

*Мельников И.А., врач-репродуктолог,  
Институт репродуктивной медицины, Республика Казахстан, г. Алматы,  
Салехов С.А., доктор медицинских наук, профессор,  
Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого,  
Гайдуков С.Н., доктор медицинских наук, профессор,  
Коновалова М.В., кандидат медицинских наук, ассистент,  
Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет МЗ РФ,  
Жукембаева А.М., ассистент,  
Имамади Шекер Элмаханкызы, резидент,  
Казахский национальный медицинский университет  
им. С.Д. Асфендиярова, Республика Казахстан, г. Алматы*

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОТСУТСТВИЯ ЭФФЕКТА ВНУТРИМАТОЧНОЙ ИСКУССТВЕННОЙ ИНСЕМИНАЦИИ

**Аннотация:** был проведен анализ патогенетических особенностей отсутствия эффекта внутриматочной инсеминации на основании фундаментальных положений учения о доминанте А.А. Ухтомского, теории функциональных систем П.К. Анохина, работах Г. Селье об общем адаптационном синдроме, особенностях реализации патологических висцерально-висцеральных рефлексов. Были выделены перманентный стресс современного образа жизни и развитие патологических генитально-генитального и цервикально-истмического рефлекса, как факторов препятствующих оплодотворению при внутриматочной инсеминации. Установлено, что перманентное воздействие стрессоров приводят к нарушению регуляторной функции центральной нервной системы. При этом интервенция во время выполнения внутриматочной инсеминации становится стрессором, который приводит к изменению функционального состояния матки в течение определенного промежутка времени, длительность которого зависит от индивидуальных особенностей организма женщины. Дополнительным источником патологической импульсации, приводящим к развитию генитально-генитального рефлекса являются воспалительные гинекологические заболевания, усугубляющие функциональные нарушения двигательной активности эндометрия и гипертонус матки. В тех случаях, когда после внутриматочной инсеминации происходит восстановление функционального состояния матки (нормализация тонуса, перистальтики эндометрия) существует вероятность наступления беременности. В противном случае, вероятность положительного результата ВМИ в виде наступления беременности исключается. В рамках предварительного исследования установлено, что при проведении мероприятий, направленных на нормализацию тонуса матки и перистальтики эндометрия у 34 женщин, которым проводили ВМИ, беременность наступила у 10 (29,4%), что свидетельствует о перспективности проведения исследований в этом направлении.

**Ключевые слова:** бесплодие, внутриматочная инсеминация, перманентный стресс, генитально-генитальный рефлекс, беременность

После распада Советского Союза и образования СНГ произошли резкие изменения в организации и стратегии оказания медицинской помощи, стали активно внедряться рекомендации ВОЗ с деструктивным содержанием, рассчитанные на страны третьего мира.

Неуклонный катастрофический рост заболеваний передающихся преимущественно половым путем (ЗППП), сопровождался навязыванием и пропагандированием так называемого «синдромного подхода» к их лечению.

Сущность такой стратегии заключалась в том, что согласно предложенным протоколам необходимо было акцент сделать не на этиологическом излечении пациента, а в переводе заболевания в

латентную форму, без риска передачи возбудителей при половых контактах и дальнейшего распространения инфекции [1, 2, 3]. По сути, такой подход предусматривал переход заболевания в хроническую форму.

Особого внимания заслуживает то, что ЗППП, особенно при хроническом течении патологического процесса являются одной из основных причин репродуктивных нарушений как у женщин, так и у мужчин.

Соответственно, активное пропагандирование и широкое внедрение синдромного подхода к лечению ЗППП в конце 90-х и первой половины 2000-х привел к резкому росту частоты бесплод-

ных браков, количество которых продолжает неуклонно увеличиваться.

Более того, отрицательное влияние бесплодия на снижение рождаемости, социальные и демографические показатели привели к широкому внедрению вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), к которым относятся внутриматочная инсеминация (ВМИ) и экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) [4, 5].

Помимо этого, большую роль сыграла и модификация образа жизни, основными характеристиками которого стало резкое увеличение конфликтных ситуаций, сопровождающихся нарастанием безадресной тревожности и потока информации, которые приводят к перегрузке центральной нервной системы (ЦНС) и нарушению ее регуляторной функции [6, 7, 8].

Показаниями для ВМИ у женщин являются цервикальный фактор бесплодия, нарушение овуляции и неуточненное женское бесплодие. В обязательном порядке учитываются состояние гормонального фона и ресурса яичников, результаты эхогистероскопии. При этом противопоказано проведение ВМИ при наличии соматических и психических расстройств, врожденная анатомическая и функциональная патология, являющихся противопоказанием для беременности [9, 10].

Критериями для включения в программу ВМИ мужчин являются субфертильная сперма, нарушения эякуляторной функции, сексуальные расстройства. Наличие генетической предрасположенности к передаче наследственных заболеваний, ДНК-фрагментация спермы 25% и более являются противопоказаниями для проведения ВМИ [9, 10].

Следует отметить, что результативность ВМИ, несмотря на тщательную подготовку к ее проведению составляет 9,2-12,3% [11, 12], что свидетельствует о ее низкой эффективности.

Особого внимания заслуживает то, что до настоящего времени не уделялось внимание влиянию генитально-генитального тормозного рефлекса (ГГТР) на результаты ВМИ. Соответственно, оценка значимости этого направления, в сочетании с функциональным состоянием матки представляет интерес как для фундаментальной науки, так и для практической медицины.

Таким образом, изучение влияния ЦГТР, развивающийся при проведении ВМИ, на наступление беременности имеет не только теоретический, но и практический интерес для разработки мероприятий, направленных на повышение эффективности ВРТ.

## Материалы и методы

Оценка патогенетических особенностей отсутствия эффекта ВМИ базировалась на фундаментальных положениях учения о доминанте А.А. Ухтомского [13], теории функциональных систем П.К. Анохина [14], работах Г. Селье об общем адаптационном синдроме [15], особенностях реализации патологических висцерально-висцеральных рефлексов [16, 17, 18].

Соответственно, были выделены несколько факторов, определяющих результаты ВМИ, находившихся до настоящего времени вне поля зрения специалистов, занимающихся разработкой и внедрением ВРТ при лечении бесплодия.

1. Рассматривая роль стресса, как фактора влияющего на результаты ВМИ, целесообразно было объединить учения о доминанте А.А. Ухтомского и общем адаптационном синдроме Г. Селье; теории функциональных систем П.К. Анохина.

Для современного образа жизни отличительным является перманентное состояние психологического стресса на фоне одномоментного воздействия стрессоров. При этом доминантный очаг возбуждения в лимбической системе создает интенсивное эмоциональное напряжение, а за счет дефицитарного обеспечения кислородом и энергоресурсами неокортекса происходит снижение когнитивной функции.

Учитывая, что одновременное воздействие нескольких, эмоционально окрашенных стрессоров не позволяет конкретно сформулировать модель конечного полезного результата, приоритетной задачей активированной функциональной системы является поддержание очага возбуждения в лимбической системе в состоянии готовности реагировать на стресс в формате «борьба-бегство». При этом перегрузка ЦНС создает предпосылки для нарушения ее регуляторной функции.

Особого внимания заслуживает то, что реакция на стресс будет происходить с развитием общего адаптационного синдрома, определяющего функциональное физиологическое состояние организма в целом.

2. Большое значение для эффективности ВМИ имеет функциональное состояние матки и, на фоне готовности реакции на стресс реализация патологических рефлексов, когда очаг возбуждения в каком либо органе передается на другие органы, имеющие с первичным очагом общие источники иннервации. Появление возбуждения в зоне иррадиации за счет реализации патологического висцеро-висцераль-

ного рефлекса приводит к дисфункциональным нарушениям в органах мишенях.

Таким образом, воздействие стрессора вызывает ответную реакцию, которая осуществляется под контролем ЦНС, которая контролирует взаимодействие и иерархию их значимости, определяя значимость и порядок реализации стратегий по достижению конечных положительных результатов в соответствии с принципами:

- конвергенции (концентрации поступающей информации из разных зон в одном центре),
- иррадиации (распространении информации из одного центра на другие зоны участвующие в получении конечного полезного результата),
- реципрокности (синхронизации возбуждения-торможения в нервных центрах-антагонистах),
- доминанты (приоритетности решения конкретной задачи),
- обратной связи (тестировании полученного результата с конечным полезным результатом),
- субординации (подчиненности низших отделов нервной системы высшим, коим является кора больших полушарий).

Особого внимания заслуживает то, что интервенция во время выполнения ВМИ становится стрессором, который приводит к изменению функционального состояния матки в течение определенного промежутка времени, а его длительность зависит от индивидуальных особенностей организма женщины.

Кроме того, были проведены исследования, направленные на оценку функционального состояния матки и особенности развития генитально-генитального рефлекса на фоне

источников патологической импульсации, обусловленных хроническими воспалительными гинекологическими заболеваниями.

#### **Результаты исследования**

На фоне перманентного психологического стресса, сопутствующего современному образу жизни, сама подготовка, а затем проведение ВМИ является дополнительным стрессором, который на этот период. В соответствии с доминантой А.А. Ухтомского, становится приоритетным для организма. Более того, по мере приближения процедуры ВМИ интенсивность стресса нарастает (Рис.).

В то же время, помимо психологического аспекта стресса подготовки и ожидания ВМИ определяющую роль в ее результативности играют физиологические и патофизиологические факторы.

Учитывая отсутствие возможности реагировать на стресс в режиме здесь и сейчас, конечный полезный результат для функциональной системы П.К. Анохина формулируется в виде поддержания постоянного очага возбуждения в лимбической системе, обеспечивающего готовность немедленной реакции на воздействия стрессоров.

Соответственно, активизируется симпатoadrenalовая система, что сопровождается выбросом катехоламинов. На этом фоне развивается периферический ангиоспазм, гипоксия и создаются предпосылки частичного перехода на анаэробный катаболизм. При длительном стрессе это приводит к снижению энергетических ресурсов организма, в первую очередь удовлетворяющих приоритетные органы-мишени, в данной ситуации матку и придатки.



Рис. 1. Патогенетические особенности влияния стресса и генитально-генитального рефлекса на результаты внутриматочной инсеминации (КПР – конечный полезный результат; ВМИ – внутриматочная инсеминация; ГГТР – генитально-генитальный тормозной рефлекс; ЦИТР – цервикально-истмический тормозной рефлекс)

Более того, активация симпатoadреналовой системы приводит к развитию гипертонуса матки, для реализации стратегии реагирования на стресс в режиме «борьба-бегство», поскольку именно матка является приоритетным органом-мишенью.

На этом фоне в ЦНС формируется застойный очаг возбуждения, который инициирован приближением ВМИ.

Во время проведения ВМИ производится внутриматочная инсеминация, которая приводит к развитию и реализации ГГТР. В частности, большое значение имеет развитие цервикально-истмического тормозного рефлекса (ЦИТР), который сопровождается спазмом миометрия в зоне водителей ритма матки. При этом последствиями развития ЦИТР является нарушение проходимости истмического отдела маточных труб, что исключает доступ спермы к яйцеклетке и оплодотворение.

Учитывая, что бесплодие развивается в большинстве случаев на фоне хронических неспецифических воспалительных заболеваний матки (ХНВЗПМ), которые являются постоянным источником патологической импульсации, то в сочетании с внутриматочной интервенцией при ВМИ создаются предпосылки для развития дисфункции перистальтики эндометрия, что даже при функционально проходимых маточных трубах является

неблагоприятным фактором снижающим вероятность наступления беременности.

Соответственно, после ВМИ имеются гипертонус матки, дисфункциональные нарушения перистальтики эндометрия и вероятность нарушения проходимости истмических отделов маточных труб на фоне реализации ГГТР и ЦИТР, что имеет решающее значение для наступления беременности даже при наличии благоприятных показателей у партнеров для оплодотворения.

В тех случаях, когда происходит восстановление функционального состояния матки (нормализация тонуса, перистальтики эндометрия, регрессия ГГТР и ЦИТР) существует вероятность наступления беременности. В противном случае, вероятность положительного результата ВМИ в виде наступления беременности исключается.

Предварительные исследования функционального состояния матки и двигательной активности эндометрия свидетельствуют о значимости этих показателей для положительного результата ВМИ. Более того, в результате проведения мероприятий, направленных на нормализацию тонуса матки и перистальтики эндометрия у 34 женщин, которым проводили ВМИ, беременность наступила у 10 (29,4%), что свидетельствует о перспективности проведения исследований в этом направлении.

### Литература

1. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Любопытова Д.А Синдромный подход к терапии влагалищных выделений: все ли так просто? // Медицинский совет. 2007. № 4. С. 44 – 50.
2. Sexually transmitted diseases treatment. Guidelines // MMWR. 2006; 55;RR-11: 94.
3. WHO model prescribing information. Drugs used in sexually transmitted diseases and HIV infection. World Health Organisation. Geneva, 1995.
4. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 616 с.
5. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 592 с.
6. Салехов С.А., Гордеева Е.Г., Есаулов В.И. и соавт. Роль психологического стресса в формировании психосоматической патологии // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Том 18. № 2. С. 13 – 19.
7. Судаков К.В. Устойчивость к психоэмоциональному стрессу как проблема биобезопасности // Вестник РАМН. 2002. № 11. С. 15 – 17.
8. Amstadte A. Emotion regulation and anxiety disorders // Journal of Anxiety Disorders. 2008. Vol. 22. Iss. 2. P. 211 – 221.
9. Kalu E., Thum M.Y. & Abdalla H. Intrauterine insemination in natural cycle may give better results in older women. J Assist Reprod Genet 24, 83–86 (2007). <https://doi.org/10.1007/s10815-006-9097-2>
10. Grishma Kulkarni, Nimain C. Mohanty, Ipseeta Ray Mohanty, Pradeep Jadhav & B.G. Boricha Survey of reasons for discontinuation from in vitro fertilization treatment among couples attending infertility clinic J Hum Reprod Sci. 2014 Oct-Dec; 7(4): 249–254. doi: 10.4103/0974-1208.147491
11. Taerk E., Hughes E., Greenberg C. et al. Controlled Ovarian Hyperstimulation with Intrauterine Insemination Is More Successful After r-hCG Administration Than Spontaneous LH Surge. J Reprod Infertil. 2017;18(3):316-322.
12. Marcus S.F. Intrauterine insemination // Textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction // Ed. P.R. Brinsden. 3rd ed. Bourn Hall Clinic; Bourn Cambridge: Taylor & Francis, 2005. 688 p.
13. Ухтомский А.А. Доминанта как рабочий принцип нервных центров // Русск. физиол. журн. 1923. Том VI. Вып. 1-3. С. 31 – 45.
14. Анохин П.К. Теория функциональной системы // Успехи физиол. наук. 1970. Том 1. № 1. С. 19 – 54.
15. Selye H.A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents // Nature. 1936. V. 138. P. 32. doi:10.1038/138032a0
16. Корабельников А.И., Салехов С.А., Салехова М.П., Вебер В.Р. Способ дифференциальной диагностики абдоминальной формы инфаркта миокарда и острого холецистита // Патент на изобретение RU 2190347 С2, 10.10.2002. Заявка № 99102829/14 от 15.02.1999.
17. Корабельников А.И., Салехов С.А., Салехова М.П., Вебер В.Р. Способ дифференциальной диагностики инфаркта миокарда и острого панкреатита // Патент на изобретение RU 2190348 С2, 10.10.2002. Заявка № 99102830/14 от 15.02.1999.
18. Салехова М.П., Шанин В.Ю., Кудайбергенова Р.З., Салехов С.А. Холецистокоронарный и коронархолециститный рефлекс при ишемической болезни сердца и холецистите: возможности его дифференциальной диагностики // Клиническая патофизиология. 2004. № 2. С. 76 – 79.

### References

1. Gomberg M.A., Solov'ev A.M., Ljubopytova D.A Sindromnyj podhod k terapii vlagalishhnyh vydelenij: vse li tak prosto? Medicinskij sovet. 2007. № 4. S. 44 – 50.
2. Sexually transmitted diseases treatment. Guidelines. MMWR. 2006; 55;RR-11: 94.
3. WHO model prescribing information. Drugs used in sexually transmitted diseases and HIV infection. World Health Organisation. Geneva, 1995.
4. Besplodnyj brak. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniju. Pod red. V.I. Kulakova. M.: GJeOTAR-Media, 2005. 616 s.
5. Lechenie zhenskogo i muzhskogo besplodija. Vspomogatel'nye reproduktivnye tehnologii. Pod red. V.I. Kulakova, B.V. Leonova, L.N. Kuz'micheva. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2005. 592 s.
6. Salehov S.A., Gordeeva E.G., Esaulov V.I. i soavt. Rol' psihologicheskogo stressa v formirovanii psihosomaticheskoy patologii. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2016. Tom 18. № 2. S. 13 – 19.

7. Sudakov K.V. Ustojchivost' k psihojemocional'nomu stressu kak problema biobezopasnosti. Vestnik RAMN. 2002. № 11. S. 15 – 17.

8. Amstadte A. Emotion regulation and anxiety disorders. Journal of Anxiety Disorders. 2008. Vol. 22. Iss. 2. P. 211 – 221.

9. Kalu E., Thum M.Y. & Abdalla H. Intrauterine insemination in natural cycle may give better results in older women. J Assist Reprod Genet 24, 83–86 (2007). <https://doi.org/10.1007/s10815-006-9097-2>

10. Grishma Kulkarni, Nimain C. Mohanty, Ipseeta Ray Mohanty, Pradeep Jadhav & B.G. Boricha Survey of reasons for discontinuation from in vitro fertilization treatment among couples attending infertility clinic J Hum Reprod Sci. 2014 Oct-Dec; 7(4): 249–254. doi: 10.4103/0974-1208.147491

11. Taerk E., Hughes E., Greenberg C. et al. Controlled Ovarian Hyperstimulation with Intrauterine Insemination Is More Successful After r-hCG Administration Than Spontaneous LH Surge. J Reprod Infertil. 2017;18(3):316-322.

12. Marcus S.F. Intrauterine insemination. Textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction. Ed. P.R. Brinsden. 3rd ed. Bourn Hall Clinic; Bourn Cambridge: Taylor & Francis, 2005. 688 p.

13. Uhtomskij A.A. Dominanta kak rabochij princip nervnyh centrov. Russk. fiziol. zhurn. 1923. Tom VI. Vyp. 1-3. S. 31 – 45.

14. Anohin P.K. Teorija funkcional'noj sistemy. Uspehi fiziol. nauk. 1970. Tom 1. № 1. S. 19 – 54.

15. Selye H.A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. Nature. 1936. V. 138. P. 32. doi:10.1038/138032a0

16. Korabel'nikov A.I., Salehov S.A., Salehova M.P., Veber V.R. Sposob differencial'noj diagnostiki abdominal'noj formy infarkta miokarda i ostrogo holecistita. Patent na izobretenie RU 2190347 C2, 10.10.2002. Zajavka № 99102829/14 ot 15.02.1999.

17. Korabel'nikov A.I., Salehov S.A., Salehova M.P., Veber V.R. Sposob differencial'noj diagnostiki infarkta miokarda i ostrogo pankreatita. Patent na izobretenie RU 2190348 C2, 10.10.2002. Zajavka № 99102830/14 ot 15.02.1999.

18. Salehova M.P., Shanin V.Ju., Kudajbergenova R.Z., Salehov S.A. Holecistokoronarnyj i koronarholecistitnyj refleks pri ishemicheskoj bolezni serdca i holecistite: vozmozhnosti ego differencial'noj diagnostiki. Klinicheskaja patofiziologija. 2004. № 2. S. 76 – 79

*Melnikov I.A., Reproductologist,  
Institute of Reproductive Medicine, Kazakhstan, Almaty,  
Salekhov S.A., Doctor of Medical Sciences (Advanced Doctor), Professor,  
Novgorod State University named after Yaroslav the Wise,  
Gaydukov S.N., Doctor of Medical Sciences (Advanced Doctor), Professor,  
Konovalova M.V., Candidate of Medical Sciences (Ph.D.), Assistant Professor,  
St. Petersburg State Pediatric Medical University  
of Ministry of Health of the Russian Federation,  
Zhukembaeva A.M., Assistant Professor,  
Imamadi Sheker Elmahankyzy, Resident,  
Kazakh National Medical University named  
after S.D. Asfendiyarov, Kazakhstan, Almaty,*

### **PATHOGENETIC FEATURES OF THE LACK OF INTRACTIVE ARTIFICIAL INSEMINATION EFFECT**

**Abstract:** an analysis was made of the pathogenetic features of the absence of the effect of intrauterine insemination on the basis of the fundamental principles of the doctrine of the A.A. Ukhtomsky dominant, the theory of P.K. Anokhin functional systems, the works of G. Selye about the general adaptation syndrome, the features of the implementation of pathological visceral-visceral reflexes. The permanent stress of the modern lifestyle and the development of pathological genital-genital and cervical-isthmus reflexes, as factors preventing fertilization during intrauterine insemination, were highlighted. It was established that the permanent impact of stressors leads to a violation of the regulatory function of the central nervous system. Moreover, the intervention during intrauterine insemination becomes a stressor, which leads to a change in the functional state of the uterus over a certain period of time, the duration of which depends on the individual characteristics of the woman's body. An additional source of pathological impulse leading to the development of a genital-genital reflex is inflammatory gynecological diseases that exacerbate functional disorders of the endometrial motor activity and uterine hypertonicity. In those cases when, after intrauterine insemination, the functional state of the uterus is restored (normalization of tone, endometrial peristalsis), there is a chance of pregnancy. Otherwise, the probability of a positive result of IUI in the form of pregnancy is excluded. As part of a preliminary study, it was found that during measures aimed at normalizing uterine tone and endometrial peristalsis in 34 women who underwent IUI, pregnancy occurred in 10 (29.4%), which indicates the prospect of research in this direction.

**Keywords:** infertility, intrauterine insemination, permanent stress, genital-genital reflex, pregnancy