

«СУХАЯ» ИММЕРСИЯ КАК СПОСОБ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ**Е.Ю. Горбачева^{1,2*}, К.А. Тониян^{1,2,3}, В.В. Бояринцев³, И.В. Огнева^{2,4}**¹ ФГБУ «Клиническая больница № 1» (Волынская) Управления делами Президента РФ, Москва² ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН, Москва³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва**“DRY” IMMERSION AS A METHOD OF NON-PHARMACOLOGICAL OVARIAN STIMULATION****E.Yu. Gorbacheva^{1,2*}, K.A. Toniyan^{1,2,3}, V.V. Boyarintsev³, I.V. Ogneva^{2,4}**¹ Clinical Hospital No 1 (Volynskaya) of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia² Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia***E-mail:** elenagorbacheva22@gmail.com**Аннотация**

Гормональная терапия широко используется во вспомогательных репродуктивных технологиях и при лечении гинекологических заболеваний, приводящих к снижению фертильности, но при этом имеет ряд противопоказаний и побочных эффектов, поэтому немедикаментозная овариальная стимуляция – перспективное направление исследований. Полученные ранее результаты о влиянии условий невесомости, как реальной, так и симулированной, на женскую репродуктивную систему дают основания полагать, что невесомость стимулирует рост числа клеток гранулезы, которые обеспечивают растущий ооцит питательными веществами и являются одним из маркеров качества ооцита. Экспозиция в «сухой» иммерсии, которая симулирует условия невесомости на Земле, может стать перспективным способом овариальной стимуляции. На клинических примерах наглядно продемонстрировано, что если женщина находится в условиях «сухой» иммерсии в среднюю фолликулярную фазу, то в следующем менструальном цикле возрастает число антральных фолликулов, если же в позднюю фолликулярную – овуляторную – лютеиновую фазу, то в следующем цикле возрастает диаметр доминантного фолликула. Обнаруженный эффект может привести к развитию нового персонализированного метода терапии – «сухой» иммерсии в качестве альтернативы гормональной терапии для повышения фертильности при синдроме поликистозных яичников и преждевременной недостаточности яичников.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, невесомость, «сухая» иммерсия, стимуляция яичников, преждевременная недостаточность яичников, синдром поликистозных яичников.

Abstract

Hormonal therapy is widely used in assisted reproductive technologies and in the treatment of gynecological diseases what leads to the decreased fertility. Such management modalities have a number of contraindications and side effects. So, non-medicamentous ovarian stimulation is a promising research area. Previously obtained results on the effect of both real and simulated zero gravity at the female reproductive system allow to suggest that zero gravity stimulates the growth of granulosa cells which supply the growing oocyte with nutrients and are one of the markers of oocyte quality. Exposure to “dry” immersion, which simulates zero gravity on Earth, may become a promising modality of ovarian stimulation. Clinical examples clearly demonstrate that if a woman is in the “dry” immersion in the middle follicular phase, then at the next menstrual cycle the number of antral follicles increases, and if at the late follicular phase- ovulatory – luteal phase, then at the next cycle the diameter of the dominant follicle increases. The discovered effect can lead to the development of a new personalized therapy technique – “dry” immersion – as an alternative to hormonal therapy, so as to increase fertility in women with polycystic ovary syndrome and premature ovarian failure.

Keywords: infertility, assisted reproductive technologies, zero gravity, “dry” immersion, ovarian stimulation, premature ovarian failure, polycystic ovary syndrome.

Ссылка для цитирования: Горбачева Е.Ю., Тониян К.А., Бояринцев В.В., Огнева И.В. «Сухая» иммерсия как способ немедикаментозной стимуляции яичников. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2025; 2: 146–148.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения на 2024 г., бесплодие встречается примерно у 17.5% пар репродуктивного возраста, что делает его значимой социальной и медицинской проблемой [1].

Для лечения бесплодия используют как медикаментозные методы, так и вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в частности внутриматочную инсеминацию, экстракорпоральное оплодотворение и инъекцию сперматозоида в цитоплазму ооцита [2]. В последних двух подходах чаще всего практикуют работу с несколь-

кими ооцитами, которые получают после индукции суперовуляции, называемой контролируемой стимуляцией суперовуляции (КСС). На сегодняшний день наиболее эффективным способом КСС является гормональная стимуляция яичников, однако этот способ сопряжен со значительным количеством рисков и противопоказаний. Наиболее частым осложнением КСС является развитие синдрома гиперстимуляции яичников, который может привести к возникновению жизнеугрожающего состояния. К другим осложнениям, связанным с индукцией суперовуляции, относятся побочные эффекты от применения гормональных препаратов, наиболее опасными из которых

Таблица 1

Параметры ФФ пациентки Р. до и после пятисуточной «сухой» иммерсии (начало – 10-й день цикла)

Параметр	До	После
АМГ, нг/мл (норма – 0.17–7.37)	2.59	3.61
Ингибин В, нг/мл (норма – 23–139)	110.5	142.9
ФСГ, мМЕ/мл (норма – 3.50–12.50)	7.13	7.69
КАФ (четвертый день цикла)	6	17
Диаметр доминантного фолликула (девятый день цикла), мм	16	18

Клинический пример 1

Пациентка Р., 27 лет, длительность менструального цикла 32 дня, находилась в условиях «сухой» иммерсии в течение пяти суток – с 10-го по 15-й день цикла. До пребывания в условиях «сухой» иммерсии пациентка имела явную тенденцию к низкому овариальному резерву по данным УЗИ (в каждом яичнике было по три антральных фолликула, то есть суммарно шесть фолликулов), диаметр доминантного фолликула – 16 мм. Сравнительная характеристика состояния овариального резерва и состоятельности фолликулярной фазы (ФФ) представлены в табл. 1. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у испытуемой после пребывания в условиях «сухой» иммерсии существенно возросло количество антральных фолликулов (КАФ) в раннюю ФФ, незначительно – диаметр доминантного фолликула (на 12%) в позднюю ФФ на фоне увеличения уровня ингибина В (на 29%).

Клинический пример 2

Пациентка В., 30 лет, длительность менструального цикла 26 дней, находилась в условиях «сухой» иммерсии в течение пяти суток – с 12-го по 17-й день цикла. У пациентки до начала воздействия имела место существенная тенденция к синдрому поликистозных яичников (СПКЯ) (КАФ – 22, максимальный диаметр антрального фолликула на 9-й день цикла был меньше 10 мм). Сравнительная характеристика состояния овариального резерва и состоятельности ФФ представлены в табл. 2. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у испытуемой после пребывания в условиях «сухой» иммерсии количество антральных фолликулов в раннюю ФФ и концентрация ингибина В значительно не изменились (даже несколько снизились), при этом диаметр доминантного фолликула на девятый день следующего цикла увеличился на 100% (в два раза).

Обсуждение

На сегодняшний день поиск новых способов стимуляции роста фолликулов, увеличения качества растущих ооцитов с целью повышения эффективности использования ВРТ остается актуальной задачей гинекологической практики.

Рост фолликула определяется взаимодействием ооцита и окружающих его клеток [8]. Ооцит продуцирует факторы GDF9 и BMP15, стимулирующие рост клеток гранулезы [9]. В свою очередь, именно на клетках гранулезы на стадии малого антрального фолликула (раз-

Таблица 2

Параметры ФФ пациентки В. до и после пятисуточной «сухой» иммерсии (начало – 12-й день цикла)

Параметр	До	После
АМГ, нг/мл (норма – 0.17 – 7.37)	16.25	14.73
Ингибин В, нг/мл (норма – 23 – 139)	161.1	159.2
ФСГ, мМЕ/мл (норма – 3.50 – 12.50)	5.63	5.26
КАФ (четвертый день цикла)	22	18
Диаметр доминантного фолликула (девятый день цикла), мм	7.5	15

являются тромбозы, аллергические реакции, отеки [3]. В случае угрозы развития подобных осложнений и бесплодия, связанного в первую очередь с патологией маточных труб, используют забор ооцита в естественном цикле. Однако следует отметить, что при наличии признаков поликистоза яичников или сниженного овариального резерва применения гормональных препаратов для медикаментозного лечения не удастся избежать. Кроме того, в случае забора единственного ооцита востребованы любые способы повышения его качества для увеличения вероятности выживания и последующего развития эмбриона. В связи с этим дальнейшее изучение влияния физических факторов на овуляцию и поиск способов немедикаментозной овариальной стимуляции представляются весьма актуальными.

Полученные нами ранее результаты детального изучения гормональных и структурных изменений в организме женщины репродуктивного возраста (38 лет) после 157-суточного космического полета показали, что невесомость приводит к возрастанию диаметра поздних антральных фолликулов, причем, по-видимому, вследствие увеличения числа клеток гранулезы, о чем свидетельствует возрастание концентрации ингибина В [4]. Проведенные в условиях Земли эксперименты на мышах с моделированием эффекта невесомости подтвердили предположение об увеличении числа слоев клеток гранулезы, которые обеспечивают растущий ооцит питательными веществами [5]. Полученные данные дают основания предполагать, что использование наземных моделей невесомости, одной из которых является «сухая» иммерсионная ванна, может стать перспективным способом овариальной стимуляции. Действительно, у женщин-испытуемых, которые в течение пяти суток пребывали в условиях «сухой» иммерсии, увеличиваются диаметр антральных фолликулов и концентрация ингибина В, хотя и на фоне снижения концентрации прогестерона [6]. Эти данные были получены нами в ходе эксперимента на 12 здоровых женщинах, которых размещали в «сухой» иммерсионной ванне на 10–12-й дни менструального цикла [6]. Размещение в условиях «сухой» иммерсии в течение пяти дней проводили точно так же, как описано для трехдневной иммерсии [7].

Все участницы эксперимента были обследованы в гинекологическом отделении Клинической больницы № 1 (Волынской) Управления делами Президента РФ. На четвертый день того менструального цикла, когда испытуемых размещали в иммерсионной ванне, и также на четвертый день следующего менструального цикла определяли концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), прогестерона, антимюллерова гормона (АМГ) и ингибина В в венозной крови и проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) для определения количества и диаметров фолликулов, объема яичников, размеров матки и толщины эндометрия, оценивали результаты УЗИ также на девятый день цикла. Данные УЗИ показали, что объем яичников в цикле до и после иммерсии не менялся, однако на девятый день следующего за воздействием менструального цикла объем яичника достоверно уменьшался, но диаметр доминантного фолликула в среднем по группе испытуемых возрастал, размеры матки и толщина эндометрия не изменялись. При этом концентрация АМГ и ФСГ до и после иммерсии не отличались, но уровень ингибина В достоверно увеличивался на фоне снижения прогестерона и лютеинизирующего гормона [6]. Недостатком данного исследования, ввиду сложной реализации экспериментов с участием человека как испытуемого, было то, что женщин помещали в иммерсионную ванну в разный день менструального цикла. Однако проспективный анализ результатов в зависимости от дня менструального цикла на момент начала экспозиции в условиях «сухой» иммерсии дал возможность выявить особенности влияния этого воздействия на созревание фолликулов.

Представлены два наиболее выраженных примера, в одном из которых начало иммерсии приходилось на 10-й день 32-суточного цикла, а в другом – на 12-й день 26-суточного цикла.

мером 0.2–0.4 мм) появляются рецепторы к ФСГ, и рост фолликулов становится гормонально-зависимым, приводя к появлению пула антральных фолликулов (размер 2–5 мм), из которого впоследствии также под действием ФСГ и ЛГ будет созревать и овулировать доминантный фолликул [10].

Полученные экспериментальные результаты о влиянии невесомости на динамику роста и созревания фолликулов свидетельствуют о том, что пребывание в среде с измененной силой тяжести приводит к стимуляции роста клеток гранулезы: у человека увеличивается диаметр растущих фолликулов и концентрация ингибина В [4, 6], а в исследовании на мышах показано, что это происходит вследствие увеличения числа клеток гранулезы [5].

Однако проведенный в данной работе проспективный персонализированный анализ состояния репродуктивной системы клинически здоровых женщин-испытуемых, находившихся в условиях пятисуточной «сухой» иммерсии, показал, что влияние симулированной невесомости при действии в разные фазы менструального цикла приводит к разным эффектам.

В случае если воздействие невесомости имеет место в средне-фолликулярную фазу, то стимуляция деления клеток гранулезы в пуле малых антральных фолликулов приводит в следующем менструальном цикле к увеличению пула антральных фолликулов, достигших за этот период (около 26 дней – примерно половина срока гормонально-зависимого роста фолликула) размера, позволяющего их визуализировать с помощью УЗИ – 2–5 мм (см. табл. 1: КАФ с 6 до 17).

Количество антральных фолликулов отражает репродуктивный потенциал женщины. При преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) количество антральных фолликулов резко снижено, поэтому хотя наступление беременности при ПНЯ возможно, но сопряжено с определенными трудностями. Постановка подобного диагноза является показанием к использованию ВРТ. Соответственно, на ранних стадиях развития ПНЯ, когда число способных к росту фолликулов существенно снижено, но ненулевое, использование «сухой» иммерсии как первой линии терапии в ряде случаев может приводить к росту числа антральных фолликулов и увеличению репродуктивного потенциала женщины.

В случае если воздействие невесомости имело место в поздне-фолликулярную – овуляторную – лютеиновую фазу, то увеличение числа клеток гранулезы в геометрической прогрессии в этом случае и, соответственно, числа рецепторов к ФСГ приводит к более эффективному выбору фолликула (имеющего максимальное число рецепторов к ФСГ), который в дальнейшем будет овулировать (см. табл. 2: диаметр доминантного фолликула увеличился с 7.5 до 15 мм к девятому дню цикла).

Такой подход может быть востребован при СПКЯ, характеризующимся нарушением процесса фолликулогенеза: задержкой формирования фолликулов на антральной стадии и отсутствием выбора доминантного фолликула [11, 12]. Лечение СПКЯ, обычно с использованием гормональной терапии, направлено на стимуляцию созревания доминантного фолликула, но в ряде случаев, например при увеличенном риске тромбообразования, может быть противопоказано. Использование экспозиции в условиях симулированной невесомости путем размещения в иммерсионной ванне на несколько дней может позволить избежать подобных осложнений.

Заключение

На сегодняшний день КСС в протоколах ВРТ остается безальтернативным методом получения большого числа ооцитов, однако она невозможна при наличии некоторых рисков у ряда пациенток. В этом случае применяют альтернативные подходы, в частности забор ооцита в естественном цикле и минимальную стимуляцию.

Обнаруженный эффект действия невесомости как стимулятора роста числа клеток гранулезы может привести к развитию

нового метода терапии при некоторых синдромах со снижением фертильности женщины, в частности при преждевременной недостаточности яичников и СПКЯ. Персонализированный подход, в зависимости от показаний, может стать альтернативным методом для немедикаментозной стимуляции яичников (Евразийский патент на изобретение № 047544 от 05.08.2024 «Способ немедикаментозной овариальной стимуляции»).

Литература

1. Saftić Martinović L. et al. Decoding the epigenetics of infertility: mechanisms, environmental influences, and therapeutic strategies // *Epigenomes*. – 2024 – V. 8. – No 3. – P. 34. DOI: 10.3390/epigenomes8030034.
2. Carson S.A. et al. Diagnosis and management of infertility: a review // *JAMA*. – 2021. – V. 326. – No 1. – P. 65–76. DOI: 10.1001/jama.2021.4788.
3. Синдром гиперстимуляции яичников: клинические рекомендации. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2021. [Ovarian hyperstimulation syndrome: clinical guidelines. – Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation. – 2021. In Russian].
4. Kikina A.Y. et al. Weightlessness leads to an increase granulosa cells in the growing follicle. *NPJ Microgravity*. – 2024. – V. 10. – No 70. – P. 1–6. DOI:10.1038/s41526-024-00413-4.
5. Gorbacheva E.Y. et al. The oxidative phosphorylation and cytoskeleton proteins of mouse ovaries after 96 hours of hindlimb suspension. *Life (Basel)*. – 2023. – V. 13. – No 12. – P. 2332. DOI: 10.3390/life13122332.
6. Gorbacheva E.Y. et al. The state of the organs of the female reproductive system after a 5-day “dry” immersion. *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V. 24. – No 4. – P. 4160. DOI: 10.3390/ijms24044160.
7. Tomilovskaya E. et al. The first female dry immersion (NAIAD-2020): design and specifics of a 3-day study. *Front. Physiol.* – 2021. – V. 12. – A.661959. DOI: 10.3389/fphys.2021.661959.
8. Edson M.A. et al. The mammalian ovary from genesis to revelation // *Endocrine Reviews*. – 2009. – V. 30. – No 6. – P. 624–712. DOI: 10.1210/er.2009-0012.
9. De Castro F.C. et al. Role of growth differentiation factor 9 and bone morphogenetic protein 15 in ovarian function and their importance in mammalian female fertility – a review // *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. – 2016. – V. 9. – No 8. – P. 1065–1074. DOI: 10.5713/ajas.15.0797.
10. Baerwald A.R. et al. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review // *Human Reproduction Update*. – 2012. – V. 18. – No 1. – P. 73–91. DOI: 10.1093/humupd/dmr039.
11. Соснова Е.А. Синдром поликистозных яичников // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3. – № 3. – С. 116–129. [Sosnova E.A. Polycystic ovary syndrome // V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. – 2016. – V. 3. – No 3. – P. 116–129. In Russian]. DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-3-116-129.
12. Соснова Е.А. и др. Морфологическая картина синдрома поликистозных яичников и ошибки в его диагностике // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2022. – Т. 9. – № 3. – С. 143–151. [Sosnova E.A. et al. Morphological pattern and misdiagnosis in polycystic ovarian syndrome // V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. – 2022. – V. 9. – No 3. – P. 143–151. In Russian]. DOI: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-143-151.