

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

## Психоэмоциональный стресс, фолликулогенез и репродуктивные технологии: клинические и экспериментальные данные

А.Л. Левинсон<sup>1,3</sup>, Т.Н. Игонина<sup>2</sup>, И.Н. Рожкова<sup>2</sup>, Е.Ю. Брусенцев<sup>2</sup>, С.Я. Амстиславский<sup>2,3</sup> 

<sup>1</sup> Новосибирский центр репродуктивной медицины, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<sup>3</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

 amstis@yandex.ru

**Аннотация.** Темп современной жизни, уровень шума, плотность населения, особенно в больших городах, нарушение ритма сна и отдыха, количество получаемой и обрабатываемой разнонаправленной информации и другие факторы современной жизни в мегаполисах могут приводить к хроническому психоэмоциональному стрессу. Все чаще в публикациях последних лет появляется понятие «синдром мегаполиса», объединяющее нарушения сна, проявления тревожности и изменение репродуктивной функции. Медицинские процедуры также считаются стрессовыми факторами; более того, само состояние бесплодия, как и его лечение, нередко является затяжным, длится годами, что в свою очередь способствует субадаптивным и неадаптивным реакциям организма, усугубляющим проблему. Пребывание в состоянии дистресса может отражаться на состоянии здоровья в целом и на реализации репродуктивной функции в частности. В обзоре обсуждаются литературные сведения, касающиеся влияния стресса матери на фолликулогенез, в том числе на фоне применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Сопоставлены клинические данные и результаты экспериментальных исследований на лабораторных животных о влиянии психоэмоционального стресса до и во время беременности на созревание ооцитов и развитие эмбрионов. Особое внимание уделено влиянию психоэмоционального стресса на репродуктивную функцию на фоне применения ВРТ, когда введение экзогенных гормонов компенсирует вызванное стрессом нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. При применении ВРТ стресс-индуцированное нарушение оогенеза реализуется не через путь снижения выработки гормонов гипоталамуса и гипофиза, а через другие механизмы, в частности паракринные, которые описаны в этом обзоре. В результате проведенного анализа литературы можно сделать заключение о том, что стресс негативно влияет на развитие ооцитов яичника, а также последующее развитие полученных из них эмбрионов, выявлена роль некоторых паракринных факторов яичника, таких как BDNF, GDF-9, HB-EGF, TNF- $\alpha$  и др., которые задействованы в этих процессах.

Ключевые слова: стресс; отдаленные эффекты; фолликулогенез; вспомогательные репродуктивные технологии; преимплантационный эмбрион.

**Для цитирования:** Левинсон А.Л., Игонина Т.Н., Рожкова И.Н., Брусенцев Е.Ю., Амстиславский С.Я. Психоэмоциональный стресс, фолликулогенез и репродуктивные технологии: клинические и экспериментальные данные. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2022;26(5):431-441. DOI 10.18699/VJGB-22-53


## Psycho-emotional stress, folliculogenesis, and reproductive technologies: clinical and experimental data

A.L. Levinson<sup>1,3</sup>, T.N. Igonina<sup>2</sup>, I.N. Rozhkova<sup>2</sup>, E.Yu. Brusentsev<sup>2</sup>, S.Ya. Amstislavsky<sup>2,3</sup> 

<sup>1</sup> Novosibirsk Center of Reproductive Medicine, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

 amstis@yandex.ru

**Abstract.** Modern life, especially in large cities, exposes people to a high level of noise, high density of population, disrupted sleeping, large amount of excessive and controversial information as well as to other negative factors; all this may cause chronic psycho-emotional stress. The latest publications often use the term "Syndrome of megapolopolis", which means disruption of sleeping, high anxiety, and altered reproductive function. Medical treatment of infertility may also be considered as a stress factor, especially when infertility lasts for years and is aggravated with emotional frustration. Long-lasting distress may worsen health in general and suppress reproductive function, in particular. The review presents the data on the effects of maternal stress on folliculogenesis, especially when assisted reproductive technologies (ARTs) are used. Clinical data are presented alongside data from laboratory animal experiments. Different maternal stress models are taken into account in respect of their influence on oocyte maturation and embryo development. The interfering of psycho-emotional stress and reproductive function is the focus of the

review. In these situations, exogenous hormones compensate for the stress-related disruption of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. When ARTs are implemented, stress-induced disruption of oogenesis is realized not via a decrease in hypothalamic and pituitary hormones, but by other ways, which involve paracrine mechanisms described in this review. Based on the literature analysis, one may conclude that stress negatively affects oocyte maturation in the ovary and suppresses subsequent embryo development. The role of some ovarian paracrine factors, such as BDNF, GDF-9, HB-EGF, TNF- $\alpha$ , and some others has been elucidated.

Key words: stress; long-term effects; folliculogenesis; assisted reproductive technologies; preimplantation embryo.

**For citation:** Levinson A.L., Igonina T.N., Rozhkova I.N., Brusentsev E.Yu., Amstislavsky S.Ya. Psycho-emotional stress, folliculogenesis, and reproductive technologies: clinical and experimental data. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektzii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2022;26(5):431-441. DOI 10.18699/VJGB-22-53

## Введение

Репродуктивная функция взрослых и здоровье детей являются неизменно актуальной областью научного интереса и здравоохранения. Внедрение в клиническую практику вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) помогает преодолеть многие виды бесплодия, невынашивания беременности, а также предотвратить моногенные заболевания у детей. В то же время пациенты ВРТ-клиник часто сообщают о бесплодии и его лечении как об одном из самых сильных переживаний в своей жизни, что иногда приводит к развитию тревожных и даже депрессивных состояний (Cousineau, Domar, 2007; Rockliff et al., 2014). Таким образом, хронический психоэмоциональный стресс, действующий как на женщину, так и на мужчину при лечении бесплодия, особенно с помощью ВРТ, считается существенным фактором, оказывающим влияние на фертильность.

Существует множество свидетельств негативного влияния хронического стресса на организм человека и других млекопитающих в целом и на репродуктивную функцию в частности (Louis et al., 2011; Muscatell, Eisenberger, 2012). Описано влияние стресса во время беременности на массу тела новорожденных и формирование нервной системы у детей; имеются также многочисленные данные о воздействии пренатального стресса на поведение и другие фенотипические характеристики различных животных (Weinstock, 2008, 2016; Пагаева и др., 2018; Fitzgerald et al., 2021).

Несмотря на то что исследования последствий психоэмоционального стресса широко представлены как в медицинской, так и в научной биологической литературе, посвященной экспериментам на лабораторных моделях, эти два направления развиваются во многом независимо. Более того, в связи с бурным развитием и широким внедрением в практику вспомогательных репродуктивных технологий все чаще встает вопрос о том, каким образом и посредством каких механизмов психоэмоциональный стресс, в том числе и стресс, возникающий при применении ВРТ, может повлиять на репродуктивные исходы. Задачей обзора как раз является попытка понять и систематизировать накопившиеся к настоящему времени экспериментальные и клинические данные о влиянии хронического психоэмоционального стресса на гаметогенез, фертильность, исходы ВРТ и здоровье потомства; охарактеризовать варианты животных моделей, используемых в экспериментах, и наметить возможные пути смягчения неблагоприятных эффектов стресса при применении ВРТ. При этом экспериментальные данные, по-

лученные на животных моделях, сопоставлены с клиническими наблюдениями, опубликованными в литературе. Влияние стресса на фолликуло- и эмбриогенез, а также на потомков, как у людей, так и у экспериментальных животных, анализируются в контексте применения ВРТ.

## Моделирование психоэмоционального стресса на лабораторных животных

В экспериментальных работах, направленных на исследование влияния хронического психоэмоционального стресса на развитие ооцитов и ранних эмбрионов, в том числе на фоне применения репродуктивных технологий, чаще всего используют такие модели, как рестрикционный стресс (Burkus et al., 2013; Gao et al., 2016), присутствие хищника (Liu et al., 2012; Di Natale et al., 2019) или модель хронического непредсказуемого стресса (CUMS) (Wu L.M. et al., 2012a, b; Gao et al., 2016). В качестве индикаторов стресса измеряют уровень кортикостероидов, АКТГ, кортикотропин-рилизинг гормона, адреналина, норадреналина, грелина в плазме крови; реже – стресс-вызванную анальгезию, поведенческие характеристики в тестах.

Рестрикционная модель стресса заключается в ограничении подвижности животных (Gao et al., 2016). Для этих целей могут использоваться ленты, гипс, тканевое полотно или другие средства, с помощью которых фиксируют конечности в неподвижном состоянии, так что только голова может двигаться свободно; чаще всего это пластиковая или металлическая трубка либо специальная микроклетка (Zhang et al., 2011; Gao et al., 2016). Помимо самих приспособлений, в рестрикционной модели на интенсивность стрессовой реакции влияет также продолжительность процедуры и количество эпизодов ограничений (Zhang et al., 2011; Wu X.F. et al., 2015; Zhao X.Y. et al., 2020).

Для моделирования психогенного стресса у грызунов используют их естественных хищников – кошек, хорьков, крыс или лисиц, присутствие и запах которых вызывают реакции страха и тревоги (Sanchez-Gonzalez et al., 2018; Di Natale et al., 2019). Наиболее часто применяемым вариантом этой модели хронического стресса по отношению к мышам является предъявление голодного кота или его запаха без физического контакта с ним (Liu et al., 2012). При этом воздействие хищника происходит через зрительные, обонятельные и звуковые стимулы. У стрессуемых животных происходит активация гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной оси, что повышает секрецию глюкокортикоидов (Sanchez-Gonzalez et al., 2018).

Другая широко используемая модель стресса – хронический непредсказуемый стресс. В рамках данной модели грызунам предъявляют постоянно меняющиеся различные стрессоры на протяжении нескольких недель. Эта схема предотвращает процесс адаптации к стрессу, который наблюдается в других моделях хронического стресса (Campos et al., 2013). В качестве стрессоров могут применяться чередование изоляции и скученности, а также смена таких воздействий, как изменение условий домашней клетки – влажные опилки, наклон клетки под углом, нарушение цикла день–ночь, воздействие различной температурой, ограничение подвижности, социальный стресс (Haller et al., 1999; Gao et al., 2016; Burstein, Doron, 2018; Gadek-Michalska et al., 2019). После нескольких дней такого режима животные демонстрируют повышение уровня кортикостерона в крови и сниженный ответ на приятные стимулы (Campos et al., 2013; Gadek-Michalska et al., 2019).

### **Влияние стресса на репродуктивную функцию самок млекопитающих: экспериментальные данные**

Исследования на различных животных моделях показывают, что психоэмоциональный стресс, которому подвергается самка, влияет на количество и качество ее ооцитов, что в свою очередь вносит вклад в дальнейшее эмбриональное развитие (см. таблицу). Авторы многих работ приходят к выводу о том, что стресс снижает потенциал развития ооцитов (Wiebold et al., 1986; Zhang et al., 2011; Liu et al., 2012; Lian et al., 2013; Wu X.F. et al., 2015; Gao et al., 2016), который проявляется в сниженной доле развившихся из этих ооцитов blastocyst и меньшем числе клеток в blastocystах. Кроме того, снижение потенциала развития ооцитов было связано с длительностью и тяжестью примененного стрессового воздействия (Gao et al., 2016). Также показано, что антральные фолликулы более чувствительны к стрессу, чем преантральные (Gao et al., 2016). Более того, хронический непредсказуемый стресс может приводить к ановуляции и ацикличности у самок мышей, что коррелирует с высоким уровнем кортикостероидов в крови и повышенной активностью супероксиддисмутазы, а после стимуляции суперовуляции у стрессированных самок не обнаруживались зрелые ооциты (Kala, Nivsarkar, 2016).

Стресс может оказывать влияние и на имплантацию эмбрионов. Так, даже короткий рестрикционный стресс длительностью 24 ч, но по времени совпадающий с «окном имплантации», т. е. с четвертым днем после спаривания, оказывает угнетающее воздействие на уровень имплантации у мышей и замедляет наступление хэтчинга у blastocyst (Zhao L.H. et al., 2013). Как показано в этой работе, эффект был опосредован через снижение уровней прогестерона и эстрадиола, а также уровня экспрессии гепарин-связывающего эпидермального фактора роста как в эндометрии, так и в самих blastocystах (Zhao L.H. et al., 2013).

Известно, что стресс приводит к возбуждению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем. Соответственно, традиционными маркерами стресса являются глюкокортикоиды и адреналин. Показано, что у мышей рестрикционный стресс сопровож-

дался возрастанием уровня кортизола в плазме крови (Zhang et al., 2011). Инъекции кортизола тоже приводили к ухудшению потенциала развития ооцитов. Помимо этого, стресс способствовал снижению высвобождения фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тогда как инъекции кортизола такого эффекта не вызывали. Исследователи пришли к выводу, что кортизол повреждает ооциты через прямое воздействие на яичник, тогда как стресс ухудшает их компетентность опосредованно, воздействуя на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и гипоталамо-гипофизарно-яичниковую оси (Zhang et al., 2011).

Одним из путей реализации стрессового воздействия на репродуктивную функцию является влияние на выработку овариальных регуляторов фолликулогенеза, в том числе опосредованную кортикотропин-рилизинг гормоном. Кортикотропин-рилизинг гормон, который идентифицируется в теке и строме яичников, а также в цитоплазме ооцитов и гранулезных клеток, участвует в регулировании созревания фолликулов, овуляции, образования желтых тел и синтеза половых гормонов в яичниках (Kiapekou et al., 2010; Zhai et al., 2020).

У самок мышей рестрикционный стресс вызывал повышение уровня кортикотропин-рилизинг гормона в сыворотке крови, яичниках и ооцитах, а также увеличение экспрессии рецептора кортикотропин-рилизинг гормона первого подтипа (КРГР1) в гранулезных клетках и клетках теки и снижение экспрессии глюкокортикоидного рецептора и нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) в яичниках (Liang et al., 2013). Все это в итоге приводило к дисбалансу между эстрадиолом и прогестероном и снижению компетентности ооцитов. Кроме того, добавление кортикотропин-рилизинг гормона к среде для дозревания ооцитов *in vitro* нарушало их потенциал развития и увеличивало апоптоз в гранулезных клетках (Liang et al., 2013). В другой работе было показано, что вызванное стрессом повышение уровня этого гормона как в крови, так и непосредственно в яичниках у самок мышей запускает апоптоз в ооцитах и гранулезных клетках яичников за счет активации TNF- $\alpha$  системы, что в результате приводит к нарушению компетентности ооцитов (Zhao X.Y. et al., 2020).

На модели хронического непредсказуемого стресса продемонстрировано, что ингибирование развития фолликулов связано не только с гонадотропинами, но и с такими ростовыми факторами, как фактор роста и дифференцировки (growth differentiation factor 9, GDF-9) и нейротрофический фактор мозга (BDNF) (Wu L.M. et al., 2012b). У самок мышей хронический непредсказуемый стресс подавлял развитие фолликулов и экспрессию GDF-9, а также увеличивал атрезию фолликулов. Введение экзогенных гонадотропинов позволяло частично восстановить развитие антральных фолликулов, но не оказывало влияния на вторичные фолликулы. Введение рекомбинантного GDF-9 восстанавливало развитие вторичных фолликулов, а совместное применение GDF-9 и гонадотропинов у стрессированных мышей восстанавливало как вторичные, так и антральные фолликулы. В другой работе этой же группы исследователей хронический непредсказуемый стресс снижал экспрессию BDNF в

Эффекты различных видов стресса на развитие ооцитов и эмбрионов у мышей

Модель стрессового воздействия	Время стрессового воздействия	Эффект от стрессового воздействия	Литературный источник
Присутствие хищника	В течение 24 ч после введения исследуемым самкам мышей гонадотропина сыворотки жеребых кобыл	Снижение потенциала развития ооцитов и полученных из них эмбрионов как <i>in vivo</i> , так и <i>in vitro</i>	Liu et al., 2012
Рестрикция	Ежедневно по 8 ч на протяжении 4, или 8, или 15, или 23 дней непосредственно до введения самкам мышей гонадотропина сыворотки жеребых кобыл и за 48 ч до получения у них ранних эмбрионов	Снижение потенциала развития <i>in vitro</i> эмбрионов у мышей, подвергнутых стрессу в течение 8 дней и более	Gao et al., 2016
	В течение 24 ч, на 4-й день беременности мышей (период «окна имплантации»)	Снижение количества сайтов имплантации. Замедление хэтчинга бластоцист. Снижение концентрации прогестерона и эстрадиола в крови и снижение экспрессии HB-EGF* в эндометрии матки и в бластоцистах	Zhao L.H. et al., 2013
	Самки мышей подвергались рестрикции в течение 48 ч непосредственно до начала беременности	Повышение кортикотропин-рилизинг гормона в крови и яичниках. Активация TNF-α** системы. Запуск апоптоза в ооцитах и гранулезных клетках яичников. Нарушение компетентности ооцитов	Zhao X.Y. et al., 2020
	Рестрикция самок мышей 24 ч, 48 ч или 23 дня непосредственно до гормональной стимуляции и извлечения ооцитов	Как 48 ч, так и 23 дня рестрикции сопровождались снижением ацетилирования и метилирования гистонов, что в конечном итоге снижало потенциал развития ооцитов	Wu X.F. et al., 2015
	На протяжении 24 ч, за 16 ч до извлечения ооцитов у самок мышей	Повышение уровня кортикотропин-рилизинг гормона в сыворотке крови, яичниках и ооцитах. Увеличение апоптоза в кумулюсных клетках, приводящее к нарушению компетентности ооцитов	Liang et al., 2013
		Нарушение сборки веретена деления на стадии M1. Увеличение доли анеуплоидии в созревших ооцитах	Zhou et al., 2012
		Накопление активных форм кислорода в сыворотке крови, яичниках и ооцитах. Снижение доли развившихся из этих ооцитов бластоцист и числа клеток в них	Lian et al., 2013
	В течение 24 и 48 ч в период роста и созревания ооцитов: проэструс у нестимулированных мышей (24 ч), ранняя (0–24 ч) и поздняя (24–48 ч) стадии развития ооцитов у гормонально стимулированных мышей	Нарушение овуляции, угнетение развития полученных из овулировавших ооцитов эмбрионов. Меньшее число живых потомков, рожденных после переноса этих эмбрионов реципиентам, в сравнении с нестрессированным контролем	Zhang et al., 2011
Хронический непредсказуемый стресс	На протяжении четырех дней два раза в день воздействие различными стрессорами на самок мышей: горячий воздух; плавание в воде разной температуры; встряхивание	Повышение процентного соотношения атрезирующих антральных фолликулов; снижение доли 4-клеточных эмбрионов и бластоцист, меньшее число клеток в бластоцистах и меньшее число живых потомков, рожденных после переноса этих эмбрионов	Gao et al., 2016
	На протяжении пяти дней один раз в день (30–60 мин) воздействие различными стрессорами на самок мышей: рестрикция; нахождение в наклоненной клетке или в клетке с грязной подстилкой; изоляция; отсутствие подстилки	Нарушения эстрального цикла. Возрастание атрезирующих антральных фолликулов. Ановуляция. Число ооцитов, извлеченных у стрессированных мышей после гормональной стимуляции яичников, было сниженным, и среди них не было зрелых стадий	Kala, Nivsarkar, 2016
	На протяжении 30 дней разные стрессоры воздействовали на самок мышей: изоляция; скученность плюс наклон клетки; плавание, в том числе в холодной воде; горячий воздух; отсутствие пищи и воды; влажная подстилка; встряхивание; сдвиг светло-темного периода	Подавление развития и атрезия фолликулов. Подавление экспрессии GDF-9***  Снижение экспрессии BDNF**** в антральных фолликулах. Отсутствие влияния на экспрессию BDNF в примордиальных, первичных и вторичных фолликулах. Снижение числа извлеченных ооцитов и доли развившихся бластоцист	Wu L.M. et al., 2012b  Wu L.M. et al., 2012a

\* HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) – гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста.

\*\* TNF-α (tumor necrosis factor alpha) – фактор некроза опухоли-альфа.

\*\*\* GDF-9 (growth /differentiation factor 9) – фактор роста /дифференциации 9.

\*\*\*\* BDNF (brain-derived neurotrophic factor) – нейротропный фактор мозга.

антральных фолликулах, но не влиял на экспрессию BDNF в примордиальных, первичных и вторичных фолликулах (Wu L.M. et al., 2012a). Хронический непредсказуемый стресс снижал также число извлеченных ооцитов и долю образовавшихся blastocyst при проведении ЭКО и последующем развитии полученных эмбрионов *in vitro*, что было скорректировано с помощью экзогенного BDNF.

Влияние психоэмоционального стресса на потенциал развития ооцитов и преимплантационных эмбрионов может осуществляться и через другие механизмы. Использование рестрикционного стресса на мышах показало, что у самок в преовуляторных ооцитах на стадии герминального везикула (GV стадия) подавляется переход конфигурации гетерохроматина от NSN типа (non surrounded nucleolus, «неокруженное» ядрышко) к SN типу (surrounded nucleolus, «окруженное» ядрышко), снижается ацетилирование и метилирование гистонов в ооцитах SN типа и, таким образом, ухудшается потенциал развития ооцитов (Wu X.F. et al., 2015).

Кроме того, психоэмоциональный стресс может приводить к нарушению мейотического деления в ооцитах. При этом у стрессированных самок увеличивалась доля анеуплоидии в зрелых ооцитах, а процентное содержание анеуплоидных ооцитов было в три раза выше в ооцитах с ускоренным созреванием по сравнению с запаздывающими (Zhou et al., 2012). Исследователи пришли к выводу, что стресс матери может нарушить сборку веретена деления за счет инактивации сверочной точки сборки веретена деления (spindle-assembly checkpoint, SAC), вызванной окислительным стрессом внутри ооцитов (Zhou et al., 2012).

Помимо гормонального дисбаланса, психологический стресс повышает образование активных форм кислорода в организме. Высокий уровень активных форм кислорода запускает окислительный стресс, что сопровождается остановкой мейотического клеточного цикла и, следовательно, апоптозом (Prasad et al., 2016; Chaudhary et al., 2019). Это утверждение дополнительно подкрепляется наблюдениями о том, что окислительный стресс провоцирует апоптоз гранулезных клеток и приводит к снижению уровня эстрадиола, частоты овуляции и качества ооцитов (Tirpathi et al., 2013). Кроме того, вызванный окислительным стрессом апоптоз гранулезных клеток ухудшает контакты этих клеток с ооцитами, что непосредственно влияет на поступление питательных веществ и доступность факторов роста, от которых зависит качество ооцитов в преовуляторных фолликулах яичника (Prasad et al., 2016). В экспериментах на модели рестрикции было показано, что стресс вызывал накопление активных форм кислорода в сыворотке крови мышей, яичниках и ооцитах, а также приводил к снижению количества blastocyst, развивающихся в условиях *in vitro* из этих ооцитов, и числа клеток в них (Lian et al., 2013).

В целом следует отметить, что на сегодняшний день хорошо изучен механизм негативного воздействия хронического стресса на яичник через ингибирование высвобождения гонадотропинов, тогда как другие овариальные регуляторные механизмы, участвующие в этом процессе, исследованы недостаточно. Понимание паракринных механизмов воздействия стресса на оогенез и, соответствен-

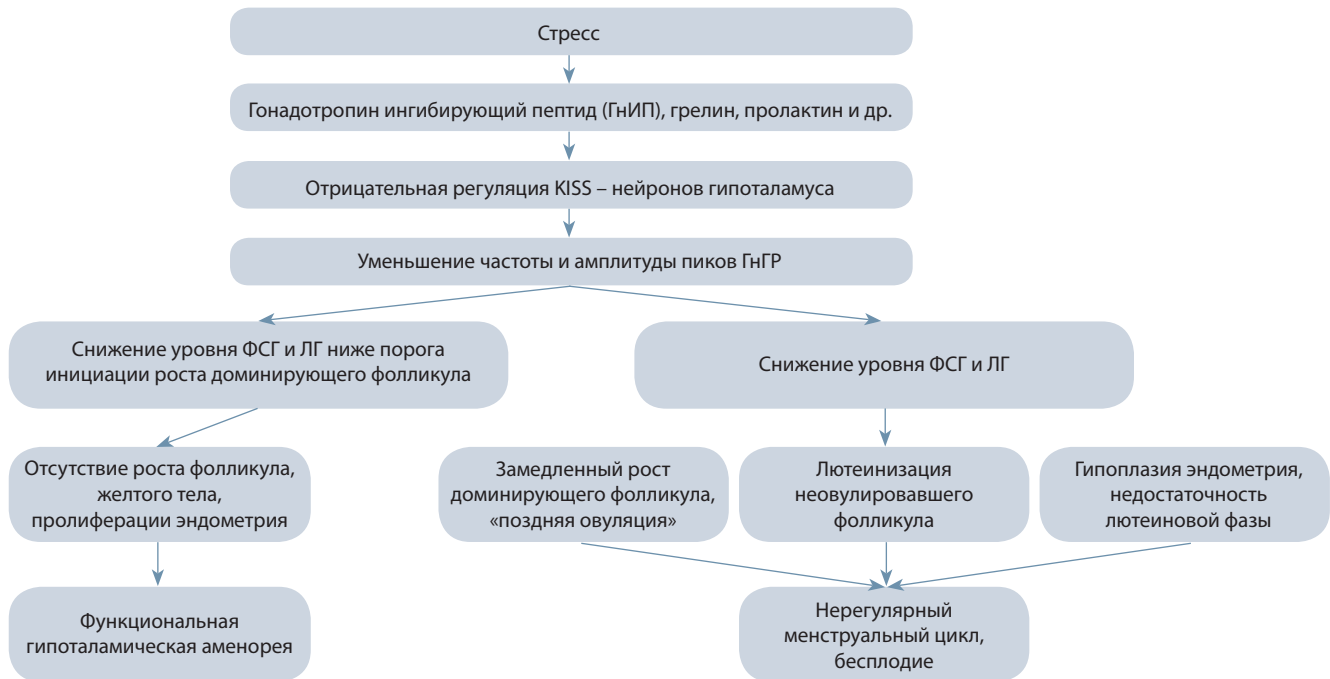
но, на развитие эмбрионов важно для более эффективного применения медицинских репродуктивных технологий в отношении пациентов в состоянии хронического психоэмоционального стресса.

## **Влияние стресса на женскую репродуктивную функцию: клинические данные**

### **Клинические данные без применения ВРТ**

Наиболее яркое клиническое проявление стресс-индуцированных нарушений фолликулогенеза – функциональная гипоталамическая аменорея, признаком которой является отсутствие менструации в течение трех и более месяцев при изначально сохранной менструальной функции (Warren, Fried, 2001). Прежде всего, функциональная гипоталамическая аменорея характеризуется снижением частоты и амплитуды пиков выделения гонадотропин-рилизинг гормона, что приводит к уменьшению выработки фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом и, как следствие, к отсутствию гормон-зависимого роста фолликулов, нарушению перехода от вторичных к малым антральным фолликулам, нарушению формирования пула растущих фолликулов, отсутствию доминантного фолликула и, соответственно, желтого тела. На этом фоне наблюдается снижение продукции эстрадиола в яичниках, что сопровождается отсутствием пролиферации эндометрия матки и отсутствием менструации (Fourman, Fazeli, 2015; Prokai, Berga, 2016).

Другие гипоталамические нарушения фолликулогенеза, вызванные стрессом, могут носить не столь выраженный характер, как аменорея. Среди субклинических проявлений отметим удлинение и нерегулярность менструального цикла, недостаточность лютеиновой фазы цикла, лютеинизацию неовулировавшего фолликула (Berga, Loucks, 2007; Palm-Fischbacher, Ehlert, 2014) и отсутствие зрелого ооцита в овулировавшем фолликуле (Tamura et al., 2013). В случае субклинических проявлений тоже имеет место снижение выработки гонадотропин-рилизинг гормона, однако ФСГ все же достигает уровня, достаточного для инициации роста фолликула. При этом рост фолликула может быть замедленным, что выражается в удлинении первой фазы цикла и поздней овуляции, а выработка эстрадиола снижена, что может приводить к гипоплазии эндометрия (Berga, Loucks, 2007; McEwen et al., 2012). Изменение пульсации гонадотропин-рилизинг гормона влияет также на интенсивность и частоту пиков ЛГ, хотя сывороточный уровень ЛГ может оставаться нормальным или незначительно сниженным (Krsmanovic et al., 2009). Дефицит выработки гонадотропин-рилизинг гормона и эстрадиола может приводить к неполноценному пику ЛГ в преовуляторный период и проявляться лютеинизацией неовулировавшего фолликула, в том числе с формированием кист яичника, и сниженной выработкой прогестерона во вторую фазу цикла – недостаточностью лютеиновой фазы (Berga, Loucks, 2007). Кроме того, для хронического стресса характерна повышенная секреция кортизола преимущественно в ночное время, при нормальном уровне суточной и утренней секреции (McEwen, 2000), что также способствует уменьшению амплитуды или даже отсут-



Воздействие стресса на женскую репродуктивную функцию.

ствию овуляторного пика гонадотропинов, который чаще приходится на ночное время (Cahill et al., 1998).

Безусловно, не у всех женщин стрессовые ситуации приводят к нарушению фолликулогенеза и менструального цикла (McComb et al., 2006; Ellison et al., 2007). Выделяют как физиологические, так и психологические факторы устойчивости к стрессу и нарушениям функции яичников (Wingfield, Sapolsky, 2003; Palm-Fischbacher, Ehlert, 2014). К факторам, повышающим устойчивость репродуктивной системы к подавляющему действию стресса, относятся блокада на уровне центральной нервной системы (стрессор не воспринимается), блокада на уровне гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (нарушение секреции глюкокортикоидов), блокада на уровне гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (устойчивость половых желез к действию глюкокортикоидов), защита от действия глюкокортикоидов с помощью белка, связывающего стероиды (Wingfield, Sapolsky, 2003).

При развитии гипоталамической аменореи реализация репродуктивной функции становится невозможной ввиду отсутствия роста фолликула и зрелого ооцита, а также соответствующей подготовки эндометрия. В случае стрессовых воздействий с формированием лютеинизации неовулировавшего фолликула и дефицита лютеиновой фазы отсутствия менструаций (аменореи) не наблюдается, но репродуктивный потенциал значительно снижается (Lynch et al., 2014). Подобные нарушения могут быть скорректированы назначением соответствующих лекарственных препаратов, восполняющих дефицит гипофизарных и/или стероидных гормонов. Тем не менее существует проблема бесплодия неясного генеза при ненарушенном фолликулогенезе и овуляции. Более детальное изучение оогенеза стало возможным с распространением методов ВРТ.

Существует множество свидетельств увеличения ранних потерь беременности, не связанных с хромосомными аномалиями, на фоне повышенной тревожности и депрессии, в том числе у пациенток с выкидышами в анамнезе. В то же время потери беременности сами являются мощным стрессирующим фактором, что может приводить к образованию патологического круга привычного невынашивания беременности (Quenby et al., 2021; Wang et al., 2021). Ранние потери беременности говорят о нарушении жизнеспособности эмбриона и/или его взаимодействия с маткой после имплантации, что происходит, вероятно, вследствие нарушения гаметогенеза, подготовки эндометрия к беременности и/или развития иммунологической толерантности материнского организма. Все перечисленные состояния описаны как возможные последствия стресса, переживаемого женщиной в период зачатия и на ранних сроках беременности (Wadhwa, 2005; Nepomnaschy et al., 2006). Эти явления могут приводить к нарушению плацентации и развитию осложнений беременности, характерных для более поздних сроков, таких как фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия, преждевременные роды, а также влиять на здоровье детей (Parker, Douglas, 2010; Witt et al., 2012). Механизмы, приводящие к изменению функции яичников при стрессе, представлены на рисунке.

#### Клинические данные, полученные при применении ВРТ

Отличительной особенностью регуляции фолликулогенеза при ВРТ является использование гонадотропинов с целью индукции роста нескольких фолликулов – контролируемой овариальной гиперстимуляции. При этом эндогенный дефицит кортикотропин-рилизинг гормона, ФСГ и ЛГ, о котором шла речь в предыдущем разделе,

перестает иметь значение, так как возможный их дефицит с избытком компенсируется экзогенным введением. Более того, современные протоколы контролируемой овариальной гиперстимуляции подразумевают блокаду выработки эндогенного гонадотропин-рилизинг гормона агонистами или антагонистами с целью предотвращения преждевременной овуляции. Принимая во внимание вышесказанное, можно заключить, что при применении ВРТ стресс-индуцированное нарушение оогенеза реализуется не снижением выработки гормонов гипоталамуса и гипофиза, а посредством других механизмов, которые были описаны в разделе с экспериментальными данными на животных моделях.

Врачи-репродуктологи неоднократно отмечали неудачи попыток ВРТ на фоне неблагоприятных жизненных событий (смерть родственника, разлад в семье и т.п.), наблюдая на практике случаи получения «необъяснимо низкого» качества/количества ооцитов и эмбрионов в программах ВРТ при изначально хорошем прогнозе и «необъяснимого» улучшения качества/количества ооцитов и эмбрионов в повторных попытках при использовании тех же протоколов контролируемой овариальной гиперстимуляции с сохранением или незначительным изменением дозировки вводимых препаратов (Ebbesen et al., 2009; Meldrum, 2016). Возможное объяснение подобных наблюдений – угнетающее действие стрессовых реакций организма на гаметогенез.

Данные клинических исследований на людях достаточно противоречивы. Существенная их часть указывает на угнетающее влияние психологического стресса на результаты ВРТ. Так, в исследовании с участием 809 женщин, получавших помощь ВРТ в первый раз, показано снижение количества полученных ооцитов, качества эмбрионов и частоты наступления беременности при увеличении числа неблагоприятных жизненных событий, снижающих качество жизни, а также увеличении уровня воспринимаемого стресса за месяц до лечения бесплодия с помощью ВРТ (Ebbesen et al., 2009). В другой статье отмечено влияние исходного стресса на количество полученных и оплодотворенных ооцитов, а также на наступление беременности и показатель живорождения (Klonoff-Cohen et al., 2001). В работе (Li et al., 2011) было выявлено, что исходный психологический стресс негативно связан с частотой наступления беременности в программах ВРТ, но внутрифолликулярные концентрации норадреналина не различались в группе наступившей и не наступившей беременности. Другие авторы изучали связь результатов ВРТ с уровнем тревожности и сывороточными концентрациями кортизола и норадреналина (An et al., 2013). Была продемонстрирована связь повышенных значений кортизола и норадреналина с уровнем тревожности и отрицательная корреляция с частотой наступления беременности и живорождения (An et al., 2013).

В более поздней работе опубликованы результаты изучения связи кортизола слюны, волос и исходов ВРТ, полученные с участием 135 женщин (Massey et al., 2016). Показано, что уровни кортизола слюны не имели прогностической значимости в отношении результатов ВРТ, тогда как более низкая концентрация кортизола в волосах достоверно предсказывала клиническую беременность.

В недавнем исследовании с участием 304 женщин было выявлено, что более 80 % респондентов имели повышенные уровни тревожности и депрессии, и усиление симптомов обратно коррелировало с успешностью цикла ВРТ (Aimagambetova et al., 2020).

В то же время не всегда удается выявить связь уровня тревожности, воспринимаемого стресса, уровня кортизола в слюне и сыворотке с репродуктивными исходами у пациенток ВРТ (Lovely et al., 2003; Cesta et al., 2018). N. Miller с коллегами оценивали уровень тревожности по «Шкале стресса», концентрацию кортизола слюны в начале цикла ВРТ, в день пункции фолликулов и в день переноса эмбрионов, а также измеряли уровень кортизола в фолликулярной жидкости (Miller et al., 2019). Авторы отметили повышение кортизола и тревожности в день пункции фолликулов, но не выявили связи с частотой наступления беременности. Кроме того, повышенный уровень фолликулярного кортизола коррелировал с положительными исходами ВРТ. Было также показано, что неудача ЭКО предсказывает последующий психологический дистресс, однако психологический дистресс перед ЭКО не предсказывает неудачу ЭКО (Pasch et al., 2012). При сравнении уровня стресса и количества получаемых ооцитов в программах ВРТ с целью лечения бесплодия и при криоконсервации ооцитов был отмечен значительно более высокий уровень стресса у пациентов с бесплодием, но количество ооцитов было сопоставимым в обеих группах (Adeleye et al., 2020).

Можно заключить, что несмотря на большое количество публикаций, посвященных влиянию стресса на репродуктивную функцию и результативность ВРТ у людей, их данные весьма противоречивы. Обращают на себя внимание не только различные размеры групп исследования, но и различные подходы к оценке переживаемого стресса и тревожности, использование/неиспользование стрессовых биомаркеров, отсутствие рандомизации. Как правило, не учитывается факт, что знание пациентом своего прогноза может значительно влиять на оценку уровня хронического стресса и результаты анкетирования. В связи с неоднородностью опубликованных данных выводы работ тоже противоречивы. Большинство авторов призывает к осторожности в выводах о связи стресса и репродуктивной функции, опираясь как на результаты некоторых научных статей, так и на общебиологические соображения о невозможности полного отключения репродуктивной функции в неблагоприятные периоды в связи с необходимостью выживания вида (Wingfield, Sapolsky, 2003; Rooney, Domar, 2018; Lawson, 2020).

### **Психотерапия как способ снижения негативного влияния психоэмоционального стресса на репродуктивную систему**

Появление данных, свидетельствующих о значительном влиянии психосоциального стресса на репродуктивную систему, способствовало увеличению научных работ, направленных на изучение психотерапевтических воздействий при лечении бесплодия.

В одной из ранних работ, посвященной этой теме, подчеркивается острая необходимость в соответствующих стандартам качества исследованиях для объективной

оценки (Boivin, 2003). Автор провел анализ 38 публикаций, 25 из которых были классифицированы как независимые, и только восемь из них отвечали минимальным стандартам качества. В итоге три из восьми исследований хорошего качества показали более высокую частоту наступления беременности в группе, получавшей психосоциальные вмешательства, по сравнению с группой, получавшей рутинный уход (Boivin, 2003). В другой работе был проведен метаанализ 22 оригинальных исследований, который свидетельствует о том, что психотерапия (групповая и индивидуально/в паре) снижает тревожность и депрессию у бесплодных пациентов и, возможно, повышает успешность зачатия (Liz, Strauss, 2005). В обзоре (Campragne, 2006) рекомендовано планирование медикаментозного лечения бесплодия с учетом уровня стресса, а также терапия, направленная на снижение стресса до начала лечения непосредственно бесплодия.

В последующих публикациях также представлены противоречивые результаты применения психологических методик. Так, K. Hämmerli с коллегами включили в свой метаанализ 21 контролируемое исследование и пришли к заключению, что психологические вмешательства не были связаны с какими-либо значительными изменениями психологического статуса, однако положительно влияли на частоту наступления беременности у пациентов, получавших лечение без применения ВРТ (Hämmerli et al., 2009). Они также пришли к выводу, что терапия из шести или более сеансов была эффективнее по сравнению с менее длительной терапией. В статье (Frederiksen et al., 2015) был проведен метаанализ 39 оригинальных работ, показавший положительные результаты: женщины, получавшие ту или иную форму психотерапевтического вмешательства, примерно в два раза чаще становились беременными по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартное лечение.

В систематический обзор (Ying et al., 2016) были включены только 20 рандомизированных исследований. Авторы пришли к выводу, что наблюдались методологические проблемы с публикациями, в которых сообщалось о значительных результатах как в отношении частоты наступления беременности, так и в отношении психологического стресса, и рекомендовали провести более тщательное изучение данного вопроса, особенно для наиболее стрессового периода у пациенток с бесплодием – ожидания результатов теста на беременность. В обзоре (Gaitzsch et al., 2020) только две из шести работ показали значимое положительное влияние психологических воздействий. В то же время метаанализ, включающий 15 научных публикаций, выявил положительную связь между психосоциальными вмешательствами, особенно длительными, и частотой наступления беременности у бесплодных женщин и пар, получающих лечение с применением ВРТ (Katyala et al., 2021).

Таким образом, многие ученые подчеркивают наличие методологических и практических вопросов к накопленным в настоящее время данным. Они призывают увеличить количество поисковых исследований и ввести стандартизированные программы психологической помощи. Положительные эффекты психотерапии, наблюдаемые в некоторых случаях, указывают на перспективность развития данного направления.

## Заключение

Выявление хронического психоэмоционального стресса представляет определенные сложности как у человека, так и у лабораторных животных, используемых в качестве моделей для исследований. Использование психологических тестов и опросников у человека является «золотым стандартом», однако требует большого количества времени, может не отражать реальную картину в силу субъективных искажений, вносимых опрашиваемым (Slavich, Shields, 2018; Crosswell, Lockwood, 2020). Важно и то, что применение психологических тестов и опросников недоступно у лабораторных животных. Поэтому изучение патогенеза воздействия стресса на организм, репродуктивную функцию и здоровье потомства, поиск информативных биомаркеров стресса, которые можно объективно измерить и оценить, крайне важны для проведения лабораторных экспериментов и внедрения в клиническую практику.

Использование животных моделей помогает более детально понять механизмы влияния медицинских процедур и стресса на репродуктивную функцию и здоровье потомства. В результате проведенного анализа литературы можно сделать заключение о том, что стресс негативно влияет на развитие ооцитов яичника, а также последующее развитие полученных из них эмбрионов; выявлена роль некоторых паракринных факторов яичника, которые задействованы в этих процессах. Между тем необходимо дополнительно исследовать влияние психоэмоционального стресса на результаты ЭКО и эмбриотрансфера, поскольку пока имеется лишь несколько работ на лабораторных животных в этой области, а клинические данные противоречивы и сложно интерпретируемы.

Работы, проведенные на лабораторных животных, показывают эффективность использования таких факторов, как GDF-9 и BDNF, для уменьшения угнетающего влияния стресса на фолликулогенез и развитие эмбрионов, что в дальнейшем может найти применение в репродуктивной медицине. Наряду с этим, внедрение психотерапевтических методик может повысить устойчивость к стрессу на уровне центральной нервной системы, т.е. повлиять на восприятие стрессорного события или стимула. Существуют исследования, подтверждающие эффективность психологических методик в снижении психологического стресса, а также их связь со значительным увеличением частоты наступления беременности (Hämmerli et al., 2009; Frederiksen et al., 2015; Katyala et al., 2021). Учитывая уровень стресса, о котором сообщают многие бесплодные женщины, важно повышать доступность психотерапевтических методик в репродуктивной медицине.

## Список литературы / References

- Рагаева Д.С., Игонина Т.Н., Брусенцев Е.Ю., Рожкова И.Н., Амстиславский С.Я. Отдаленные последствия ранних пренатальных воздействий на физиологические и поведенческие характеристики потомков. *Успехи физиол. наук.* 2018;49(4):30-44. DOI 10.7868/S0301179818040033.  
[Ragaeva D.S., Igonina T.N., Brusentsev E.Yu., Rozhkova I.N., Amstislavsky S.Ya. Long-term effects of early prenatal impact on the offspring development, physiology and behavior. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk = Progress in Physiological Science.* 2018; 49(4):30-44. (in Russian)]



- Adeleye A., Cruz K., Pasch L., Huddleston H. Differences in perceived stress during ovarian stimulation between women with infertility and those pursuing oocyte cryopreservation. *Fertil. Steril.* 2020; 114(5):1076-1084. DOI 10.1016/j.fertnstert.2020.05.025.
- Aimagambetova G., Issanov A., Terzic S., Bapayeva G., Ukybassova T., Baikoshkarova S., Aldiyarova A., Shauyen F., Terzic M. The effect of psychological distress on IVF outcomes: reality or speculations? *PLoS One.* 2020;15(12):e0242024. DOI 10.1371/journal.pone.0242024.
- An Y., Sun Z., Li L., Zhang Y., Ji H. Relationship between psychological stress and reproductive outcome in women undergoing in vitro fertilization treatment: psychological and neurohormonal assessment. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2013;30(1):35-41. DOI 10.1007/s10815-012-9904-x.
- Berga S.L., Loucks T.L. Stress Induced Anovulation. Atlanta, Elsevier, USA: Emory Univ. School of Medicine, 2007;615-631.
- Boivin J. A review of psychosocial interventions in infertility. *Soc. Sci. Med.* 2003;57(12):2325-2341. DOI 10.1016/s0277-9536(03)00138-2.
- Burkus J., Cikos S., Fabian D., Kubandova J., Czikkova S., Koppel J. Maternal restraint stress negatively influences growth capacity of preimplantation mouse embryos. *Gen. Physiol. Biophys.* 2013; 32(1):129-137. DOI 10.4149/gpb\_2013010.
- Burstein O., Doron R. The unpredictable chronic mild stress protocol for inducing anhedonia in mice. *J. Vis. Exp.* 2018;140:58184. DOI 10.3791/58184.
- Cahill D.J., Wardle P.G., Harlow C.R., Hull M.G. Onset of the pre-ovulatory luteinizing hormone surge: diurnal timing and critical follicular prerequisites. *Fertil. Steril.* 1998;70(1):56-59. DOI 10.1016/s0015-0282(98)00113-7.
- Campagne D.M. Should fertilization treatment start with reducing stress? *Hum. Reprod.* 2006;21(7):1651-1658. DOI 10.1093/humrep/del078.
- Campos A.C., Fogaca M.V., Aguiar D.C., Guimaraes F.S. Animal models of anxiety disorders and stress. *Braz. J. Psychiatry.* 2013; 35(Suppl.2):S101-S111. DOI 10.1590/1516-4446-2013-1139.
- Cesta C.E., Johansson A.L.V., Hreinsson J., Rodriguez-Wallberg K.A., Olofsson J.I., Holte J., Wramsby H., Wramsby M., Cnattingius S., Skalkidou A., Nyman Iliadou A. A prospective investigation of perceived stress, infertility-related stress, and cortisol levels in women undergoing in vitro fertilization: influence on embryo quality and clinical pregnancy rate. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2018;97(3): 258-268. DOI 10.1111/aogs.13280.
- Chaudhary G.R., Yadav P.K., Yadav A.K., Tiwari M., Gupta A., Sharma A., Pandey A.N., Pandey A.K., Chaube S.K. Necroptosis in stressed ovary. *J. Biomed. Sci.* 2019;26(1):11. DOI 10.1186/s12929-019-0504-2.
- Cousineau T.M., Domar A.D. Psychological impact of infertility. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2007;21(2):293-308. DOI 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.003.
- Crosswell A.D., Lockwood K.G. Best practices for stress measurement: how to measure psychological stress in health research. *Health Psychol. Open.* 2020;7(2):2055102920933072. DOI 10.1177/2055102920933072.
- Di Natale M.R., Soch A., Ziko I., De Luca S.N., Spencer S.J., Sominsky L. Chronic predator stress in female mice reduces primordial follicle numbers: implications for the role of ghrelin. *J. Endocrinol.* 2019;241(3):201-219. DOI 10.1530/JOE-19-0109.
- Ebbesen S.M., Zachariae R., Mehlsen M.Y., Thomsen D., Hojgaard A., Ottosen L., Petersen T., Ingerslev H.J. Stressful life events are associated with a poor in-vitro fertilization (IVF) outcome: a prospective study. *Hum. Reprod.* 2009;24(9):2173-2182. DOI 10.1093/humrep/dep185.
- Ellison P.T., Lipson S.F., Jasienska G., Ellison P.L. Moderate anxiety, whether acute or chronic, is not associated with ovarian suppression in healthy, well-nourished, Western women. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2007;134(4):513-519. DOI 10.1002/ajpa.20698.
- Fitzgerald E., Parent C., Kee M.Z.L., Meaney M.J. Maternal distress and offspring neurodevelopment: challenges and opportunities for pre-clinical research models. *Front. Hum. Neurosci.* 2021;15: 635304. DOI 10.3389/fnhum.2021.635304.
- Fourman L.T., Fazeli P.K. Neuroendocrine causes of amenorrhea – an update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(3):812-824. DOI 10.1210/jc.2014-3344.
- Frederiksen Y., Farver-Vestergaard I., Skovgard N.G., Ingerslev H.J., Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2015;5(1):e006592. DOI 10.1136/bmjopen-2014-006592.
- Gadek-Michalska A., Tadeusz J., Bugajski A., Bugajski J. Chronic isolation stress affects subsequent crowding stress-induced brain nitric oxide synthase (NOS) isoforms and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis responses. *Neurotox. Res.* 2019;36(3):523-539. DOI 10.1007/s12640-019-00067-1.
- Gaitzsch H., Benard J., Hugon-Rodin J., Benzakour L., Streuli I. The effect of mind-body interventions on psychological and pregnancy outcomes in infertile women: a systematic review. *Arch. Womens Ment. Health.* 2020;23(4):479-491. DOI 10.1007/s00737-019-10109-8.
- Gao Y., Chen F., Kong Q.Q., Ning S.F., Yuan H.J., Lian H.Y., Luo M.J., Tan J.H. Stresses on female mice impair oocyte developmental potential: effects of stress severity and duration on oocytes at the growing follicle stage. *Reprod. Sci.* 2016;23(9):1148-1157. DOI 10.1177/1933719116630416.
- Haller J., Fuchs E., Halasz J., Makara G.B. Defeat is a major stressor in males while social instability is stressful mainly in females: towards the development of a social stress model in female rats. *Brain Res. Bull.* 1999;50(1):33-39. DOI 10.1016/s0361-9230(99)00087-8.
- Hämmerli K., Znoj H., Barth J. The efficacy of psychological interventions for infertile patients: a meta-analysis examining mental health and pregnancy rate. *Hum. Reprod. Update.* 2009;15(3):279-295. DOI 10.1093/humupd/dmp002.
- Kala M., Nivsarkar M. Role of cortisol and superoxide dismutase in psychological stress induced anovulation. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2016;225:117-124. DOI 10.1016/j.ygcen.2015.09.010.
- Katyala N., Poulsen C.M., Knudsen U.B., Frederiksen Y. The association between psychosocial interventions and fertility treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021;259:125-132. DOI 10.1016/j.ejogrb.2021.02.012.
- Kiaekou E., Zapanti E., Mastorakos G., Loutradis D. Update on the role of ovarian corticotropin-releasing hormone. *Ann. NY Acad. Sci.* 2010;1205:225-229. DOI 10.1111/j.1749-6632.2010.05685.x.
- Klonoff-Cohen H., Chu E., Natarajan L., Sieber W. A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Fertil. Steril.* 2001;76(4):675-687. DOI 10.1016/s0015-0282(01)02008-8.
- Krsmanovic L.Z., Hu L., Leung P.K., Catt K.J. The hypothalamic GnRH pulse generator: multiple regulatory mechanisms. *Trends Endocrinol. Metab.* 2009;20(8):402-408. DOI 10.1016/j.tem.2009.05.002.
- Lawson A.K. Caution is warranted when discussing correlations between stress and reproductive outcomes. *Fertil. Steril.* 2020;114(5): 972-973. DOI 10.1016/j.fertnstert.2020.07.054.
- Li X.H., Ma Y.G., Geng L.H., Qin L., Hu H., Li S.W. Baseline psychological stress and ovarian norepinephrine levels negatively affect the outcome of in vitro fertilisation. *Gynecol. Endocrinol.* 2011; 27(3):139-143. DOI 10.3109/09513590.2010.501871.
- Lian H.Y., Gao Y., Jiao G.Z., Sun M.J., Wu X.F., Wang T.Y., Li H., Tan J.H. Antioxidant supplementation overcomes the deleterious effects of maternal restraint stress-induced oxidative stress on mouse oocytes. *Reproduction.* 2013;146(6):559-568. DOI 10.1530/REP-13-0268.

- Liang B., Wei D.L., Cheng Y.N., Yuan H.J., Lin J., Cui X.Z., Luo M.J., Tan J.H. Restraint stress impairs oocyte developmental potential in mice: role of CRH-induced apoptosis of ovarian cells. *Biol. Reprod.* 2013;89(3):64. DOI 10.1095/biolreprod.113.110619.
- Liu Y.X., Cheng Y.N., Miao Y.L., Wei D.L., Zhao L.H., Luo M.J., Tan J.H. Psychological stress on female mice diminishes the developmental potential of oocytes: a study using the predatory stress model. *PLoS One.* 2012;7(10):e48083. DOI 10.1371/journal.pone.0048083.
- Liz de T.M., Strauss B. Differential efficacy of group and individual/couple psychotherapy with infertile patients. *Hum. Reprod.* 2005; 20(5):1324-1332. DOI 10.1093/humrep/deh743.
- Louis G.M., Lum K.J., Sundaram R., Chen Z., Kim S., Lynch C.D., Schisterman E.F., Pyper C. Stress reduces conception probabilities across the fertile window: evidence in support of relaxation. *Fertil. Steril.* 2011;95(7):2184-2189. DOI 10.1016/j.fertnstert.2010.06.078.
- Lovely L.P., Meyer W.R., Ekstrom R.D., Golden R.N. Effect of stress on pregnancy outcome among women undergoing assisted reproduction procedures. *South. Med. J.* 2003;96(6):548-551. DOI 10.1097/01.SMJ.0000054567.79881.E9.
- Lynch C.D., Sundaram R., Maisog J.M., Sweeney A.M., Buck Louis G.M. Preconception stress increases the risk of infertility: results from a couple-based prospective cohort study – the LIFE study. *Hum. Reprod.* 2014;29(5):1067-1075. DOI 10.1093/humrep/deu032.
- Massey A.J., Campbell B.K., Raine-Fenning N., Pincott-Allen C., Perry J., Vedhara K. Relationship between hair and salivary cortisol and pregnancy in women undergoing IVF. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;74:397-405. DOI 10.1016/j.psyneuen.2016.08.027.
- McComb J.J.R., Qian X.-P., Veldhuis J.D., McGlone J.J., Norman R.L. Neuroendocrine responses to psychological stress in eumenorrheic and oligomenorrheic women. *Stress.* 2006;9(1):41-51. DOI 10.1080/10253890600591678.
- McEwen B.S. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res.* 2000;886(1-2):172-189. DOI 10.1016/S0006-8993(00)02950-4.
- McEwen B.S., Akama K.T., Spencer-Segal J.L., Milner T.A., Waters E.M. Estrogen effects on the brain: actions beyond the hypothalamus via novel mechanisms. *Behav. Neurosci.* 2012;126(1):4-16. DOI 10.1037/a0026708.
- Meldrum D.R. Introduction: examining the many potential reasons why euploid blastocysts do not always result in viable pregnancies: part 1. *Fertil. Steril.* 2016;105(3):545-547. DOI 10.1016/j.fertnstert.2015.12.007.
- Miller N., Herzberger E.H., Pasternak Y., Klement A.H., Shavit T., Yaniv R.T., Ghetler Y., Neumark E., Eisenberg M.M., Berkovitz A., Shulman A., Wisner A. Does stress affect IVF outcomes? A prospective study of physiological and psychological stress in women undergoing IVF. *Reprod. Biomed. Online.* 2019;39(1):93-101. DOI 10.1016/j.rbmo.2019.01.012.
- Muscattell K.A., Eisenberger N.I. A social neuroscience perspective on stress and health. *Soc. Personal. Psychol. Compass.* 2012;6(12): 890-904. DOI 10.1111/j.1751-9004.2012.00467.x.
- Nepomnaschy P.A., Welch K.B., McConnell D.S., Low B.S., Strassmann B.I., England B.G. Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006;103(10):3938-3942. DOI 10.1073/pnas.0511183103.
- Palm-Fischbacher S., Ehlert U. Dispositional resilience as a moderator of the relationship between chronic stress and irregular menstrual cycle. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2014;35(2):42-50. DOI 10.3109/0167482X.2014.912209.
- Parker V.J., Douglas A.J. Stress in early pregnancy: maternal neuroendocrine-immune responses and effects. *J. Reprod. Immunol.* 2010; 85(1):86-92. DOI 10.1016/j.jri.2009.10.011.
- Pasch L.A., Gregorich S.E., Katz P.K., Millstein S.G., Nachtigall R.D., Bleil M.E., Adler N.E. Psychological distress and in vitro fertilization outcome. *Fertil. Steril.* 2012;98(2):459-464. DOI 10.1016/j.fertnstert.2012.05.023.
- Prasad S., Tiwari M., Pandey A.N., Shrivastav T.G., Chaube S.K. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. *J. Biomed. Sci.* 2016;23:36. DOI 10.1186/s12929-016-0253-4.
- Prokai D., Berga S.L. Neuroprotection via reduction in stress: altered menstrual patterns as a marker for stress and implications for long-term neurologic health in women. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(12):2147. DOI 10.3390/ijms17122147.
- Quenby S., Gallos I.D., Dhillon-Smith R.K., Podesek M., Stephenson M.D., Fisher J., Brosens J.J., Brewin J., Ramhorst R., Lucas E.S., McCoy R.C., Anderson R., Daher S., Regan L., Al-Memar M., Bourne T., MacIntyre D.A., Rai R., Christiansen O.B., Sugiura-Ogasawara M., Odendaal J., Devall A.J., Bennett P.R., Petrou S., Coomarasamy A. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet.* 2021;397(10285):1658-1667. DOI 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
- Rockliff H.E., Lightman S.L., Rhidian E., Buchanan H., Gordon U., Vedhara K. A systematic review of psychosocial factors associated with emotional adjustment in *in vitro* fertilization patients. *Hum. Reprod. Update.* 2014;20(4):594-613. DOI 10.1093/humupd/dmu010.
- Rooney K.L., Domar A.D. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2018;20(1):41-47. DOI 10.31887/DCNS.2018.20.1/klrooney.
- Sanchez-Gonzalez B., Planillo A., Navarro-Castilla A., Barja I. The concentration of fear: mice's behavioural and physiological stress responses to different degrees of predation risk. *Naturwissenschaften.* 2018;105(1-2):16. DOI 10.1007/s00114-018-1540-6.
- Slavich G.M., Shields G.S. Assessing lifetime stress exposure using the stress and adversity inventory for adults (adult STRAIN): an overview and initial validation. *Psychosom. Med.* 2018;80(1):17-27. DOI 10.1097/PSY.0000000000000534.
- Tamura H., Takasaki A., Taketani T., Tanabe M., Kizuka F., Lee L., Tamura I., Maekawa R., Asada H., Yamagata Y., Sugino N. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr. J.* 2013;60(1):1-13. DOI 10.1507/endocrj.ej12-0263.
- Tripathi A., Shrivastav T.G., Chaube S.K. An increase of granulosa cell apoptosis mediates aqueous neem (*Azadirachta indica*) leaf extract-induced oocyte apoptosis in rat. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 2013; 3(1):27-36. DOI 10.4103/2229-516X.112238.
- Wadhwa P.D. Psychoneuroendocrine processes in human pregnancy influence fetal development and health. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30(8):724-743. DOI 10.1016/j.psyneuen.2005.02.004.
- Wang Y., Meng Z., Pei J., Qian L., Mao B., Li Y., Li J., Dai Z., Cao J., Zhang C., Chen L., Jin Y., Yi B. Anxiety and depression are risk factors for recurrent pregnancy loss: a nested case-control study. *Health Qual. Life Outcomes.* 2021;19(1):78. DOI 10.1186/s12955-021-01703-1.
- Warren M.P., Fried J.L. Hypothalamic amenorrhea. The effects of environmental stresses on the reproductive system: a central effect of the central nervous system. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2001; 30(3):611-629. DOI 10.1016/S0889-8529(05)70204-8.
- Weinstock M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008;32(6):1073-1086. DOI 10.1016/j.neubiorev.2008.03.002.
- Weinstock M. Prenatal stressors in rodents: effects on behavior. *Neurobiol. Stress.* 2016;6:3-13. DOI 10.1016/j.ynstr.2016.08.004.
- Wiebold J.L., Stanfield P.H., Becker W.C., Hillers J.K. The effect of restraint stress in early pregnancy in mice. *J. Reprod. Fertil.* 1986; 78(1):185-192. DOI 10.1530/jrf.0.0780185.
- Wingfield J.C., Sapolsky R.M. Reproduction and resistance to stress: when and how. *J. Neuroendocrinol.* 2003;15(8):711-724. DOI 10.1046/j.1365-2826.2003.01033.x.
- Witt W.P., Wisk L.E., Cheng E.R., Hampton J.M., Hagen E.W. Preconception mental health predicts pregnancy complications and ad-

- verse birth outcomes: a national population-based study. *Matern. Child Health J.* 2012;16(7):1525-1541. DOI 10.1007/s10995-011-0916-4.
- Wu L.M., Hu M.H., Tong X.H., Han H., Shen N., Jin R.T., Wang W., Zhou G.X., He G.P., Liu Y.S. Chronic unpredictable stress decreases expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in mouse ovaries: relationship to oocytes developmental potential. *PLoS One.* 2012a;7(12):e52331. DOI 10.1371/journal.pone.0052331.
- Wu L.M., Liu Y.S., Tong X.H., Shen N., Jin R.T., Han H., Hu M.H., Wang W., Zhou G.X. Inhibition of follicular development induced by chronic unpredictable stress is associated with growth and differentiation factor 9 and gonadotropin in mice. *Biol. Reprod.* 2012b; 86(4):121. DOI 10.1095/biolreprod.111.093468.
- Wu X.F., Yuan H.J., Li H., Gong S., Lin J., Miao Y.L., Wang T.Y., Tan J.H. Restraint stress on female mice diminishes the developmental potential of oocytes: roles of chromatin configuration and histone modification in germinal vesicle stage oocytes. *Biol. Reprod.* 2015;92(1):13. DOI 10.1095/biolreprod.114.124396.
- Ying L., Wu L.H., Loke A.Y. The effects of psychosocial interventions on the mental health, pregnancy rates, and marital function of infertile couples undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016;33(6):689-701. DOI 10.1007/s10815-016-0690-8.
- Zhai Q.Y., Wang J.J., Tian Y., Liu X., Song Z. Review of psychological stress on oocyte and early embryonic development in female mice. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2020;18(1):101. DOI 10.1186/s12958-020-00657-1.
- Zhang S.Y., Wang J.Z., Li J.J., Wei D.L., Sui H.S., Zhang Z.H., Zhou P., Tan J.H. Maternal restraint stress diminishes the developmental potential of oocytes. *Biol. Reprod.* 2011;84(4):672-681. DOI 10.1095/biolreprod.110.087890.
- Zhao L.H., Cui X.Z., Yuan H.J., Liang B., Zheng L.L., Liu Y.X., Luo M.J., Tan J.H. Restraint stress inhibits mouse implantation: temporal window and the involvement of HB-EGF, estrogen and progesterone. *PLoS One.* 2013;8(11):e80472. DOI 10.1371/journal.pone.0080472.
- Zhao X.Y., Li Z.B., Yuan H.J., Han X., Wu J.S., Feng X.Y., Zhang M., Tan J.H. Restraint stress and elevation of corticotrophin-releasing hormone in female mice impair oocyte competence through activation of the tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) system. *Reprod. Fertil. Dev.* 2020;32(9):862-872. DOI 10.1071/RD20002.
- Zhou P., Lian H.Y., Cui W., Wei D.L., Li Q., Liu Y.X., Liu X.Y., Tan J.H. Maternal-restraint stress increases oocyte aneuploidy by impairing metaphase I spindle assembly and reducing spindle assembly checkpoint proteins in mice. *Biol. Reprod.* 2012;86(3):83. DOI 10.1095/biolreprod.111.095281.

---

**Благодарности.** Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 20-015-00162, и бюджетного проекта ФИЦ ИЦиГ СО РАН № 0259-2021-0015.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 24.01.2022. После доработки 21.03.2022. Принята к публикации 31.03.2022.