

Горбачева Елена Юрьевна

**Влияние факторов космического полета на структурно-
функциональные характеристики яичников млекопитающих**

1.5.5 Физиология человека и животных

3.1.4 Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственный научный центр Российской Федерации Институте медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ – ИМБП РАН)

Научный руководитель:

Огнева Ирина Владимировна

доктор физико-математических наук, профессор, ведущий научный сотрудник – заведующий лабораторией Биофизики клетки

Бояринцев Валерий Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи, неотложной и экстремальной медицины ЦГМА УДП РФ (Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации)

Официальные оппоненты:

Атякшин Дмитрий Андреевич д.м.н., доцент, директор Научно-образовательного ресурсного центра «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» (НОРЦ Молекулярная Морфология) РУДН (Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы)

Цахилова Светлана Григорьевна д.м.н., профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации профессор кафедры акушерства и гинекологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН

Защита состоится «___» _____ 2026г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.023.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук по адресу: 123007 г. Москва, Хорошевское шоссе, 76 А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук и на сайте

<http://www.imbp.ru/WebPages/win1251/ScienceN/DisserSov/Gorbacheva2026/Gorbacheva.html>

Автореферат разослан «___» _____ 2026г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат биологических наук

С.В. Поддубко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Космический полет отрицательно влияет на все физиологические системы организма (Газенко О.Г., 1984), и, в настоящее время, его ведущим негативным фактором считается пребывание в условиях невесомости. В частности, с её действием связывают атрофические изменения в постуральных мышцах (Ohira T. et al., 2022; Lee P.H.U. et al., 2022) и в костной ткани, которые после возвращения к силе тяжести затрудняют поддержание позы и снижают работоспособность (Ohira T. et al., 2015; Oganov V.S., 2004; Vico L., Hargens A., 2018). Сдвиг жидкости в краниальном направлении в условиях невесомости приводит к изменению работы сердца и сердечно-сосудистой системы (Hargens A.R., Watenpaugh D.E., 1996; Baevsky R.M. et al., 1998; Delp M.D. et al., 2016; Baran R. et al., 2021). Большое число работ посвящено изучению негативного воздействия микрогравитации на нервную и другие системы (Sofronova S.I. et al., 2015; Mao X.W. et al., 2020). На сегодняшний день система профилактики возможных изменений основана на использовании диет и, в первую очередь, на системе физических тренировок (Kozlovskaya I.B., 2002; Smith S.M. et al., 2012). Однако в условиях невесомости и/или последующего возвращения к силе тяжести происходят негативные изменения не только на уровне тканей и органов, но и на клеточном уровне: в мышечных волокнах (Fitts R.H. et al., 2010; Ogneva I.V. et al., 2014, 2015), в кардиомиоцитах (Ogneva I.V. et al., 2014, 2015; Schlueter K., Piper H.M., 1999; Walls S. et al., 2020), в нейронах (Kohn F.P.M., Ritzmann R., 2017; Mann V. et al., 2019), остеоцитах (Iandolo D. et al., 2021) и др. Поэтому можно предположить, что разработка перспективных методов защиты организма во время длительного космического полета должна базироваться, в основном, на клеточном уровне.

Вместе с этим в литературе представлено очень мало данных, посвященных изменениям в репродуктивной системе в целом и в гаметам в частности. Подобный сдвиг фокуса исследований, вероятно, связан с низкой вероятностью развития в репродуктивной системе жизнеугрожающих состояний. Кроме того, большая часть и без того малочисленных результатов

по этой теме получена на мужчинах, или самцах млекопитающих, что может быть объяснено исторически большей долей мужчин-космонавтов и астронавтов.

Однако, несмотря на гендерный сдвиг в сторону мужчин, уже более 100 женщин совершили хотя бы один космический полет, причем для них состояние репродуктивной системы имеет принципиальное значение. С одной стороны, средний возраст женщин, совершивших свой первый полет, составляет 38 лет (Ronca A.E. et al., 2014), который сам по себе является поздним репродуктивным возрастом, тем не менее большинство, из-за сложности и интенсивности подготовки, откладывает рождение детей до этого момента; с другой стороны, здоровое долголетие женщин тесно связано с состоянием репродуктивной системы (Dong L., 2023).

В последние годы увеличивается длительность космических полетов, что отчасти связано с планами по освоению дальнего космического пространства. В перспективе освоения дальнего космоса возникает необходимость изучения возможности сохранения и реализации репродуктивной функции после длительного космического полета, а также с целью разработки индивидуальных рекомендаций в случае планирования реализации репродуктивной функции, в том числе, с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в позднем репродуктивном возрасте.

В связи с вышеизложенным, **целью работы** являлось определение влияния факторов космического полета на структурно-функциональные характеристики яичников млекопитающих.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Определить длительность менструального цикла и наличие овуляции у женщины-космонавта во время 157-суточного космического полета.
2. Определить структурные параметры женской репродуктивной системы методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) и гормональный статус женщины-космонавта до и после 157-суточного космического полёта.
3. Определить структурные параметры женской репродуктивной системы методом трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) и

гормональный статус женщин-испытуемых до и после 5-суточной «сухой» иммерсии.

4. Определить структурно-функциональные характеристики ткани яичников мыши после 96-часового антиортостатического вывешивания.
5. Определить содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ключевых цитоскелетных белков, участвующих в его секреции, в гипофизе мыши после 96-часового антиортостатического вывешивания.

Научная новизна

Впервые продемонстрировано, что у женщины с неотягощенным гинекологическим анамнезом в условиях длительного космического полета не изменяется длительность менструального цикла и сохраняется овуляция.

Впервые выявлено, что невесомость, реальная или симулируемая, у человека приводит к уменьшению концентрации ЛГ и прогестерона в крови в раннюю фолликулярную фазу, возрастанию диаметра активно растущих фолликулов, сопровождающемуся достоверным увеличением содержания ингибина В ($p < 0,05$) и в эксперименте на мышах показано, что это обусловлено увеличением толщины слоя клеток гранулезы, которое приводит к интенсификации окислительного фосфорилирования в ткани яичников.

Впервые показано, что у самок мышей после антиортостатического вывешивания синтез ЛГ в гипофизе не меняется, однако наблюдаются изменения клеточных структур, участвующих в его секреции.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты данной работы вносят вклад в понимание влияния факторов длительного космического полета на женскую репродуктивную систему, на последующую возможную реализацию репродуктивной функции и здоровое долголетие. Кроме того, результаты исследования могут быть важны для анализа фундаментальной роли силы тяжести в эволюции репродуктивной системы и, в целом, вида, что может быть актуально при рассмотрении возможности создания обитаемых баз на других телах Солнечной системы.

Полученные данные о неизменности менструального цикла и наличии овуляции косвенно свидетельствуют о возможности нормального функционирования женской репродуктивной системы в условиях длительного

космического полета, что снижает настороженность в отношении гормонального дисбаланса при увеличении длительности пребывания в условиях невесомости.

В то же время, снижение содержания ЛГ и прогестерона в раннюю фолликулярную фазу в период реадaptации формирует настороженность в вопросе поддержания имплантации при реализации репродуктивной функции после космического полета.

Интенсификация клеточного дыхания, увеличение толщины слоя клеток гранулезы у мышей и диаметра растущих фолликулов у женщин в результате действия реальной или симулированной невесомости являются положительными прогностическими критериями качества созревающих ооцитов.

Анализ влияния симулированной невесомости, созданной путем экспозиции в условиях «сухой» иммерсии, показал, что от фазы менструального цикла, на которую приходится начало экспозиции, зависит конечный эффект воздействия, который может проявляться либо увеличением количества антральных фолликулов, либо увеличением диаметра доминантного фолликула. В результате этого анализа, разработан метод немедикаментозной овариальной стимуляции, основанный на воздействии моделируемой невесомости на клетки гранулезы, в рамках которого реализуется метод индивидуального подхода к стимуляции яичников в зависимости от дня менструального цикла при различных гинекологических патологиях. Данный метод защищён Евразийским патентом №047544 «Способ немедикаментозной овариальной стимуляции», свидетельствующий в пользу того, что полученные результаты потенциально могут быть использованы для разработки новых подходов во вспомогательных репродуктивных технологиях, поддержания здоровья женской репродуктивной системы, а также профилактики и лечения гинекологических заболеваний.

Положения, выносимые на защиту

- У женщины-космонавта, в условиях 157-суточного космического полета не было нарушений менструального цикла и сохранялась овуляция. В послеполетный период не было выявлено клинически значимых изменений

репродуктивной системы, однако отмечали снижение ЛГ и прогестерона в крови в раннюю фолликулярную фазу, снижение числа малых антральных фолликулов и увеличение среднего диаметра в когорте больших антральных фолликулов, сопровождавшееся увеличением концентрации ингибина В.

- Экспозиция в условиях 5-суточной "сухой" иммерсии приводит, в среднем по выборке испытуемых, к снижению ЛГ и прогестерона в раннюю фолликулярную фазу, увеличению диаметра доминантного фолликула и возрастанию ингибина В. Начало экспозиции в средне-фолликулярную фазу приводит к увеличению количества антральных фолликулов в следующем менструальном цикле, в позднюю фолликулярную фазу - к возрастанию диаметра доминантного фолликула.
- После 96-часового антиортостатического вывешивания самок-мышей увеличивается толщина слоя клеток гранулезы вокруг ооцитов в фолликулах, интенсифицируется клеточное дыхание ткани яичников, не меняется содержание ЛГ в гипофизе, но уменьшается относительное содержание цитоскелетных белков, необходимых для секреции.

Личный вклад автора. Основные результаты диссертационной работы получены лично автором. Автор принимал непосредственное участие в подготовке и проведении всех представленных в работе экспериментов. Обработка данных и подготовка результатов к публикации в рецензируемых журналах проводилась лично автором, тогда как тексты публикаций были подготовлены совместно с соавторами.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы были представлены на российских и международных конференциях и съездах, в том числе: XLVII Академические чтения по космонавтике, посвященные памяти академика С.П. Королева и других выдающихся отечественных ученых – пионеров освоения космического пространства «Королёвские чтения», 2023, Москва, Россия; VII Съезд биофизиков России, 2023, Краснодар, Россия; 42nd Annual International Gravitational Meeting, 2023, Antwerpen, Belgium; 74th International Astronautical Congress, 2023, Baku, Azerbaijan; XVIII Конференция по космической биологии и авиакосмической медицине, 2023, Москва, Россия; XLVIII Академические

чтения по космонавтике, посвященные памяти академика С.П. Королева и других выдающихся отечественных ученых – пионеров освоения космического пространства «Королёвские чтения», 2024, Москва, Россия; 43rd Annual International Gravitational Meeting, 2024 Dubai, UAE; VIII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 300 летию российской науки и высшей школы, 2024, Саратов, Россия; XLIX Академические чтения по космонавтике, посвященные памяти академика С.П. Королева и других выдающихся отечественных ученых – пионеров освоения космического пространства «Королёвские чтения», 2025, Москва, Россия; VIII Съезд физиологов СНГ, 2025, Сочи, Россия; 44th Annual International Gravitational Meeting, 2025 Sapporo, Japan; XXXVIII Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний», 2025, Москва, Россия; XVIII Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» и Пленум Правления РОАГ, 2025, Санкт-Петербург, Россия; XXXV Ежегодная международная конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», 2025, Федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия.

Результаты диссертации опубликованы в 21 печатной работе, в числе которых 6 статей в российских и международных рецензируемых журналах из перечня журналов ВАК РФ (К1, К2) и баз данных Scopus/Web of Science, 14 тезисов докладов на научных конференциях и 1 патент.

Структура и объём диссертации

Работа включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, изложение результатов и их обсуждение, а также выводы. Диссертационная работа изложена на 123 страницах, содержит 30 рисунков, 4 таблицы и список цитируемой литературы из 123 источника.

Основное содержание работы

В **Главе 1** проведён обзор литературы, в котором рассмотрен процесс фолликулогенеза, выделены основные стадии созревания антрального фолликула и задействованные в этом процессе механизмы, показано, что рост и развитие антрального фолликула, его превращение в доминантный – гормонально зависимые процессы, определяющие в частности качество

яйцеклетки, а в целом – возможность реализации репродуктивной функции. Отмечено, что на разных этапах созревания фолликула основную роль играют и гонадотропные гормоны, и факторы, вырабатываемые клетками гранулёзы. Иными словами, для объяснения изменений в фолликулах необходимо учитывать изменения и в клетках гранулёзы, и в клетках гипофиза. Далее, рассмотрены факторы космического полёта, влияющие на живые организмы, среди которых особенно выделена невесомость. Представлены данные различных авторов, подтверждающие запуск ряда клеточных процессов путём механотрансдукции вследствие пребывания клетки в условиях невесомости; отмечено, что изменённые механические условия могут влиять на экспрессию генов, которые модифицируют структуру хроматина и уровень метилирования, указывая на то, что адаптация к изменениям силы тяжести может происходить путём эпигенетических изменений, которые приведут к глобальным изменениям экспрессии генов в иммунном ответе, метаболизме и пролиферации клеток. В завершающей части **Главы 1** рассмотрены современные подходы к моделированию эффектов космического полёта в наземных условиях на различных биологических объектах. В частности, показано, что существующие наземные модельные подходы, в целом повторяют, эффекты пребывания в невесомости, и изменения, произошедшие в рамках пилотируемого космического полёта, могут быть частично воспроизведены и более подробно изучены с участием человека в качестве испытуемого при экспозиции в «сухой» иммерсии, а на животных – с использованием антиортостатического вывешивания.

В **Главе 2** описаны проведенные эксперименты и, используемые в них, методы и подходы. В рамках работы было проведено 3 отдельных эксперимента. Утверждение женщины-космонавта, не реализовавшей репродуктивную функцию, борт-инженером МКС-68 и специалистом миссии SpaceX Dragon Crew-5 привело к необходимости оценки состояния ее репродуктивной системы для разработки, при необходимости, индивидуальных рекомендаций в послеполетном периоде. Это исследование разбили на 4 временных интервала: предполётный период, космический полёт, ранний и поздний послеполётные периоды (Рисунок 1). В связи с отсутствием

возможности оценки гормонального статуса во время космического полета, в до и послеполетном периоде наравне со стандартным определением гормонов в крови в сертифицированной клинической лаборатории, проводили тесты на овуляцию при помощи коммерчески доступного набора, что также было реализовано во время космического полета. Для оценки структурных параметров органов репродуктивной системы и фолликулов в до- и послеполетный периоды проводили МРТ органов малого таза (совместно с врачом-рентгенологом, к.м.н. Матросовой М.С.), по возможности, в одну и ту же фазу цикла.

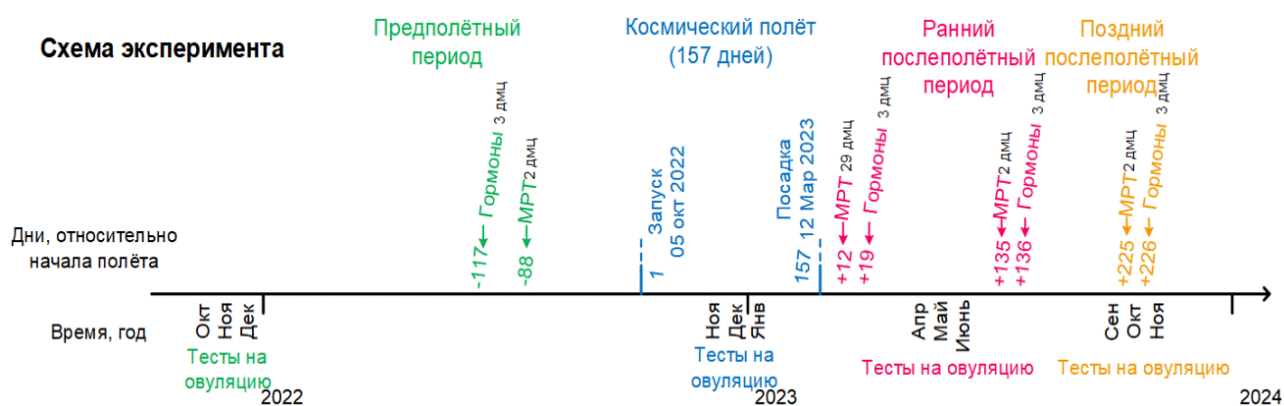


Рисунок 1. Организация исследования репродуктивной системы женщины-космонавта.

Во втором эксперименте моделировали эффекты космического полёта при помощи модели «сухой» иммерсии. Данные получали у 12 испытуемых, 6 участниц получали препарат лактоферрина 1 раз в день с 1 по 29 день эксперимента, остальные 6 получали плацебо. В ходе исследования не было выявлено никаких различий между интересовавшими нас параметрами участниц, получавших препарат и получавших плацебо. Поэтому мы рассматривали общую группу – 12 отобранных испытуемых.

Возраст испытуемых составлял от 22,7 до 40,8 лет, средний возраст в группе – $27,8 \pm 4,9$ лет (Рисунок 2А). Длительность менструального цикла во время эксперимента была от 26 до 32 дней, со средней продолжительностью $29,0 \pm 1,6$ дней. Участницы не отмечали изменения продолжительности своих менструальных циклов в ходе эксперимента (Рисунок 2Б).

Начало экспозиции в условиях «сухой» иммерсии у 7 испытуемых было на 10-й день менструального цикла, у 3 испытуемых – на 12 день менструального цикла, у 1 испытуемой – на 13 день менструального цикла, у 1 испытуемой – на 15 день менструального цикла. Все испытуемые на 4-й день менструального цикла, в котором начиналась экспозиция в условиях «сухой» иммерсии, и на 4-й день менструального цикла после эксперимента «сухой» иммерсии сдавали кровь (строго натощак), чтобы оценить уровень гормонов, а также проходили ультразвуковое исследование на 4-й и 9-й день менструального цикла, чтобы оценить число и размер антральных фолликулов (Рисунок 2В).

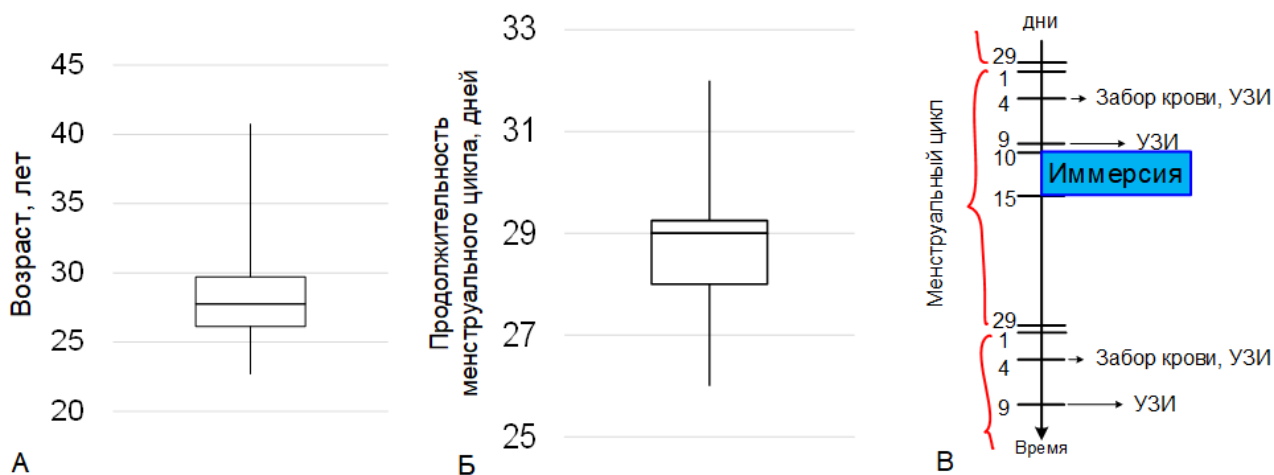


Рисунок 2. А – диаграмма распределения возраста испытуемых; Б - диаграмма распределения длительности менструального цикла; В – схема проведения эксперимента вдоль временной шкалы.

Испытуемые в данном эксперименте были обследованы в Гинекологическом отделении Клинической больницы № 1 (Волынская больница, Москва, Россия). Все участницы эксперимента клинически были стабильны, без клинических, микробиологических или лабораторных признаков инфекции, энцефалопатии, почечной недостаточности или сопутствующих заболеваний, включая сердечную недостаточность, заболевания легких, злокачественные опухоли или сахарный диабет. У всех участниц эксперимента было получено письменное информированное согласие перед участием в исследовании. Дизайн исследования и процедуры исследования были утверждены Биомедицинским этическим комитетом

Института медико-биологических проблем Российской академии наук (Секция физиологии Российского биоэтического комитета, Национальная комиссия России по ЮНЕСКО, Разрешение №615/МСК/06/06/22) и соответствовали Декларации Хельсинки.

Для анализа эффектов невесомости на молекулярно-клеточные изменения в овариально-гипофизарной оси провели эксперимент на самках мышей линии BALB/c с использованием модели антиортостатического вывешивания в течение 96 часов, то есть полного эстрального цикла. Выделяли ткани гипофиза и яичников, часть которых исследовали сразу же для оценки окислительного фосфорилирования методом полярографии, а другую часть замораживали, чтобы затем определить относительное содержание белков методом Вестерн-блоттинга, содержание мРНК для оценки уровня экспрессии генов методом ОТ-ПЦР, а также толщину слоя клеток гранулезы методом иммуногистохимического окрашивания. Все процедуры с животными были одобрены Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (Протокол № 521 от 25 сентября 2019 года). Для сравнения «до» и «после» использовали непараметрические методы статистики. Для повторных измерений относительного содержания лютеинизирующего гормона по данным тестов на овуляцию применяли критерий знаковых рангов Уилкоксона. Для сравнения диаметра фолликулов между группами данных использовали критерий Краскела-Уоллиса и two-way ANOVA с использованием апостериорного t-критерия. Статистическая значимость определялась на уровне $p < 0,05$ и тенденция — на уровне $p < 0,1$. Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение.

В **Главе 3** перечислены результаты всех проведённых экспериментов и измерений, в **Главе 4** проведено обсуждение полученных данных.

Так, в ходе космического полёта показали, во-первых, нормальное течение менструального цикла в условиях космического полёта, в том числе наступление овуляции в каждом цикле, что было подтверждено коммерчески доступными тестами. Длительность менструального цикла ни во время космического полета, ни в послеполетный период достоверно не отличалась от предполётного периода. После космического полета общее число антральных

фолликулов было снижено на 15-20% (Рисунок 3). Анализируя ранний послеполезный период, обнаружили увеличение количества рекрутированных к росту фолликулов, а количество средних и растущих фолликулов было меньше, чем до полета, что может указывать на повреждающее действие ионизирующего излучения и снижение эффективности перехода к активному ФСГ-зависимому росту.

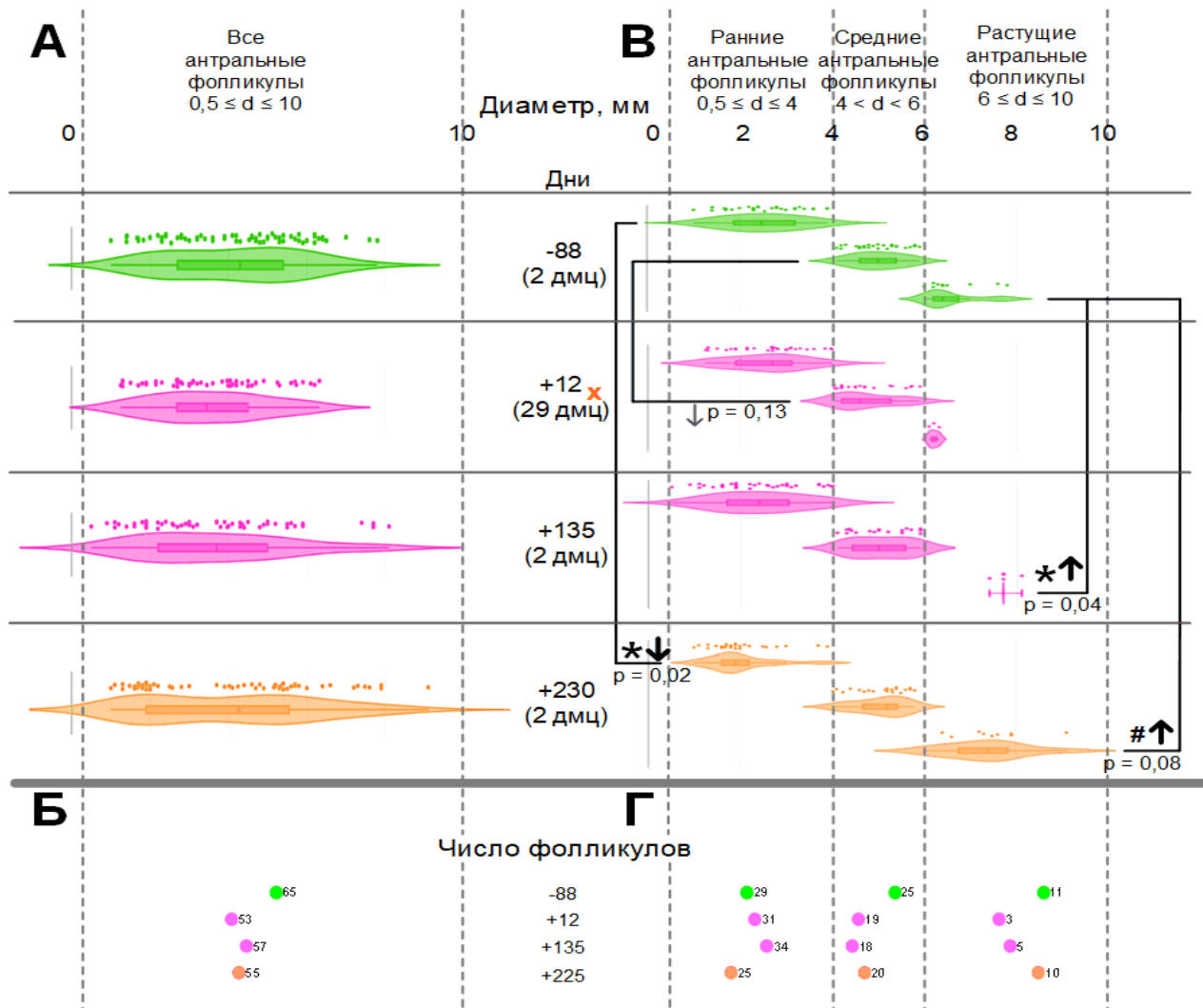


Рисунок 3. Исходные данные (за 88 дней до космического полета) выделены зеленым цветом, ранние послеполезные периоды (19 дней и 135 дней после космического полета) – розовым, поздние послеполезные периоды (225 дней после космического полета) – оранжевым. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными. # – $p < 0,1$ по сравнению с исходными данными. Все МРТ-снимки были сделаны во 2-й дмц – в ранней фолликулярной фазе, за исключением ранней послеполезной МРТ (через 12 дней после приземления) – она была сделана в 29 дмц (обозначена крестиком) – поздней лютеиновой фазы. Для антральных фолликулов раннего и среднего размера данные повторной МРТ были пригодны для соответствующего сравнения с исходными данными. Растущие антральные фолликулы

вовлекаются в ФСГ–зависимый рост в течение текущего менструального цикла. Следовательно, данные второй МРТ не актуальны из-за другой фазы менструального цикла. Чтобы избежать путаницы, мы не проводили статистический анализ как для всей когорты антральных фолликулов, так и для подгруппы растущих антральных фолликулов (Kikina A.Y. et al., 2024).

Можно предположить, что последнее связано со снижением числа рецепторов ФСГ на клетках гранулёзы ранних антральных фолликулов, что приводит к уменьшению поглощения и, следовательно, к увеличению концентрации ФСГ в крови, наблюдавшемуся в этом случае (Таблица 1). При сравнении активно растущих фолликулов (диаметром ≥ 6 мм), их средний диаметр увеличивался по сравнению с данными до полета (Рисунок 3), однако общее количество сократилось вдвое (5 по сравнению с 11). Количество фолликулов в когорте активно растущих фолликулов позднего послеполётного периода не отличалось от того же показателя до полёта и оказывалось выше, чем в двух других когортах (Рисунок 3).

В ранний послеполётный период было выявлено повышение уровня ингибина В в 2 раза по сравнению с исходным (Таблица 1). Возрастание диаметра фолликула, содержания ингибина В и эстрадиола может быть связано с увеличением числа клеток гранулёзы. В то же время, волнообразная динамика стероидогенеза по оси 17-ОН-прогестерон – андростендион – эстрадиол может отражать адаптационные перестройки синтеза стероидных гормонов в условиях изменённой гравитации. Однако, содержание первого продукта метаболизма холестерина – прогестерона – после космического полета снижалось на 25%, хотя и оставалось выше нормы для этого дня цикла (Таблица 1). Исходное увеличение содержания прогестерона может быть связано с изменением режима физической активности космонавта после назначения в экипаж, так как другие показатели репродуктивной функции оставались в пределах нормальных значений. Однако, после полета, помимо изменения уровня прогестерона было обнаружено снижение содержания и лютеинизирующего гормона. Прогестерон синтезируется клетками теки в ЛГ-зависимом порядке. Следовательно, при увеличении числа поддерживающих ооцит клеток, теки и гранулёзы, в ранней фолликулярной фазе поглощение ЛГ должно увеличиваться, что, вероятно, приводило к наблюдаемому снижению его концентрации в крови (Таблица 1). Подобное снижение должно вести к усилению синтеза ЛГ гипофизом, что,

предположительно, в овуляторной фазе может отражаться в увеличении его относительной пиковой концентрации.

Таким образом, полученные результаты после космического полета продолжавшегося 157 дней позволили предположить, что воздействие невесомости, особенно в гормон-зависимую фазу, могло усилить рост фолликулов и пролиферацию клеток гранулезы на фоне увеличения содержания ингибина В при снижении концентрации ЛГ и прогестерона.

Таблица 1. Содержание гормонов, участвующих в регуляции женской репродуктивной системы.

Гормон	Нормальное значение, или диапазон	Предполётный период	Ранний послеполётный период		Поздний послеполётный период
			+19 день (3 дмц)	+136 день (3 дмц)	
		-117 день (3 дмц)	+19 день (3 дмц)	+136 день (3 дмц)	+226 день (3 дмц)
АМГ, нг/мл	0,03-7,15	7,24	5,51	5,84	5,79
Ингибин В, пкг/мл	<139	83,1	163,3	126,3	123,5
ФСГ, мМЕ/мл	3,03-8,08	4,42	5,18	5,74	4,84
ЛГ, мМЕ/мл	1,80-11,78	8,41	6,82	4,97	5,01
Прогестерон, нг/мл	<0,1-0,3	0,69	0,39	0,53	0,47
17-ОН-прогестерон, нмоль/л	0,3-2,4	2,76	3,47	2,15	1,82
ДЭА-SO ₄ , мкг/дл	74,8-410,2	207,0	165,8	184,4	203,3
Андростендион, нг/мл	0,40-4,10	2,01	1,2	2,48	0,89
Тестостерон свободный, нмоль/л	0,0045-0,0194	0,0109	0,0100	0,0132	0,0114
Тестостерон общий, нмоль/л	0,480-1,850	1,420	1,397	1,453	1,285
Эстрадиол (17β-эстрадиол), пкмоль/л	77,07-921	90,0	146,6	213,6	95,5
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	14,7-122,5	108,3	117,4	87,4	90,0

Эту гипотезу проверяли в условиях 5-суточной сухой иммерсии, симулирующей невесомость путем суперпозиции векторов силы тяжести и силы Архимеда. Экспозицию начинали в фолликулярную фазу, которая

характеризуется увеличением числа клеток кумулюса, питающих растущий ооцит.

Было показано, что в менструальном цикле, следующим за циклом, в котором проводили экспозицию в условиях иммерсии, уровень антимюллерова гормона (АМГ) не изменялся, что свидетельствует об отсутствии кратковременного влияния такого воздействия на овариальный резерв (Рисунок 4А). Также, как и после космического полета, выявили увеличение концентрации ингибина В на 35% ($p < 0,05$) (Рисунок 4Б), снижение концентрации ЛГ 12% ($p < 0,05$) и прогестерона на 52% ($p < 0,05$) (Рисунок 4 Г,Д), диаметра антральных и доминантного фолликулов (рисунок 5), после пребывания испытуемых в условиях «сухой» иммерсии.

Ввиду организационных сложностей женщин размещали в иммерсионной ванне на 10-12 день менструального цикла. Однако проспективный анализ результатов показывает, что в случае, если испытуемую помещали в условия «сухой» иммерсии в средне-фолликулярную фазу (на 10-й дмц в 26-дневном менструальном цикле), то в следующем менструальном цикле пул антральных фолликулов увеличивался, такой эффект можно использовать при ранних формах ПНЯ (преждевременной недостаточности яичников), когда число антральных фолликулов резко снижено. При воздействии моделируемой невесомости в поздне-фолликулярную – овуляторную – лютеиновую фазу (на 12-й дмц в 32-дневном менструальном цикле) увеличивался диаметр доминантного фолликула, такой эффект можно применять при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ), характеризующимся нарушением процесса фолликулогенеза.

Таким образом, как после космического полета, так и после воздействия «сухой» иммерсии полученные данные позволяют предполагать возрастание диаметра антральных фолликулов и ингибина В за счет увеличения числа клеток гранулезы. Проверить это предположение в экспериментах с участием человека как испытуемого невозможно, поэтому был проведён эксперимент на мышах в течение одного эстрального цикла (96 часов) для изучения параметров репродуктивной системы, в том числе, овариально-гипофизарной оси с целью объяснить снижение ЛГ и прогестерона.

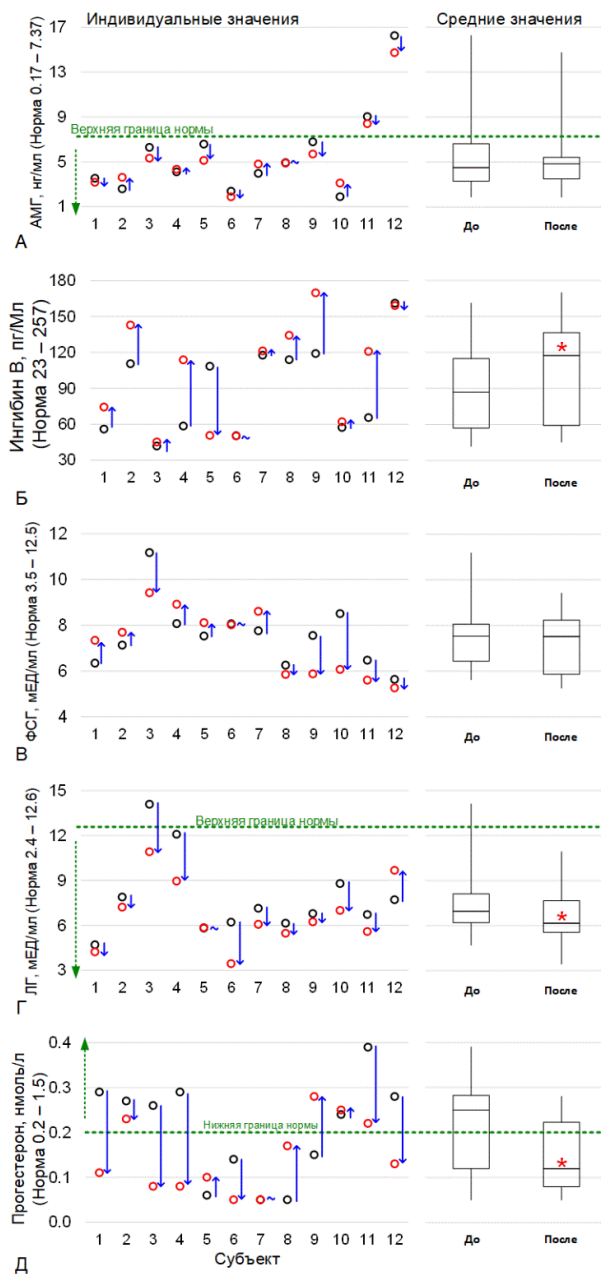


Рисунок 4. Концентрация гормонов до и после пятидневной "сухой" иммерсии. (А) антимюллеров гормон (АМГ), (Б) ингибин В, (В) фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), (Г) лютеинизирующий гормон (ЛГ), (Д) прогестерон. Данные участниц эксперимента представлены слева на каждой панели (1–12 — условные номера испытуемых). Черные круги указывают значения до иммерсии, красные круги — значения после иммерсии, а направление изменения обозначено синим цветом (↑ — увеличение, ↓ — уменьшение, ~ — без изменений). Справа на каждой панели указаны данные для группы медиана ± квартиль. До — значение до иммерсии. После — значение после иммерсии. * - $p < 0.05$ по сравнению с "до". Зеленые пунктирные линии указывают верхнюю или нижнюю границу нормы, если у некоторых испытуемых, значения выходили за пределы референсных диапазонов. Для каждого гормона референсная концентрация показана на вертикальной шкале.

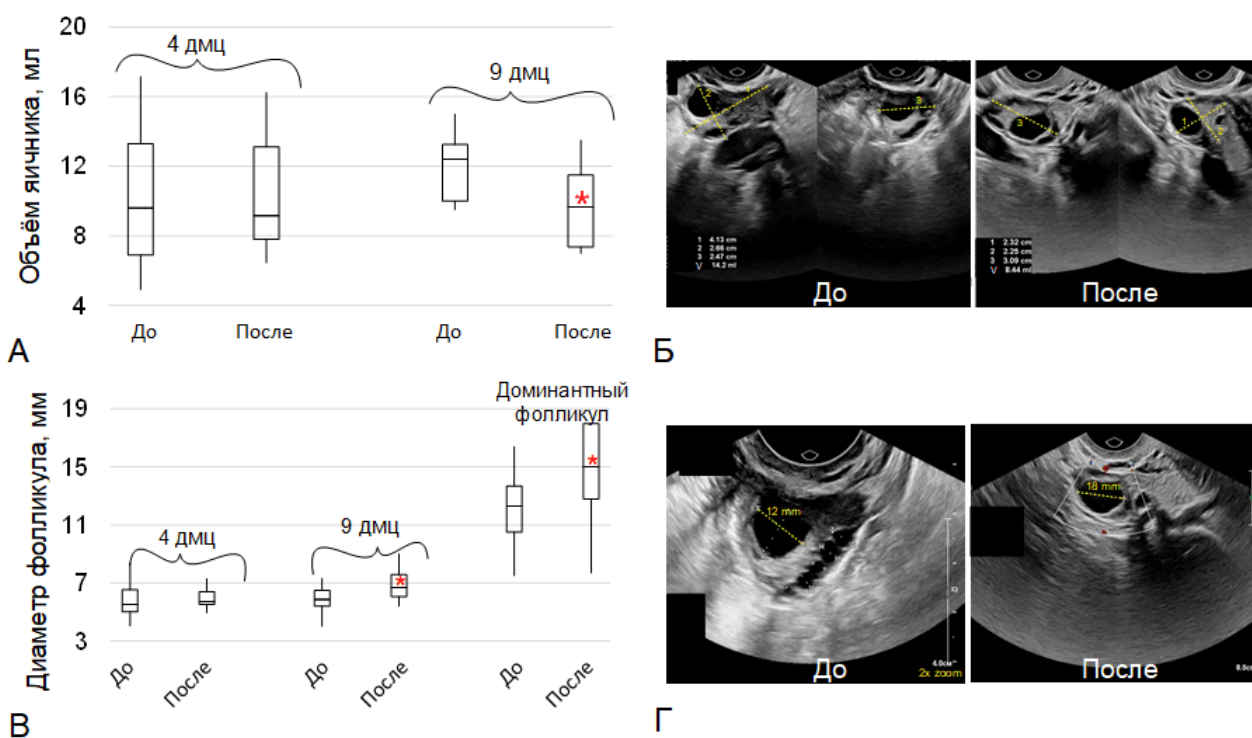


Рисунок 5. Объем яичника и диаметр фолликула до и после 5-суточной «сухой» иммерсии на 4-й и 9-й день менструального цикла. А – средний объем яичника в группе. Б – в качестве примера ультразвукового изображения: правый яичник, 9-й день менструального цикла, одна и та же испытуемая до и после иммерсии, объем яичника уменьшился с 14мл до 8,4 мл, жёлтая пунктирная линия показывает размеры яичника в трёх проекциях, которые обозначены цифрами 1, 2, 3 на изображении. В - средний диаметр фолликула для группы. Г - пример ультразвукового изображения: 9-й день менструального цикла той же участницы эксперимента до и после иммерсии — диаметр доминирующего фолликула увеличился с 12 мм до 18 мм. Желтые пунктирные линии показывают размер доминирующего фолликула (в картинке "до" было использовано двухкратное увеличение). * $p < 0,05$ в сравнении с группой "до" в тот же день менструального цикла (ДМЦ).

В эксперименте с использованием модели антиортостатического вывешивания было показано, что масса тела животных ($27,9 \pm 0,6$ г vs. $27,1 \pm 0,9$ г) и масса яичников ($9,6 \pm 0,8$ мг vs. $9,0 \pm 0,6$ мг) не изменялись по сравнению с контролем. Однако было замечено значительное возрастание скорости поглощения кислорода тканями яичников на 81% ($p < 0,05$), что свидетельствует об усилении митохондриального дыхания. Субстратингибиторный анализ показал, что интенсификация процесса окислительного фосфорилирования происходит преимущественно из-за активации комплекса I дыхательной цепи митохондрий.

Усиление окислительного фосфорилирования за счет комплекса I может привести к увеличению содержания АФК, что подтверждено в других *in vitro*-

моделях. Увеличение окислительного стресса сопряжено с уменьшением синтеза белков, формирующих комплексы I, III и IV дыхательной цепи митохондрий (Wang Y. et al., 2016). Развитие окислительного стресса происходит при нарушении баланса производства АФК и антиоксидантной системы (Nguyen H.P. et al., 2021) и, кроме того, может привести к аномальному митохондриальному делению (Youle R.J. et al., 2012). Однако, в нашем исследовании после вывешивания наблюдалось увеличение содержания цитохрома с на 31% ($p < 0,05$) и АТФ-синтазы на 45% ($p < 0,05$) (Рисунок 6А), а так же мРНК генов, кодирующих белки цепи переноса электронов Cys1, Cox4i1 и АТР5a1, на 78% ($p < 0,05$), 56% ($p < 0,05$) и 69% ($p < 0,05$), соответственно, по сравнению с контролем (Рисунок 6Б). Таким образом, интенсификация окислительного фосфорилирования, по-видимому, связана с увеличением числа комплексов дыхательной цепи, что может быть обусловлено увеличением числа клеток.

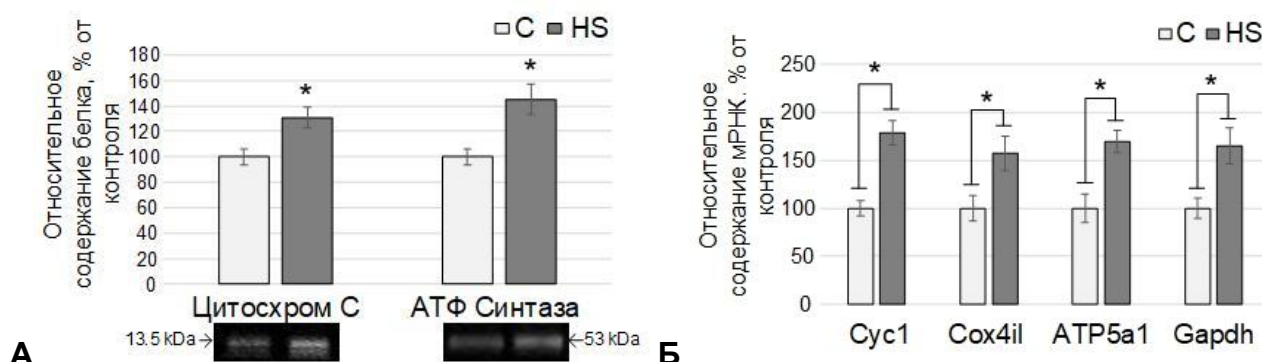


Рисунок 6. Содержание компонентов дыхательной цепи митохондрий в яичниках мышей после антиортостатического вывешивания. (А) относительное содержание белка в комплексах дыхательной цепи, (Б) относительное содержание мРНК в комплексах дыхательной цепи: Cys1 – цитохром с, Cox4i1 – цитохром с-оксидаза, АТР5a1 – субъединица F1 АТФ-синтазы, Gapdh - глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа. * - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой. Адаптировано из Gorbacheva E.Y. et al, 2023.

Регуляция структурного и функционального паттерна митохондрий у разных видов и в разных тканях часто определяется их взаимодействием с цитоскелетом (Bartolák-Suki E. et al., 2017; Shah M. et al., 2021; Fernández Casafuz A.V. et al., 2023). При определении содержания ключевых цитоскелетных белков в тканях яичников мы показали, что относительное

содержание альфа-тубулина и его стабильной изоформы (маркера стабильных микротрубочек) возрастало (Рисунок 7А) в тканях яичников, что соответствует наблюдаемому увеличению интенсивности клеточного дыхания. Однако, содержание мРНК *Tuba1c* в ткани яичников мыши после 96 часов вывешивания достоверно не отличалось от контроля, но имело слабую тенденцию к снижению, в то время как мРНК цитоскелетных белков актинового комплекса (гамма-актина и альфа актинина-4) снижались достоверно ($p < 0,05$) (Рисунок 7Б). Это может указывать на регуляцию содержания цитоскелетных белков на уровне трансляции/протеолиза.

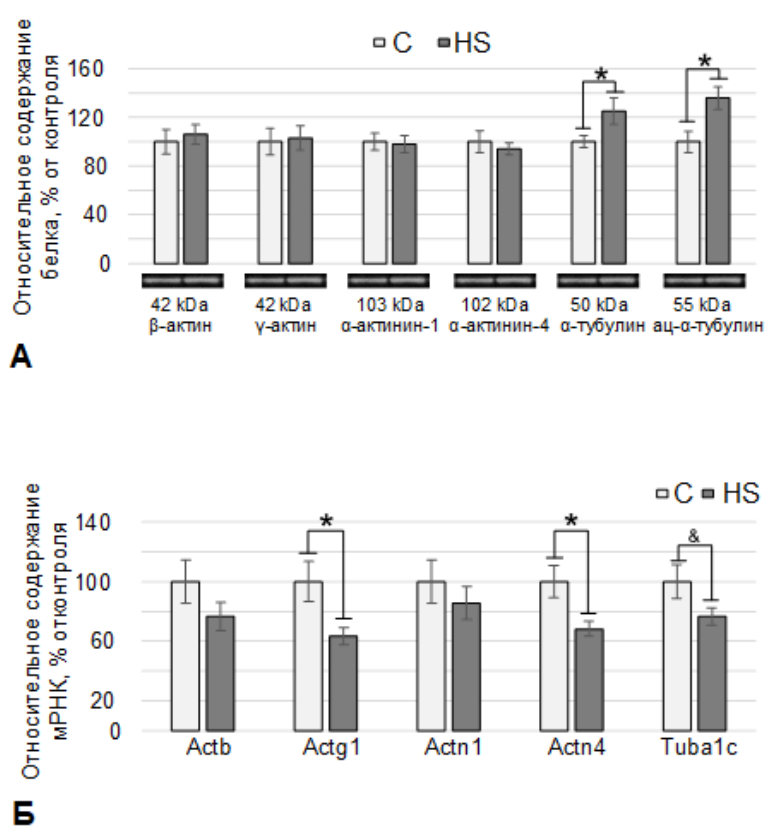


Рисунок 8. А – относительное содержание основных цитоскелетных белков в тканях яичника; Б – содержание мРНК некоторых генов в цитоплазме клеток яичников.

Для определения возможных изменений ооцита мы анализировали содержание мРНК *GDF9* – маркера состояния, который производится самим ооцитом и регулирует рост клеток гранулезы (de Castro F.C. et al., 2016), достоверных отличий не было обнаружено, что говорит об интактности ооцита.

Для прямой проверки предположения об увеличении числа клеток гранулезы был проведен иммуногистохимический анализ, который показал утолщение их слоя в антральных фолликулах на 54% ($p < 0,05$) в результате вывешивания, что подтверждает выдвинутые нами ранее предложения. Более того, в тканях яичников было обнаружено увеличение содержания рецептора ЛГ на 66% ($p < 0,05$) и мРНК его гена в 2,1 раза ($p < 0,05$), что может приводить к интенсификации захвата ЛГ из кровотока и, соответственно, к снижению его концентрации в крови. В то же время, несмотря на уменьшение массы гипофиза на 32% ($p < 0,05$), содержание ЛГ в его тканях не изменялось. Однако происходило снижение содержания тубулина и повышение содержания актин-связывающих белков, что может указывать на замедление секреции ЛГ за счет нарушения его транспорта. Следовательно, при объяснении снижения уровня ЛГ, помимо увеличения его захвата из крови, нельзя исключить нарушение механизма его секреции.

Заключение

Полученные в исследовании результаты дают основания полагать, что реальная и симулированная невесомость приводят к изменениям процессов фолликулогенеза, инициируя комплексный ответ, включающий изменения в гормональном фоне, ремоделирование цитоскелета, функциональные изменения. Полученные данные могут быть использованы для оценки рисков, связанных с космическими полетами у женщин, а также для разработки индивидуальных рекомендаций для поддержки здоровья женщины в условиях измененной гравитации. Более того, выявлены предпосылки к использованию кратковременной «сухой» иммерсии как возможного терапевтического инструмента в клинической практике — для стимуляции фолликулогенеза у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников и синдромом поликистозных яичников. Эффективность такого воздействия может зависеть от фазы менструального цикла, в которой проводится иммерсия.

Выводы

1. Космический полёт в течение 157 суток не приводит к клинически значимым изменениям в органах малого таза и к изменениям в длительности менструального цикла. В условиях космического полета сохранялась овуляция.
2. Условия реальной и моделируемой невесомости приводят к увеличению диаметра антральных фолликулов, ассоциированного с ростом ингибина В у человека.
3. Антиортостатическое вывешивание приводит к увеличению числа клеток гранулезы и интенсификации окислительного фосфорилирования в ткани яичников у мышей.
4. Пребывание в невесомости сопровождается снижением уровня лютеинизирующего гормона и прогестерона в крови у женщин.
5. Антиортостатическое вывешивание приводит к уменьшению массы гипофиза при неизменном содержании ЛГ в нем и к снижению содержания некоторых цитоскелетных белков, участвующих в везикулярном транспорте и экзоцитозе.

Публикации по теме диссертации

Статьи

1. Gorbacheva E.Y., Toniyan K.A., Biriukova Ya.A., Lukicheva N.A., Orlov O.I., Boyarintsev V.V., Ogneva I.V. The State of the Organs of the Female Reproductive System after a 5-Day “Dry” Immersion // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, No. 4. – P. 4160. – DOI: 10.3390/ijms24044160. **K1**
2. Gorbacheva E.Y., Sventitskaya M.A., Biryukov N.S., Ogneva I.V. The Oxidative Phosphorylation and Cytoskeleton Proteins of Mouse Ovaries after 96 Hours of Hindlimb Suspension // *Life*. – 2023. – Vol. 13. – P. 2332. – DOI: 10.3390/life13122332. **K1**
3. Горбачева Е.Ю., Свентицкая М.А., Бiryukov Н.С., Огнева И.В. Влияние краткосрочного антиортостатического вывешивания на овариально-гипофизарную ось у мышей // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. – 2024. – Т. 58, № 3. – С. 55–61. – DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-3-55-61. **K2**
4. Kikina A.Y., Matrosova M.S., Gorbacheva E.Y., Gogichaeva K.K., Toniyan K.A., Boyarintsev V.V., Kotov O.V., Ogneva I.V. Weightlessness leads to an increase granulosa cells in the growing follicle // *NPJ Microgravity*. – 2024. – Vol. 10, No. 1. – DOI: 10.1038/s41526-024-00413-4. **K1**

5. Gorbacheva E.Y., Biryukov N.S., Ogneva I.V. The ovarian-pituitary axis of mice after antiorthostatic suspension during the full estrous cycle // *Frontiers in Physiology*. – 2024. – Proceedings of the 2024 ISGP meeting. – P. 63–71. – DOI: 10.3389/978-2-8325-5127-1. **K1**
6. Горбачева Е.Ю., Тониян К.А., Бояринцев В.В., Огнева И.В. «Сухая» иммерсия как способ немедикаментозной стимуляции яичников // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2025. Т. № 2. С. 146–148. – DOI: 10.48612/cgma/na8p-76g9-bemf. **K2**

Тезисы

1. Горбачева Е.Ю., Тониян К.А., Бирюкова Ю.А., Лукичёва Н.А., Бояринцев В.В., Огнева И.В. Состояние эндометрия после 5-суточной «сухой» иммерсии // XLVII Академические чтения по космонавтике, посвящённые памяти академика С. П. Королёва и других выдающихся отечественных учёных – пионеров освоения космического пространства «Королёвские чтения». – Москва, Россия, 2023. – 24–27 января. – С. 53–54.
2. Горбачева Е.Ю., Свентицкая М.А., Бирюков Н.С., Огнева И.В. Клеточное дыхание яичников мыши после 4-суточного антиортостатического вывешивания // VII Съезд биофизиков России. – Краснодар, Россия, 2023. – 17–23 апреля. – С. 52–53.
3. Gorbacheva E.Y., Toniyan K.A., Biriukova Y.A., Lukicheva N.A., Orlov O.I., Boyarintsev V.V., Ogneva I.V. Hormonal status of women and structural characteristics of the ovaries and uterus after a 5-day “dry” immersion // 42nd Annual International Gravitational Meeting. – Antwerp, Belgium, 2023. – July 2–7.
4. Gorbacheva E.Y., Toniyan K.A., Biriukova Y.A., Lukicheva N.A., Orlov O.I., Boyarintsev V.V., Ogneva I.V. A 5-day “dry” immersion: influence on the reproductive system of women // 74th International Astronautical Congress. – Baku, Azerbaijan, 2023. – October 2–6.
5. Горбачева Е.Ю., Тониян К.А., Бирюкова Ю.А., Лукичёва Н.А., Орлов О.И., Бояринцев В.В., Огнева И.В. Женская репродуктивная система после 5-суточной «сухой» иммерсии: гормональный статус и данные ультразвукового исследования // XVIII Конференция по космической биологии и авиакосмической медицине «Земля – Орбита – Дальний космос». – Москва, Россия, 2023. – 7–9 ноября. – С. 110–113.
6. Горбачева Е.Ю., Свентицкая М.А., Бирюков Н.С., Огнева И.В. Изменения в тканях яичников и гипофиза мышей после 96 часов антиортостатического вывешивания // XLVIII Академические чтения по космонавтике. – Москва, Россия, 2024. – 23–26 января. – С. 189–192.
7. Бирюков Н.С., Горбачева Е.Ю., Огнева И.В. Содержание мРНК генов, кодирующих метаболические и цитоскелетные белки в яичниках мыши после 96-часового моделирования эффектов невесомости // VIII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвящённый 300-летию российской науки и высшей школы. – Саратов, Россия, 2024. – 14–19 июня. – С. 377.

8. Gorbacheva E.Y., Biryukov N.S., Ogneva I.V. The Ovarian-Pituitary Axis Of Mice After Antiorthostatic Suspension During The Full Estrous Cycle // 43rd Annual International Gravitational Meeting. – Dubai, UAE, 2024. – May 26–31.
9. Кикина А.Ю., Матросова А.Ю., Горбачева Е.Ю., Гогичаева К.К., Тониян К.А., Бирюков Н.С., Серебрякова Р.В., Котов О.В., Бояринцев В.В., Огнева И.В. Влияние космического полета на динамику созревания антральных фолликулов // XLIX Академические чтения по космонавтике, посвященные памяти академика С.П. Королева и других выдающихся отечественных ученых – пионеров освоения космического пространства «Королёвские чтения». – Москва, Россия, 2025. – 28–31 января. Сборник тезисов. – С. 321–322.
10. Огнева И.В., Кикина А.Ю., Горбачева Е.Ю., Матросова М.С., Тониян К.А., Гогичаева К.К., Бирюков Н.С., Серебрякова Р.В., Бояринцев В.В., Котов О.В. Влияние космического полета на женскую репродуктивную систему // VIII Съезд физиологов СНГ. – Сочи, Россия, 2025. – 23–28 апреля. – С. 62.
11. Ogneva I.V., Kikina A.Y., Matrosova M.S., Gorbacheva E.Y., Gogichaeva K.K., Toniyan K.A., Boyarintsev V.V, Kotov O.V. Female reproductive system under space flight conditions and during readaptation period // 44th Annual International Gravitational Meeting. – Sapporo, Japan, 2025. – May 18–23. – P. 125–126.
12. Огнева И.В., Кикина А.Ю., Горбачева Е.Ю., Матросова М.С., Тониян К.А., Гогичаева К.К., Бирюков Н.С., Серебрякова Р.В., Бояринцев В.В., Котов О.В. Состояние женской репродуктивной системы после космического полета // XXXVII Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – Москва, Россия, 2025. – 3–6 июня. – С. 31–32.
13. Горбачева Е.Ю., Тониян К.А., Бояринцев В.В., Котов О.В., Огнева И.В. Экспозиция в иммерсионной ванне стимулирует увеличение числа клеток гранулы в растущем ооците // XVIII Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» и Пленум Правления РОАГ. – Санкт-Петербург, Россия, 2025. – 2–4 июля. Сборник тезисов. – С. 122–124.
14. Горбачева Е.Ю., Тониян К.А., Бояринцев В.В., Котов О.В., Огнева И.В. Немедикаментозная стимуляции яичников в результате пребывания в условиях «сухой» иммерсии // XXXV Ежегодная международная конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». – Федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия, 2025. – 3–6 сентября. Сборник тезисов. – С. 38–39.

Патент

1. Огнева И.В., Кикина А.Ю., Горбачева Е.Ю., Тониян К.А., Бирюкова Ю.А., Серебрякова Р.В., Орлов О.И., Котов О.В., Бояринцев В.В. Евразийский патент на изобретение № 047544 от 05.08.2024 «Способ немедикаментозной овариальной стимуляции» // Бюллетень Евразийского патентного ведомства «Изобретения (евразийские заявки и патенты)» № 8 / 2024 год.