

*Мельников И.А., врач-репродуктолог,
Институт репродуктивной медицины, г. Алматы, Республика Казахстан,
Салехов С.А., доктор медицинских наук, профессор,
Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого,
Гайдуков С.Н., доктор медицинских наук, профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Корабельникова И.А.,
Учебно-научный центр психологии,
Новосибирский государственный университет,
Кудайбергенова Л.Т., резидент,
Казахский медицинский университет непрерывного
образования, г. Алматы, Республика Казахстан*

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ТОНУСА МАТКИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Аннотация: проведен сравнительный анализ результатов экстракорпорального оплодотворения у 76 женщин с бесплодием с учетом особенностей индивидуальной реакции организма женщины на перенос эмбриона в полость матки. Перед началом программы исследования все участницы подписали информированное согласие и соглашение о неразглашении личных данных и особенностях проведения исследования. В основу исследования положено положение о том, что раздражение рефлексогенной зоны матки будет приводить к появлению генитально-генитального тормозного рефлекса, который будет приводить к дискоординации двигательной активности матки. В свою очередь на этом фоне будет снижаться вероятность оплодотворения и развития беременности после экстракорпорального оплодотворения. В зависимости от развития дискоординации ритма двигательной активности матки после экстракорпорального оплодотворения участниц исследования разделили на 2 группы. В I группу вошли 42 женщины, у которых отмечалось умеренное усиление двигательной активности без дискоординации ритма сокращения матки после экстракорпорального оплодотворения. Во II группу вошли 43 женщины, у которых после внутриматочного переноса эмбриона отмечались выраженная дискоординация ритма и активизация двигательной активности матки. Критериями для оценки влияния генитально-генитального тормозного рефлекса на эффективность экстракорпорального оплодотворения в исследуемых группах являлось наступление беременности. Сравнительный анализ результатов экстракорпорального оплодотворения показал, что в I группе, где отмечался компенсированный генитально-генитальный тормозной рефлекс частота наступления беременности достоверно превосходила показатели во II группе, где развивался патологический декомпенсированный генитально-генитальный тормозной рефлекс ($P < 0,05$). При этом количество неудовлетворительных результатов в I группе было достоверно меньше, чем во II ($P < 0,05$). Заключение: результаты исследования показали, что патологический генитально-генитальный тормозной рефлекс, сопровождающийся декомпенсированной дискоординацией двигательной активности матки, развивающийся на фоне проведения внутриматочной интервенции при переносе эмбриона в полость матки является патогенетически значимым фактором, влияющим на снижение результативности экстракорпорального оплодотворения. Перспективным является проведение дальнейших исследований, направленных на изучение патогенетических особенностей влияния генитально-генитального тормозного рефлекса на результаты экстракорпорального оплодотворения и их коррекцию.

Ключевые слова: бесплодие, беременность, экстракорпоральное, эхогистероскопия, генитально-генитальный тормозной рефлекс, дискоординация перистальтики матки

Успехи современной медицины в отношении охраны материнства и детства не смогли обеспечить снижение темпов роста частоты репродуктивных нарушений. На этом фоне неуклонно растет как женское, так и мужское бесплодие, а соответственно и число бесплодных браков, что оказывает отрицательное влияние не только на медицинские, но и социальные, и демографические по-

казатели. Более того, именно отсутствие возможности иметь детей оказывает негативное влияние на психологический климат в семье и, опосредованно, способствует нарастанию психоэмоционального напряжения в обществе.

Все это являлось триггером для интенсивной разработки и внедрение в медицинскую практику вспомогательных репродуктивных технологий, в

частности внутриматочной инсеминации (ВМИ) и экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1, 2].

Если провести критический анализ феномена бесплодного брака совокупной оценки патогенетических особенностей реакций на воздействие многочисленных стрессоров, характерных для современного образа жизни видно, что психологический стресс (ПС), выступающий как триггер для инициации различных психосоматических реакций, занимает особое место [3, 4, 5].

Более того, именно отсутствие его рассмотрения с этих позиций при рассмотрении феномена бесплодного брака позволяло оставаться ему вне фокуса внимания исследований, посвященных репродуктивным нарушениям. При этом ПС непосредственно влияет на развитие репродуктивных нарушений, поскольку сопровождается изменением не только психологического, но и физиологического функционального состояния организма в целом [4, 6, 7]. В совокупности эти факторы создают условия и негативно влияют на эффективность применения ВРТ при коррекции репродуктивных нарушений, в частности ВМИ и ЭКО [8]. При этом ПС негативно воздействуя на психологическое и физиологическое состояние женщины, опосредованно, способствует нарастанию интенсивности психоэмоционального напряжения в семье.

Особого внимания заслуживает то, что проведение тех или иных вариантов ВРТ лечения бесплодия предусматривает инвазивные манипуляции, которые создают предпосылки для появления очага возбуждения в интрависцеральных нервных образованиях, в частности в миометрии. Непосредственное воздействие на интрамуральные рефлексогенные зоны миометрия и придатков матки является триггером для развития и реализации генитально-генитального тормозного рефлекса (ГГТР), в том числе и цервикально-генитальный тормозной рефлекс (ЦГТР), при интервенции через цервикальный канал. В свою очередь это приводит к дисфункции моторной активности миометрия и гипертонусу матки, что может оказаться ведущим фактором, влияющим на эффективность ВМИ и ЭКО, тем самым снижая вероятность наступления беременности [8].

Следует отметить, что наступление беременности после ЭКО составляет 41,7-47,3% [9, 10, 11, 12], при этом влияние патогенетической значимости ГГТР, как возможного фактора не эффективности после ее выполнения не исследовалось и требует уточнения.

Следует отметить, что развитие различных вариантов висцеро-висцеральных тормозных рефлексов является важным патогенетическим фактором, влияющим на функциональное состояние и развитие патологических состояний органов брюшной полости и малого таза [13, 14, 15], но при проведении различных вариантов ВРТ этим факторам должного внимания не уделялось, что и определяет не только теоретическую, но и практическую значимость исследований в этом направлении.

Цель: Обоснование патогенетического значения генитально-генитального тормозного рефлекса как фактора влияния на результаты экстракорпорального оплодотворения.

Материалы и методы

В основу исследования положен сравнительный анализ результатов ВМИ у 76 женщин репродуктивного возраста в зависимости от особенностей рефлекторной реакции в виде двигательной активности матки на проведение ЭКО.

Всем участницам программы была предоставлена полная информация об исследовании и получено письменное информированное согласие и, дополнительное соглашение о неразглашении личных данных и особенностях проведения процедуры.

Возраст женщин, принимавших участие в программе исследования, колебался от 26 до 37 лет. Средний возраст составил $30,2 \pm 1,8$ лет.

Показаниями для ЭКО являлись трубное и трубно-перитонеальное бесплодие, мужское бесплодие, эндокринный фактор.

Противопоказания: соматические и психические расстройства, врожденная анатомическая и функциональная патология, являющиеся противопоказанием для беременности.

У всех участниц исследования перед включением в программу исследования для проведения ЭКО провели оценку состояния гормонального фона и ресурса яичников. Кроме того, была проведена эхогистероскопия, что позволило исключить дискоординацию двигательной активности матки до проведения ЭКО.

В обязательном порядке у обоих партнеров провели обследование на инфекции передающиеся половым путем (ИППП). Выявление ИППП являлось показанием для санации партнеров перед проведением ЭКО.

Лечение партнеров проводили с применением лимфогенного введения антибиотиков [16, 17], с сочетанием с локальной озонотерапией [18], что обеспечивало высокий терапевтический эффект.

Критериями для анализа двигательной активности являлись результаты эхогистероскопии, позволяющей оценить особенности индивидуальной рефлекторной реакции матки на интервенцию при проведении ЭКО, что провоцирует развитие ГГТР.

В зависимости от развития дискоординации ритма двигательной активности матки после ЭКО участниц исследования разделили на 2 группы.

В I группу вошли 42 женщины, у которых отмечалось умеренное усиление двигательной активности без дискоординации ритма сокращения матки после ЭКО.

Во II группу вошли 34 женщины, у которых после внутриматочной интервенции отмечались выраженная дискоординация ритма и активизация двигательной активности матки.

Критериями для оценки влияния ГГТР на эффективность ЭКО в исследуемых группах являлось наступление беременности.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием вариационной статистики, производили определение средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m), после чего по формуле и таблице Стьюдента оценивали достоверность различий.

Результаты исследования

Сравнительный анализ результатов ЭКО в исследуемых группах показал, что до начала процедуры перенос эмбриона в полость матки у всех участниц исследования дискоординация ритма маточных сокращений отсутствовала (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ результатов ЭКО в исследуемых группах

Результаты ИВМИ	I группа (n=42)		II группа (n=34)	
	Абс. кол-во	$M \pm m\%$	Абс. кол-во	$M \pm m\%$
Дискоординация ритма сокращений матки до ЭКО	-	-	-	-
Дискоординация ритма сокращений матки после ЭКО	-	-	43	100
Беременность	24	$57,1 \pm 7,2$	4	$11,7 \pm 5,3^{\Delta}$
Отрицательно	18	$42,9 \pm 7,2$	30	$88,3 \pm 5,3^{\Delta}$

^Δ – достоверность различий с I группой

В то же время, после ЭКО в I группе на фоне умеренного увеличения двигательной активности, дискоординация ритма маточных сокращений не отмечалась, что свидетельствовало о развитии ГГТР без декомпенсации перистальтической функции матки. То есть в I группе сохранялся автоматизм маточных сокращений, что свидетельствовало о состоятельности компенсаторных механизмов при развитии ЦГТР.

В отличие от этого, во II группе у всех участниц исследования отмечалась выраженное нарастание двигательной активности и нарушение ритма сокращений матки, что свидетельствовало о развитии патологического ГГТР.

Сравнительный анализ результатов ЭКО показал, что в I группе, где отмечался компенсированный ГГТР частота наступления беременности достоверно превосходила показатели во II группе, где развивался патологический декомпенсированный ГГТР ($P < 0,05$). При этом количество неудовлетворительных результатов в I группе было достоверно меньше, чем во II ($P < 0,05$).

Заключение

Результаты исследования показали, что патологический генитально-генитальный тормозной рефлекс, сопровождающийся декомпенсированной дискоординацией двигательной активности матки, развивающийся на фоне проведения внутриматочной интервенции при переносе эмбриона в полость матки является патогенетически значимым фактором, влияющим на снижение результативности экстракорпорального оплодотворения. Перспективным является проведение дальнейших исследований, направленных на изучение патогенетических особенностей влияния генитально-генитального тормозного рефлекса на результаты экстракорпорального оплодотворения и их коррекцию.

Литература

1. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 616 с.
2. 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.
3. Cousineau T.M., Domar A.D. Psychological impact of infertility // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2007. Vol. 21. P. 293 – 308.
4. 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.
5. Салехов С.А., Барикова А.Р., Яблочкина Е.С. Приоритетное влияние эмоционального стрессора на развитие ситуативной психосоматической реакции организма // International journal of medicine and psychology/Международный журнал медицины и психологии. 2019. Том 2. № 4. С. 189 – 193.
6. Lampe L., Coulston C.M., Berk L. Psychological management of unipolar depression // Acta Psychiatr Scand Suppl. 2013;(443):24-37. doi: 10.1111/acps.12123
7. Козорез Е.В., Влияние экзаменационного стресса на психоэмоциональное и физиологическое состояние обучающихся / Центр психолого-медико-социального сопровождения Козорез Е.В., Кирьянова Е.Н. // Мат. III межд. научно-практической конф. «Психолого-педагогические проблемы личности и социального взаимодействия». 2012. С. 278 – 282.
8. Мельников И.А., Салехов С.А., Корабельникова И.А., Гайдуков С.Н. и соавт. Патогенетическое значение тонуса матки на эффективность внутриматочной инсеминации // International journal of medicine and psychology/Международный журнал медицины и психологии. 2020. Том 3. № 2. С. 130 – 136.
9. Eskew A.M., & Jungheim E.S. A History of Developments to Improve in vitro Fertilization // Missouri medicine. 2017. № 114 (3). P. 156 – 159.
10. Garcia JE, Rosenwaks Z (2018) Development of in vitro fertilization in the United States: a conversation between. Fertil Steril. 2018 Jul 1;110(1):14-18. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert>
11. Luke B, Brown MB., Eisenberg ML, et al. (2020) In vitro fertilization and risk for hypertensive disorders of pregnancy: associations with treatment parameters AJOG 222, 4,350. April 01, 2020: <https://doi.org/10.1016/j.ajog>
12. Beall S.A., & DeCherney A. (2012). History and challenges surrounding ovarian stimulation in the treatment of infertility. Fertility and sterility, 97(4), 795-801. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert>
13. 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.
14. Способ дифференциальной диагностики инфаркта миокарда и острого панкреатита Корабельников А.И., Салехов С.А., Салехова М.П., Вебер В.Р. Патент на изобретение RU 2190348 С2, 10.10.2002. Заявка № 99102830/14 от 15.02.1999
15. Салехова М.П., Вебер В.Р., А.И. Корабельников и соавт. Способ дифференциальной диагностики кардиогенной ишемии миокарда и генитально-кардиального тормозного рефлекса // Патент РФ 2550000. Опубликовано 10.05.2015.
16. Коновалова М.В., Прохорович Т.И., Либова Т.А., Гайдуков С.Н. Патогенетическое обоснование профилактики инфекционных осложнений после аборта у женщин с урогенитальным хламидиозом в анамнезе // Вестник НовГУ. Сер.: Мед. науки. 2018. № 2 (108). С. 57 – 59.
17. Радзинский В.Е., Салехов С.А. Фармакокинетика клиндамицина в очаге воспаления в зависимости от варианта антибиотикотерапии при лечении хронических воспалительных заболеваний придатков матки // В сборнике: Мать и дитя: Материалы V Российского форума. 2003. С. 429.
18. Коновалова М.В., Рухляда Н.Н., Воробцова И.Н., Васильев В.В., Курдынко Л.В. Патогенетическое обоснование локального применения озонированных растворов при лечении инфекционной патологии влагалища // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2020. № 1 (117). С. 47 – 49.

References

1. Besplodnyj brak. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu. Pod red. V.I. Kulakova. M.: GEOTAR-Media, 2005. 616 s.
2. Lechenie zhenskogo i muzhskogo besplodiya. Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii. Pod red. V.I. Kulakova, B.V. Leonova, L.N. Kuz'micheva. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2005. 592 s.

3. Cousineau T.M., Domar A.D. Psychological impact of infertility. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gy-naecol.* 2007. Vol. 21. P. 293 – 308.
4. Salekhov S.A., Gordeeva E.G., Esaulov V.I. i soavt. Rol' psihologicheskogo stressa v formirovanii psihosomaticheskoj patologii. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2016. Tom 18. № 2. S. 13 – 19.
5. Salekhov S.A., Barikova A.R., YAblochkina E.S. Prioritetnoe vliyanie emocional'nogo stressora na razvitiye situativnoj psihosomaticheskoj reakcii organizma. *International journal of medicine and psychology. Mezhdunarodnyj zhurnal mediciny i psihologii.* 2019. Tom 2. № 4. S. 189 – 193.
6. Lampe L., Coulston C.M., Berk L. Psychological management of unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2013;(443):24-37. doi: 10.1111/acps.12123
7. Kozorez E.V., Vliyanie ekzamenacionnogo stressa na psihoemocional'noe i fiziologicheskoe so-stoyanie obuchayushchihya. *Centr psihologo-mediko-social'nogo soprovozhdeniya Kozorez E.V., Kir'yanova E.N. Mat. III mezhd. nauchno-prakticheskoy konf. «Psihologo-pedagogicheskie problemy lichnosti i social'nogo vzaimodejstviya».* 2012. S. 278 – 282.
8. Mel'nikov I.A., Salekhov S.A., Korabel'nikova I.A., Gajdukov S.N. i soavt Patogeneticheskoe znachenie tonusa matki na effektivnost' vnutrimatochnoj inseminacii. *International journal of medicine and psychology. Mezhdunarodnyj zhurnal mediciny i psihologii.* 2020. Tom 3. № 2. S. 130 – 136.
9. Eskew A.M., & Jungheim E.S. A History of Developments to Improve in vitro Fertilization. *Missouri medicine.* 2017. № 114 (3). P. 156 – 159.
10. Garcia JE, Rosenwaks Z (2018) Development of in vitro fertilization in the United States: a conversation between. *Fertil Steril.* 2018 Jul 1;110(1):14-18. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert>
11. Luke B, Brown MB., Eisenberg ML, et al. (2020) In vitro fertilization and risk for hypertensive disorders of pregnancy: associations with treatment parameters *AJOG* 222, 4,350. April 01, 2020: <https://doi.org/10.1016/j.ajog>
12. Beall S.A., & DeCherney A. (2012). History and challenges surrounding ovarian stimulation in the treatment of infertility. *Fertility and sterility*, 97(4), 795-801. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert>
13. Korabel'nikov A.I., Salekhov S.A., Salekhova M.P., Veber V.R. Sposob differencial'noj diagnostiki abdominal'noj formy infarkta miokarda i ostrogo holecistita. Patent na izobrenenie RU 2190347 C2, 10.10.2002. Zayavka № 99102829/14 ot 15.02.1999.
14. Sposob differencial'noj diagnostiki infarkta miokarda i ostrogo pankreatita Korabel'nikov A.I., Salekhov S.A., Salekhova M.P., Veber V.R. Patent na izobrenenie RU 2190348 C2, 10.10.2002. Zayavka № 99102830/14 ot 15.02.1999
15. Salekhova M.P., Veber V.R., A.I. Korabel'nikov i soavt. Sposob differencial'noj diagnostiki kardiogennoj ishemii miokarda i genital'no-kardial'nogo tormoznogo refleksa. Patent RF 2550000. Opublikovan 10.05.2015.
16. Konovalova M.V., Prohorovich T.I., Libova T.A., Gajdukov S.N. Patogeneticheskoe obosnovanie profilaktiki infekcionnyh osloznenij posle aborta u zhenshchin s urogenital'nym hlamidiozom v anamneze. *Vestnik NovGU. Ser.: Med. nauki.* 2018. № 2 (108). S. 57 – 59.
17. Radzinskij V.E., Salekhov S.A. Farmakokinetika klindamicina v ochage vospaleniya v zavisimosti ot varianty antibiotikoterapii pri lechenii hronicheskikh vospalitel'nyh zabolevanij pridatkov matki. V sbornike: *Mat' i ditya: Materialy V Rossijskogo foruma.* 2003. S. 429.
18. Konovalova M.V., Ruhlyada N.N., Vorobcova I.N., Vasil'ev V.V., Kurdynko L.V. Patogeneticheskoe obosnovanie lokal'nogo primeneniya ozonirovannyh rastvorov pri lechenii infekcionnoj patologii vlagalishcha. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. YAroslava Mudrogo.* 2020. № 1 (117). S. 47 – 49.

*Melnikov I.A., Reproductive Physician,
Institute of Reproductive Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan,
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,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University,
Korabelnikova I.A.,
Educational and Scientific Center of Psychology,
Novosibirsk State University,
Kudaybergenova L.T., Resident,
Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Republic of Kazakhstan*

PATHOGENETIC INFLUENCE OF UTERINE TONE ON THE EFFICIENCY OF EXTRACORPORAL FERTILIZATION RESULTS

Abstract: a comparative analysis of the results of in vitro fertilization in 76 women with infertility was carried out, taking into account the peculiarities of the individual reaction of a woman's body to implantation of an embryo into the uterine cavity. Before the start of the study program, all participants signed an informed consent and an agreement on non-disclosure of personal data and the specifics of the study. The study is based on the proposition that irritation of the reflexogenic zone of the uterus will lead to the appearance of a genital-genital inhibitory reflex, which will lead to discoordination of the motor activity of the uterus. In turn, against this background, the likelihood of fertilization and the development of pregnancy after in vitro fertilization will decrease. Depending on the development of discoordination of the rhythm of motor activity of the uterus after in vitro fertilization, the study participants were divided into 2 groups. Group I included 42 women who showed a moderate increase in motor activity without discoordination of the rhythm of uterine contraction after in vitro fertilization. Group II included 43 women who, after intrauterine implantation of the embryo, had an expressed discoordination of the rhythm and activation of the motor activity of the uterus. The criterion for assessing the influence of the genital-genital inhibitory reflex on the effectiveness of in vitro fertilization in the study groups was the onset of pregnancy. A comparative analysis of the results of in vitro fertilization showed that in group I, where a compensated genital-genital inhibitory reflex was noted, the pregnancy rate significantly exceeded those in group II, where a pathological decompensated genital-genital inhibitory reflex developed ($P < 0.05$). Moreover, the number of unsatisfactory results in group I was significantly less than in group II ($P < 0.05$). Conclusion: the results of the study showed that the pathological genital-genital inhibitory reflex, accompanied by decompensated discoordination of the motor activity of the uterus, which develops against the background of intrauterine intervention with the introduction of an embryo into the uterine cavity, is a pathogenetically significant factor affecting the decrease in the effectiveness of in vitro fertilization. It is promising to conduct further studies aimed at studying the pathogenetic features of the influence of the genital-genital inhibitory reflex on the results of in vitro fertilization and their correction.

Keywords: infertility, pregnancy, extracorporeal, echohysteroscopy, genital-genital inhibitory reflex, discoordination of uterine peristalsis