого профиля; \* - число полученных ооцитов больше у женщин с амбидекстральным ЛППА по сравнению с правым и левым ЛППА; ▲ – число ооцитов из правого яичника выше у женщин с амби-правым ЛППА по сравнению с левым и амби-левым профилем; © - число зрелых ооцитов из правого яичника больше у женщин с амби-правым ЛППА по сравнению с амби-левым профилем; \*\* - число ооцитов из левого яичника больше у женщин с амби-левым ЛППА по сравнению с правым профилем.

Представляют интерес полученные данные, свидетельствующие о статистически значимых отличиях числа и качества эмбрионов в зависимости от стереоизомерии женского организма. У женщин с правым и амби-правым ЛППА отмечено большее число эмбрионов класса А из яйцеклеток правого яичника, тогда как с левым и амби-левым ЛППА - из яйцеклеток левого яичника (табл. 2).

Таблица 2

Количественно-качественные характеристики культивированных эмбрионов в программе экстракорпорального оплодотворения в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий

Количество эмбрионов	Основная (n=137)				Контрольная (n=110)			
	Левый	Амби-Левый	Амби-правый	Правый	Левый	Амби-Левый	Амби-правый	Правый
Эмбрионы (всего)	2 [1,00-3,6]	5 [4,00-6,5]	7 [5,00-8,7] *	2 [1,00-3,4]	2 [1,5-3,9]	6 [4,3-6,5]	8 [5,00-8,7] *	2 [1,50-4,7]
Эмбрионы из правого яичника	0	1 [1,00-2,00]	3 [3,00-3,00]▲	2 [1,00-3,98]	0	1 [1,00-2,00]	4 [3,00-4,42]▲	2 [2,00-4,1]

- класса А	0	0	2 [2,00-3,00]	2 [1,00-3,00]	0	0	2 [2,42-3,81]	2 [1,7-3,5]
- класса Б	0	0	1 [1,00-2,00]	0	0	0	1 [1,00-3,00]	0
Эмбрионы из левого яичника	2 [1,00-3,5]	3 [2,00-3,7]©	1 [1,00-2,5]	0	2 [1,00-3,5]	3 [2,00-3,7]©	2 [1,56-2,72]	0
- класса А	2 [1,00-4,00]	2,5 [2,00-3,00]	1 [1,00-2,00]	0	2 [1,00-4,00]	2,5 [2,00-3,00]	1 [1,00-2,51]	0
- класса Б	0	1 [1,00-2,00]	0	0	0	1 [1,00-2,00]	0	0

Условное обозначение статистически значимых отличий ( $p < 0,05$ ): \* - число эмбрионов у женщин с амби-правым ЛППА больше по сравнению с правым и левым профилем; ▲ – число эмбрионов из ооцитов правого яичника больше у женщин с амби-правым ЛППА по сравнению с амби-левым профилем; © - число эмбрионов из ооцитов левого яичника больше у женщин с амби-левым ЛППА по сравнению с амби-правым профилем.

Большой интерес в проведенной работе представляли исходы программы ЭКО на этапе получения ооцитов, качества эмбрионов и частоты наступления беременности. Установлено, что благоприятный прогноз в плане наступления беременности у женщин с левоориентированным профилем асимметрий в основной группе отмечался в случае получения не менее 6 ооцитов из левого яичника, не менее 3 ооцитов из правого яичника, селекции эмбриона (-ов) для переноса в матку из левого яичника, при правоориентированном поведенческом профиле необходимо было получение не менее 4 зрелых ооцитов из правого яичника, 1 ооцита из левого яичника, селекции эмбриона (-ов) для переноса в матку из правого яичника. Вероятность наступления беременности (по данным уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина в сыворотке крови и ультразвукового исследования) повышалась при совпадении латерализации профиля асимметрий и латерализации яичника, из которого культивированы эмбрионы класса А и В. Таким образом, сделан вывод о том, что при совпадении вектора центральных и периферических асимметрий (латеральный поведенческий профиль и латерализация яичника) отмечается повышение вероятности благоприятных исходов программ экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов.

#### Заключение

Пространственное соотношение центральных и периферических асимметрий женского организма влияет на характер исходов программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов: при совпадении вектора центральных асимметрий (латеральный поведенческий профиль) и репродуктивного аппарата (латерализация

овуляторной функции яичников) значительно повышается эффективность данной программы.

### Список литературы

1. Афифи А. Статистический анализ: Подход с использованием ЭВМ / А. Афифи, С. Эйзен. / Пер: с англ. – М.: Мир, 1982. – 486 с.
2. Бердичевская, Е. М. Функциональная асимметрия мозга. Физиология человека: Учебник для магистрантов и аспирантов. Под ред. Е. К. Аганянц / Е. М. Бердичевская. – М. – 2005. – С. 307-328.
3. Боташева Т. Л. Общая теория систем: живые системы, основные понятия, закономерности функционирования / Т. Л. Боташева, А. В. Черноситов // Медицинский вестник юга России. - Ростов-на-Дону.- 2011. - №2. - С. 51-56.
4. Брагина Н. Н. Функциональные асимметрии человека. 2-е изд. перераб и доп. / Н. Н. Брагина, Т. А. Доброхотова. – М.: Медицина, 1988. – 237 с.
5. Дубровина С. О. Роль интеграции центральных и периферических морфофункциональных асимметрий в генезе нормального менструального цикла, нарушений менструального цикла и ранних сроков беременности: автореф. дисс... канд.мед.наук. / Дубровина Светлана Олеговна. - Ростов-на-Дону. - 1999. - 23с.
6. Жаворонкова Л. А. Особенности межполушарной асимметрии электроэнцефалограммы правой и левой как отражение взаимодействия коры и регуляторных систем мозга. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия / Л. А. Жаворонкова. - М.: Научный мир,- 2004.- С. 286- 292.
7. Кузьмин А. В. Локальная эндоскопия в отборе и подготовке пациенток к программе ЭКО и ПЭ // В кн. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. Под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова / А. В. Кузьмин, К. Ю. Сагамонова, В. И. Орлов - М. - 2000. - Глава 8. - С.1 78-221.
8. 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.
9. Орлов В. И. Межполушарная асимметрия мозга в системной организации процессов женской репродукции / В. И. Орлов, А. В. Черноситов, К. Ю. Сагамонова, Т. Л. Боташева // Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия. - М. - 2004. - С. 316-321.
10. Черноситов А. В. Функциональная асимметрия мозга и неспецифическая резистентность. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия / А. В. Черноситов, В. И. Орлов. – М.: Научный мир, 2004. – С. 444-480.

**Рецензенты:**

Андреева В.О., д.м.н., главный научный сотрудник ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону;

Погорелова Т.Н., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону.