

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.64>

**ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТОВ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ МУЖЧИН И
ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗИ С СОСТАВОМ ТЕЛА**

Научная статья

Ничипорук И.А.^{1*}, Чистоходова С.А.²

¹ORCID : 0000-0003-0118-3374;

²ORCID : 0000-0003-2915-8090;

^{1,2}Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (igor.nichiporuk[at]yandex.ru)

Аннотация

Проведены комплексные исследования влияния факторов космического полета (КП) на репродуктивную систему, состав тела и их взаимосвязи у российских мужчин-космонавтов в ранний послеполезный период (эксперимент «МОРЗЭ», n=12), включая определение концентраций в крови гонадотропинов, стероидных гормонов, активина А, ингибина В, антиспермальных иммуноглобулинов (АС-IgА, АС-IgG, АС-IgM) и их суммы (САА), сочетанных с биоимпедансометрией состава тела и антропометрией, а также проведена оценка динамики свободных пулов стероидных гормонов и их взаимосвязей с длительностью внекорабельной деятельности (ВКД) и продолжительностью КП (эксперимент «ИММУНО», n=9). Высокие концентрации в крови эстрадиола до и после КП были вызваны ароматизацией андрогенов в эстрогены, а концентрации кортизола, негативно коррелирующие с компонентами состава тела, свидетельствуют о развитии катаболических изменений. Продолжительность КП положительно коррелировала с уровнями свободных пулов тестостерона, эстрадиола, соотношением эстрадиол/тестостерон и негативно – с индексом массы тела (ИМТ), а длительность ВКД – негативно с ИМТ и свободным кортизолом и положительно – с суммой свободных стероидов и соотношением тестостерон/эстрадиол, свидетельствуя о более высокой андрогенной активности у космонавтов, выполнивших больше выходов в открытый космос. Тенденция к повышению после КП короткоживущих АС-IgM могла быть обусловлена завершением КП и спуском с орбиты, однако прямые корреляции АС-IgG с САА и АС-IgM, а также длительности ВКД с САА и АС-IgM указывают на возможность изменений иммунологической толерантности мужской репродуктивной системы непосредственно в КП, особенно у лиц с более высокой фертильностью, подтверждаемой прямой корреляцией АС-IgG с соотношением ингибин/активин. Показано, что у космонавтов с более «сохранным» и функционально-активным состоянием после КП, вероятно, отмечался более высокий уровень сперматогенеза и фертильности на что указывают прямые корреляции антиспермальных IgG с ингибином В и лютеинизирующим гормоном, учитывая, что средние уровни АС-IgА, АС-IgG, АС-IgM и САА находились в пределах нормы. Полученные результаты свидетельствуют о важности проводимых исследований и необходимости их продолжения.

Ключевые слова: космический полет, репродуктивная система, стероидные гормоны, состав тела, внекорабельная деятельность.

**THE EFFECTS OF LONG TERM SPACEFLIGHT ON THE MALE REPRODUCTIVE SYSTEM AND ITS
RELATIONSHIP TO BODY COMPOSITION**

Research article

Nichiporuk I.A.^{1*}, Chistokhodova S.A.²

¹ORCID : 0000-0003-0118-3374;

²ORCID : 0000-0003-2915-8090;

^{1,2}Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

* Corresponding author (igor.nichiporuk[at]yandex.ru)

Abstract

Comprehensive studies of the influence of space flight (SF) on the reproductive system, body composition and their interrelation in Russian male cosmonauts in the early post-flight period (experiment "MORSE", n=12) were conducted, including determination of blood concentrations of gonadotropins, steroid hormones, activin A, inhibin B, antisperm immunoglobulins (AS-IgA, AS-IgG, AS-IgM) and their sum (CAA), combined with bioimpedance of body composition and anthropometry, as well as an evaluation of free steroid hormone pool dynamics and their relationships with duration of extravehicular activity (EVA) and SF duration (experiment "IMMUNO", n=9). High blood concentrations of estradiol before and after SF were caused by aromatization of androgens to estrogens, while cortisol concentrations negatively correlated with body composition components, indicating the development of catabolic changes. SF duration correlated positively with free pool levels of testosterone, estradiol, estradiol/testosterone ratio and negatively with body mass index (BMI), while EVA duration correlated negatively with BMI and free cortisol and positively with free steroid sum and testosterone/estradiol ratio, indicating higher androgen activity in cosmonauts who performed more spacewalks. The tendency to an increase of short-lived AS-IgM after SF could be due to completion of space orbital flight, but direct correlations of AS-IgG with CAA and AS-IgM as well as of the duration of EVA with CAA and AS-IgM indicate that the immunologic tolerance of the male reproductive system may have changed directly during the SF, especially in persons with higher fertility confirmed by the direct correlation

of AS-IgG with inhibin/activin ratio. It was shown that cosmonauts with a more "preserved" and functionally active state after SF were likely to have higher spermatogenesis and fertility as indicated by direct correlations of antisperm IgG with inhibin B and luteinizing hormone, given that the average levels of AS-IgA, AS-IgG, AS-IgM and CAA were within normal limits. The results demonstrate the importance of the ongoing studies and the need for their continuation.

Keywords: spaceflight, reproductive system, steroid hormones, body composition, extravehicular activity.

Введение

Стероидные гормоны, включая половые стероиды, как в нормальных условиях, так и при экстремальных воздействиях значимо взаимосвязаны и регулируют изменения практически всех физиологических функций и состав тела человека [1], [2], [3], обуславливая соотношение и сбалансированность катаболических и анаболических реакций, а также выраженность ответных реакций на стрессы любого генеза. Изучение гормональной регуляции функциональной активности и состояния репродуктивной системы в условиях космических полетов (КП) является одной из актуальных проблем авиакосмической медицины в связи с рисками развития нарушений фертильности, особенно в свете перспектив межпланетных полетов, сопряженных с повышенными уровнями радиации и значительным ослаблением или отсутствием планетарных магнитных полей. Поскольку, в большинстве своем, членами экипажей являлись мужчины изучение репродуктивной системы, в основном, было направлено на исследования динамики мужских половых гормонов в период КП, а также на оценку особенностей состояния тестикулов и сперматогенеза (у животных). С одной стороны, в условиях реальных КП на биоспутниках в состоянии половых органов крыс-самцов, их репродуктивном поведении и жизнеспособности потомства, полученного от их скрещивания с интактными самками после возвращения на Землю, не было выявлено существенных нарушений [4], а, с другой, – в КП и при их наземном моделировании у животных и на культивированных тканях репродуктивной системы были выявлены изменения уровней секреции тестостерона, морфологии и функционального состояния семенников и сперматозоидов [3], [5], [6], [7]. В условиях 120-суточной антиортостатической гипокинезии (АНОГ) и 105-суточной изоляции у здоровых мужчин-добровольцев отмечались преходящие нарушения сперматогенеза [8], [9]. В части ранних работ у членов экипажей-мужчин в период КП отмечалось снижение концентрации в крови тестостерона [3]. Более поздние исследования динамики половых стероидов в условиях кратковременных и длительных КП американских астронавтов, а также в 30-90-суточной АНОГ показали, что концентрация андрогенов в течение КП и гипокинезии практически не менялась [3], [10]. В наших исследованиях в 370-суточной АНОГ существенных изменений концентрации в крови тестостерона не наблюдалось, выявлен только рост биосинтеза корой надпочечников его предшественников [11]. Взаимосвязи показателей репродуктивной системы с составом тела в период КП и после их завершения практически не изучены, хотя в модельных исследованиях тестостерону уделяется особое внимание как возможному средству профилактики неблагоприятных изменений костно-мышечной системы [12].

Не изучена динамика нестероидных половых гормонов активина А и ингибина В, регулирующих сперматогенез и фертильность [13], а также не проведена оценка риска развития аутоиммунных изменений в репродуктивной системе, инициируемых воздействием комплекса факторов КП, что, в совокупности, обусловило целесообразность настоящих исследований.

Целью работы являлось изучение влияния факторов КП на состояние репродуктивной системы, состав тела и их взаимосвязи у российских мужчин-космонавтов в ранний период послепополетной реадaptации, а также оценка динамики свободных пулов половых и других стероидных гормонов и их взаимосвязей с длительностью внекорабельной деятельности (ВКД) и продолжительностью КП.

Методы исследования

Изучение динамики показателей антропометрии, состава тела и нейрогормональной регуляции метаболизма у российских космонавтов, участвующих в космических экспериментах «ИММУНО» и «МОРЗЭ» (аббревиатура от слов Мониторинг, Обмен, Регуляция, Защита, Экология) проводилось во время их предполетного и послепополетного обследования, а также на начальной и конечной стадиях КП. Программы экспериментов были одобрены Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН, протоколы № 334 от 08.10.2013 и № 423 от 17.06.2016 соответственно, все космонавты подписали Информированные согласия на участие в исследованиях. Массу тела в КП измеряли с помощью бортового измерителя масс [14]. В эксперименте «МОРЗЭ» у 12 космонавтов утром, натощак отбирали пробы венозной крови, регистрировали антропометрические параметры и проводили биоимпедансометрические исследования на приборе «Спрут-2» (НТЦ «МЕДАСС», Россия) с использованием сканирующих сигналов 5 и 200 кГц, 5 пар (потенциальные и регистрирующие) одноразовых электродов, размещенных на лбу (над зрачками), на 1 см проксимальнее лучезапястных суставов и лодыжек, с последующим вычислением объема общей воды тела (ОВТ), внеклеточной (ВКЖ) и клеточной (КЖ) жидкостей, тощей (ТМТ) и жировой (ЖМТ) составляющих массы тела, уровня основного обмена (УОО), активной клеточной массы (АКМ), сухой массы тела (СМТ) и массы межклеточного вещества (МКВ) [15], [16]. В космическом эксперименте «ИММУНО» у 9 космонавтов утром, натощак до, во время КП (с последующей доставкой полетных проб на Землю) и после их окончания были собраны образцы слюны, которые анализировали в лаборатории клинической биохимии и нейроэндокринной регуляции ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Режим труда и отдыха космонавтов во время КП предусматривал 8-часовой ночной сон и 16-часовое бодрствование, включая использование профилактических физических тренировок согласно циклограммам Центра управления полетами. Предполетное обследование космонавтов проводилось за 30-60 дней до КП, послепополетное – на 7-е сутки после приземления.

Концентрации нейрогормональных показателей в слюне и сыворотке крови: лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, активина А, ингибина В, антиспермальных иммуноглобулинов А, G, М (АС-IgA, АС-IgG, АС-IgM) и сумму антиспермальных антител (САА), общего и свободного (в слюне) пулов кортизола,

тестостерона, эстрадиола и альдостерона измеряли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-наборов фирм «Beckman Coulter» (США), «DBC Diagnostics Biochem Canada Inc.», «Monobind Inc.» (Канада) и «IBL International GmbH» (Германия) на оборудовании фирмы «Bio-Rad Inc.» (США). Дополнительно при анализе данных использовали показатели соотношения тестостерон/эстрадиол, эстрадиол/тестостерон (общие и свободные пулы), ингибин/активин и относительные показатели гормонально-активных стероидов (% от их суммы) в качестве информативных параметров, отражающих влияние возраста, сезонности, риски развития воспаления, состояние гуморальной регуляции и интенсивности метаболизма, фертильности и уровня ароматизации андрогенов в эстрогены [1], [13], [17], [18].

Статистическая обработка первичных экспериментальных данных и их производных проводилась с использованием прикладных программ Statistica for Windows v. 7.0 и SPSS v.12.0 (StatSoft, Inc. и SPSS Inc., США) с оценками нормальности распределения, достоверности различий (p) между выборками с помощью параметрического t-критерия Стьюдента или непараметрических критериев тестов Колмогорова-Смирнова, медианного теста и U-критерия Манна-Уитни, выявления взаимосвязей показателей методами параметрического и/или непараметрического линейного корреляционного анализа Пирсона и Спирмена, а также множественного корреляционного анализа [19].

Основные результаты и их обсуждение

Показатели антропометрии, состава тела, репродуктивной системы и концентрации кортизола в крови космонавтов, полученные при проведении эксперимента «МОРЗЭ», представлены в Таблице 1. Все определяемые показатели за исключением повышенных значений концентрации эстрадиола в крови находились в пределах физиологической нормы. Различий между предполетными и послеполетными данными не выявлено кроме достоверного снижения относительных значений АКМ, тенденции к повышению содержания в крови АС-IgM и, в значительной мере, обусловленной ими, САА, показатели которой после КП были близки к верхней границе нормы. Высокие концентрации эстрадиола в крови, вероятно, были вызваны увеличением ароматизации андрогенов в эстрогены адипоцитами жировой ткани, что отмечалось нами ранее у здоровых мужчин в условиях кратковременной изоляции без использования средств профилактики [20], и косвенно подтверждаемой в настоящих исследованиях повышенными значениями ИМТ, а также достоверной прямой корреляцией эстрадиола с массой тела, ЖМТ и обратной – с удельными энерготратами покоя и концентрацией тестостерона (по Пирсону, $r = 0,723$; $p = 0,008$; $r = 0,535$; $p = 0,049$; $r = -0,769$; $p = 0,003$; $r = -0,678$; $p = 0,008$, соответственно).

Таблица 1 - Показатели антропометрии, состава тела и репродуктивной системы у мужчин-космонавтов до и после космических полетов при проведении эксперимента МОРЗЭ

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.64.1>

Показатель, единицы измерения	Период полета	
	До (фон)	После
Длительность (период исследования), сутки	0 (-65±8)	192±13 (+7)
Возраст, годы	46,5±1,4	46,8±1,5
Рост, см	177±1	177±1
Масса тела, кг	83,2±2,0	81,7±2,5
Индекс массы тела, кг/м ²	26,6±0,6	26,1±0,7
Общая вода тела, л	50,9±1,4	50,6±1,5
Внеклеточная жидкость, л	21,6±0,6	21,5±0,6
Клеточная жидкость, л	29,4±0,8	29,1±0,9
Тощая масса тела, кг	69,7±1,9	69,1±2,1
Жировая масса тела, кг	13,6±1,2	12,6±1,5
Активная клеточная масса (АКМ), кг	43,6±0,7	42,6±0,7
АКМ, %	100±0	98±1*
Межклеточное вещество, кг	26,1±1,5	26,5±1,8
Сухая масса тела, кг	18,7±0,5	18,5±0,6
Фазовый угол, град.	8,3±0,3	7,7±0,3
Уровень основного обмена, МДж/сутки	8,38±0,25	8,28±0,27
Антиспермальные IgA, ед.	20,0±3,1	23,9±2,1
Антиспермальные IgG, ед.	0,7±0,3	0,4±0,1
Антиспермальные IgM, ед.	14,0±6,1	28,1±9,4
Сумма антиспермальных антител, ед.	34,7±6,9	52,5±8,5
Лютеинизирующий гормон, МЕ/л	4,3±0,4	4,7±0,3
Фолликулостимулирующий гормон, МЕ/л	3,2±0,4	3,1±0,2
Общий кортизол, нмоль/л	570±64	556±45
Общий тестостерон, нмоль/л	16,4±1,1	16,0±1,3
Общий эстрадиол, пмоль/л	208±28**	207±18**
Тестостерон/эстрадиол (общие пулы)	88,5±12,2	102,0±13,8
Эстрадиол/тестостерон (общие пулы)	0,014±0,002	0,016±0,002
Активин А, нг/л	163,4±10,6	187,3±12,6
Ингибин В, нг/л	195,5±33,9	176,8±25,6
Ингибин/активин	1,18±0,19	1,00±0,18

Примечание: $M \pm t$; $n=12$; * - достоверные различия с фоном ($p < 0,05$); ** - значения выше физиологической нормы

Проведение линейного корреляционного анализа взаимосвязи кортизола – стероидного гормона, оказывающего влияние на иммунитет, выраженность стресс-реакции и состояние метаболизма [1], [2], [3], а также диагностически важных параметров репродуктивной системы с другими определяемыми показателями позволило найти многочисленные достоверные кросс-корреляции от умеренной до высокой степени выраженности (Таблица 2), причем значимых корреляций показателей репродуктивной системы с возрастом космонавтов-участников обнаружено не было.

Таблица 2 - Коэффициенты линейной корреляции изучаемых показателей до и после космических полетов при проведении эксперимента МОРЗЭ

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.64.2>

Показатели	Кортизол	САА	АС-IgM	И/А	Э/Г
Предшествующий опыт полетов	-	0,436	-	-	-
Внекорабельная деятельность в полете	-	0,474	0,487	-	-
Масса тела	-0,617	-	-	-	0,533
Масса тела (% к фону)	-	-0,646	-0,646	-	-
Индекс массы тела	-	-	-	-	0,640
Общая вода тела	-0,599	-	-	-	-
Общая вода тела (% к фону)	-	0,623	0,609	-	-
Внеклеточная жидкость (ВКЖ, % к фону)	-	0,606	0,588	-	-
Клеточная жидкость (КЖ)	-0,577	-	-	-	-
Клеточная жидкость (% к фону)	-	0,633	0,626	-	-
ВКЖ/КЖ	-	-	-	-	-0,475
Тощая масса тела (ТМТ)	-0,600	-	-	-	-
Тощая масса тела (% к фону)	-	0,627	0,612	-	-
Жировая масса тела	-	-	-	-	0,470
Жировая масса тела (% к фону)	-	-0,688	-0,633	-	-
Межклеточное вещество (МКВ)	-0,794	-	-	-	-
МКВ (% к фону)	-	0,654	0,634	-	-
Сухая масса тела	-0,605	-	-	-	-
Сухая масса тела (% к фону)	-	0,634	0,622	-	-
АКМ/ТМТ (%)	0,817	-	-	0,583	-
МКВ/АКМ	-0,824	-	-	-0,593	-
МКВ/АКМ (% к фону)	-	0,636	0,605	-	-
Фазовый угол	-	-	-	0,620	-
Фолликулостимулирующий гормон	-	-	-	-	0,689

Общий эстрадиол	-	-	-	-0,663	0,915
Общий тестостерон	-	-	-	-	-0,773
Тестостерон/эстрадиол (общие пулы)	-	-	-	-	-0,972
Ингибин В	-	-	-	0,951	-
Антиспермальные IgG	-	-	0,620*	0,795	-
Антиспермальные IgM (АС-IgM)	-	0,959	1,0	-	-
Сумма антиспермальных антител (САА)	-	1,0	0,959	-	-

Примечание: по Пирсону, r ; $n=24$; представлены только значимые корреляции ($p<0,05$); И/А – соотношение ингибин В/активин А; Э/Т – соотношение эстрадиол/тестостерон (общие пулы); АКМ – активная клеточная масса; * – непараметрический коэффициент корреляции по Спирмену

Выявленные обратные корреляции кортизола с массой тела, ОВТ, КЖ, ТМТ, МКВ, СМТ и соотношением МКВ/АКМ свидетельствуют о преобладании у лиц с более высокими концентрациями кортизола в крови метаболических реакций, инициирующих катаболические изменения состава тела – уменьшение его важных составляющих, которые могли быть обусловлены воздействием условий КП, этапа спуска с орбиты, психоэмоциональным стрессом или комплексом всех воздействующих факторов. При этом прямая взаимосвязь кортизола с долей АКМ в ТМТ может указывать, что обнаруженные взаимосвязи гормона с другими компонентами состава тела (см. выше), вероятно, характерны для космонавтов с более высоким уровнем развития мышечной массы тела – более «атлетичных». При этом наличие прямых взаимосвязей соотношения эстрадиол/тестостерон с показателями массы тела, ИМТ и ЖМТ (Табл. 2) подтверждает вероятность повышенной ароматизации андрогенов в эстрогены.

В свою очередь, прямые умеренные кросс-корреляции САА с предшествующим опытом и продолжительностью ВКД в КП могли быть обусловлены комплексом воздействующих факторов, включая негативное влияние микрогравитации, космической радиации, интенсивность физической нагрузки и дыхание измененным составом воздуха в скафандре, а также высокий уровень психоэмоционального напряжения, способствующих развитию оксидативного стресса, взаимосвязь которого со снижением сперматогенеза и аутоиммунными нарушениями фертильности отмечена в ряде исследований [21], [22], [23].

Результаты корреляционного анализа также выявили, что у космонавтов с меньшей массой тела и менее выраженным негативным влиянием факторов КП на костно-мышечную систему (меньшие значения ЖМТ и более высокие – ОВТ, ВКЖ, КЖ, ТМТ, МКВ, СМТ и соотношение МКВ/АКМ) [24], отмечены более высокие концентрации АС-IgM и САА (Табл. 2). В дополнение к этому были выявлены достоверные корреляции АС-IgM и САА с показателями среднесуточного прироста (г/сутки) ЖМТ ($r=-0,709$, $p=0,010$; $r=-0,720$, $p=0,008$, соответственно) и СМТ ($r=0,590$, $p=0,044$; $r=0,609$, $p=0,036$, соответственно) на день обследования (7 сутки после посадки), указывающие, что более высокие концентрации антиспермальных антител в крови в ранний послеполетный период отмечались у космонавтов, которые в период КП сохраняли или увеличивали сухую массу тела и снижали количество эндогенного жира. При этом положительные корреляции соотношения ингибин/активин с долей АКМ в ТМТ, значениями фазового угла и негативные – с соотношением МКВ/АКМ и концентрацией эстрадиола в крови свидетельствуют о более высокой фертильности у обследуемых космонавтов с более развитой мускулатурой и меньшим количеством ЖМТ. С одной стороны, полученные результаты противоречат данным литературы о прямой взаимосвязи антиспермальных антител с абдоминальным ожирением [25], а с другой – они свидетельствуют, что у обследуемых здоровых мужчин, находящихся в более «сохранном» и функционально-активном состоянии после завершения КП (= космонавтов, использующих активную стратегию «гравитационно-ориентированной, ортоградно-детерминированной адаптации» [24], [26]), вероятно, отмечался более высокий уровень сперматогенеза и фертильности на что указывают выявленные прямые корреляции концентраций антиспермальных IgG с ингибином В и лютеинизирующим гормоном ($r=0,791$, $p=0,034$; $r=0,756$, $p=0,049$, соответственно), учитывая, что среднегрупповые концентрации определяемых классов иммуноглобулинов и САА в этот период обследования находились в пределах физиологической нормы.

Отмеченные изменения концентраций в крови антиспермальных иммуноглобулинов и САА могли происходить в результате не столько нарушений анатомической целостности гематотестикулярного (для сперматоцитов) или гематозэпидидимального (для зрелых сперматозоидов) барьеров, сколько ослаблением их привилегированной иммунологической толерантности вследствие развития во время и после КП комплекса реакций, включающих изменения соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов, локальных паракринных и юкстакринных эффектов про- и

противовоспалительных цитокинов, активности клеток Сертоли и (в меньшей степени) клеток Лейдига, сопровождаемой сниженной концентрацией андрогенов, что согласуется с измененной парадигмой иммунологической толерантности мужской репродуктивной системы [22], [27], [29], [30].

В целом, необходимо отметить, что тенденция к послеполетному повышению содержания в крови АС-IgM могла быть следствием комплексного влияния факторов заключительного этапа КП и/или спуска с орбиты вследствие известных сроков появления в крови и периода полужизни IgM (5 суток) [31]. Однако достоверная прямая корреляция АС-IgG (период полужизни 21-24 дня) с САА и АС-IgM, а также корреляции САА и АС-IgM с длительностью ВКД указывают на возможность изменений иммунологической толерантности мужской репродуктивной системы непосредственно в период КП, особенно у лиц с более высокой фертильностью о чем свидетельствует прямая корреляция концентрации в крови АС-IgG с соотношением ингибин/активин (Табл. 2).

Результаты исследований при проведении космического эксперимента «ИММУНО» представлены в Таблицах 3 и 4. Анализ экспериментальных данных показал, что увеличение продолжительности КП приводило к достоверному снижению % массы тела и % ИМТ относительно исходных значений, которые сопровождалось достоверным увеличением концентрации в крови свободного пула эстрадиола (% от фона, Табл. 3), что могло быть обусловлено снижением в КП биосинтеза белков [3], в частности глобулина, связывающего половые гормоны и альбумина. Результаты множественного корреляционного анализа, в котором зависимыми переменными являлись продолжительность КП и суммарная длительность ВКД выявили, что продолжительность КП положительно коррелировала с концентрацией свободных пулов тестостерона, эстрадиола, соотношением эстрадиол/тестостерон и негативно – с ИМТ, что дает основание утверждать о незначительном превалировании влияния на организм космонавтов эстрогенов, а негативные корреляции ИМТ и свободного кортизола с длительностью ВКД в КП при прямой ее взаимосвязи с суммарной концентрацией свободных стероидов и соотношением тестостерон/эстрадиол (Табл. 4) свидетельствует о более высоком уровне андрогенной активности у космонавтов, имевших большее количество сеансов ВКД.

Таблица 3 - Динамика антропометрии и стероидных гормонов в слюне у мужчин-космонавтов до, во время и после космических полетов при проведении эксперимента ИММУНО

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.64.3>

Показатель, единицы измерения	Период космического полета			
	До (фон)	Начало	Конец	После
Период исследований, сутки	-53±3	60±8*	160±3* **	7
Продолжительность, месяцы	0	2,0±0,3*	5,3±0,2* **	5,6±0,2*
Возраст, лет	46,9±1,8	46,9±1,8	47,0±1,7	47,1±1,5
Рост, см	178±1	180±1	180±1	178±1
Масса тела, кг	83,8±1,9	81,8±2,4	78,9±2,6	83,2±1,7
Масса тела, %	100	97,5±0,9*	94,1±1,1* **	98,9±0,8
Индекс массы тела, кг/м ²	26,4±0,6	25,3±0,8	24,3±0,7*	26,1±0,5
Индекс массы тела, %	100	95,6±1,0*	92,0±1,1* **	98,9±0,8
Внекорабельная деятельность, часы	–	–	20,7±3,5	–
Свободный кортизол, нмоль/л	55,7±3,7	44,8±10,1	44,4±6,8	53,1±3,8
Свободный кортизол, %	100	86,5±16,3	78,6±10,0	94,9±3,8
Свободный тестостерон, пмоль/л	347±83	313±62	441±151	433±96
Свободный тестостерон, %	100	140,3±40,3	154,7±49,8	132,3±24,1
Свободный эстрадиол, пмоль/л	35,2±9,5	46,8±6,2	95,9±27,1	53,0±15,6
Свободный эстрадиол, %	100	155±42*	272±43*	519±312*
Тестостерон/эстрадиол (свободные пулы)	23,0±8,1	16,1±7,4	26,7±16,1	19,7±7,4
Эстрадиол/тестостерон (свободные пулы)	0,2±0,1	3,8±2,4	0,6±0,3	0,2±0,1
Альдостерон, пмоль/л	279,6±33,5	245,6±41,3	268,2±61,9	272,4±29,5
Альдостерон, %	100	86,6±9,6	88,9±13,1	114,0±10,4
Сумма свободных стероидов, нмоль/л	56,3±5,6	45,4±15,3	45,2±6,8	53,9±7,5
Свободный кортизол, % от суммы	98,8±0,2	98,4±0,3	98,1±0,1	98,6±0,1
Свободный тестостерон, % от суммы	0,59±0,17	0,76±0,15	0,86±0,18	0,80±0,10
Свободный эстрадиол, % от суммы	0,07±0,03	0,12±0,02	0,30±0,10	0,10±0,03

Альдостерон, % от суммы	0,51±0,11	0,72±0,24	0,72±0,20	0,51±0,06
-------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------

Примечание: $M \pm t$; $n=9$; * - достоверные различия с исходным значением (медианный тест; $p < 0,05$); ** - достоверные различия с началом полета (медианный тест; $p < 0,05$)

Таблица 4 - Результаты 2 сеансов множественного корреляционного анализа данных во время космических полетов при проведении эксперимента ИММУНО

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.64.4>

Независимые переменные	Зависимые переменные (БЕТА±стандартная ошибка)	
	Продолжительность полета	ВКД
Индекс массы тела	-0,81±0,03	–
Индекс массы тела (% к исходному)	–	-0,45±0,03
Свободный кортизол (% к исходному)	–	-1,12±0,07
Свободный тестостерон (% к исходному)	0,32±0,04	–
Свободный эстрадиол (% к исходному)	0,26±0,08	–
Сумма свободных стероидов	0,23±0,06	0,73±0,06
Свободный эстрадиол, % от суммы	0,37±0,03	–
Эстрадиол/тестостерон (свободные пулы)	0,07±0,02	–
Тестостерон/эстрадиол (свободные пулы)	–	0,49±0,05
Итоговые показатели множественного корреляционного анализа		
Достоверность F-теста, p	<0,007	<0,008
R	0,999	0,999
R ²	0,998	0,998
Скорректированный R ²	0,994	0,992
Стандартная ошибка оценки	7,2	0,45

Примечание: $n=9$; БЕТА - стандартизированные коэффициенты регрессии, показывающие относительный вклад независимой переменной в достоверный прогноз зависимой переменной ($p < 0,05$), пустые ячейки – переменная не была включена в итоговое уравнение множественной регрессии; ВКД – часы внекорабельной деятельности во время космического полета; R – коэффициент множественной корреляции; R² – коэффициент множественной детерминации

Заключение

В целом, полученные результаты свидетельствуют, что условия длительных КП оказывают значимое влияние на состояние репродуктивной системы, состав тела и их взаимосвязи у мужчин-космонавтов. Выявленные высокие концентрации в крови общего эстрадиола до КП и в ранний период послеполевой адаптации, очевидно, обусловлены избыточной ЖМТ, адипоциты которой осуществляют ароматизацию андрогенов в эстрогены, а повышение свободного пула эстрогенов в период КП, вероятно, связано со снижением биосинтеза белков-транспортеров, связывающих половые гормоны. Значения концентрации в крови неполового стероида – кортизола, негативно коррелирующие с компонентами состава тела, свидетельствуют о развитии катаболических изменений, которые могли быть обусловлены воздействием отдельных факторов КП или их комплексом. Продолжительность КП положительно коррелировала с концентрацией свободных пулов тестостерона, эстрадиола, соотношением эстрадиол/тестостерон и негативно – с ИМТ, что дает основание утверждать о незначительном превалировании влияния эстрогенов, а прямая взаимосвязь длительности ВКД в КП с суммарной концентрацией свободных стероидов и соотношением тестостерон/эстрадиол свидетельствует о более высоком уровне андрогенной активности у космонавтов, выполнивших большее количество выходов в открытый космос. Важно отметить, что тенденция к

послеполетному повышению содержания в крови короткоживущих АС-IgM могла быть следствием комплексного влияния факторов заключительного этапа КП и/или спуска с орбиты, однако достоверная прямая корреляция АС-IgG (период полужизни 21-24 дня) с САА и АС-IgM, а также корреляции САА и АС-IgM с длительностью ВКД указывают на возможность изменений иммунологической толерантности мужской репродуктивной системы непосредственно в период КП, особенно у лиц с более высокой фертильностью о чем свидетельствует прямая корреляция концентрации в крови АС-IgG с соотношением ингибин/активин.

Полученные результаты свидетельствуют, что у обследуемых космонавтов, находящихся в более «сохранном» и функционально-активном состоянии после завершения КП, вероятно, отмечался более высокий уровень сперматогенеза и фертильности на что указывают выявленные прямые корреляции концентраций антиспермальных IgG с ингибином В и лютеинизирующим гормоном ($r=0,791$, $p=0,034$; $r=0,756$, $p=0,049$, соответственно), учитывая, что среднегрупповые концентрации антиспермальных иммуноглобулинов и их суммы в этот период обследования находились в пределах физиологической нормы.

Важно отметить, что, несмотря на уникальность впервые проведенных представляемых комплексных исследований, полученные результаты отражают динамику отдельных показателей репродуктивной системы космонавтов-мужчин и дают только непрямую оценку их фертильности и рисков ее нарушения, что, безусловно, определяет необходимость продолжения научного поиска в этом направлении.

Финансирование

Исследования частично финансировались по контракту №1921730201692217000241851/19-03-347/(272-1301-2017)-1301/309-2019 ГК «Роскосмос» .

Благодарности

Авторы выражают огромную признательность и благодарность российским космонавтам – участникам космических экспериментов «ИММУНО» и «МОРЗЭ», а также сотрудникам ГК «Роскосмос», ЦПК имени Ю.А. Гагарина и ГНЦ РФ – ИМБП РАН, принимавшим участие в организации и обеспечении исследований.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Funding

The research was partially funded by contract №1921730201692217000241851/19-03-347/(272-1301-2017)-1301/309-2019 SC "Roscosmos".

Acknowledgement

The authors express their great appreciation and gratitude to the Russian cosmonauts - participants of the "IMMUNO" and "MERPE" space experiments, as well as to the staff of Roscosmos State Corporation, Gagarin Cosmonaut Training Center and the Institute of Medical and Biological Problems of the Russian Academy of Sciences that participated in the organization and support of the research.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Portincasa P. Endocrinology and systemic diseases / P. Portincasa, G. Frühbeck, H.M. Nathoe. — Cham: Springer, 2021. — 476 p.
2. Oyola M.G. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity / M.G. Oyola, R.J. Handa // *Stress*. — 2017. — Vol. 20. — 5. — p. 476-494. — DOI: 10.1080/10253890.2017.1369523.
3. Smith C.M. Human adaptation to spaceflight: the role of food and nutrition / C.M. Smith, S.R. Zwart, G.L. Dauglas et al. — Houston: NASA Lyndon B. Johnson Space Center, 2021. — 255 p.
4. Денисова Л.А. Влияние факторов космического полета на репродуктивную функцию крыс-самцов после эксперимента на биоспутнике «Космос-1667» / Л.А. Денисова, Г.П. Тихонова, З.И. Апанасенко и др. // *Косм. биол. и авиакосм. мед.* — 1989. — Т. 23. — 6. — с. 56-63.
5. Ильин Е.А. Эксперименты с крысами на биоспутниках «Космос» – морфологические и биохимические исследования / Е.А. Ильин, А.С. Капланский, Е.А. Савина // *Косм. биол. и авиакосм. мед.* — 1989. — Т. 23. — 4. — с. 4-9.
6. Strollo . F. Microgravity-induced alterations in cultured testicular cells / F. Strollo, M.A. Masini, M. Pastorino et al. // *J. Gravit. Physiol.* — 2004. — Vol. 11. — 2. — p. 187-188.
7. Ricci G. Direct effects of microgravity on testicular function: analysis of hystological, molecular and physiologic parameters / G. Ricci, R. Esposito, R. Catizone et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 2008. — Vol. 31. — 3. — p. 229-237.
8. Ничипорук И.А. Состояние репродуктивной системы у мужчин в условиях антиортогостатической гипокинезии / И.А. Ничипорук, В.В. Евдокимов, А.Г. Гончарова и др. // *Проблемы репродукции*. — 1999. — Т. 5. — 5. — с. 35-37.
9. Евдокимов В.В. Андрологические аспекты длительной изоляции в гермообъекте / В.В. Евдокимов, А.В. Сивков, О.А. Смирнов и др. // *Андрология и генитальная хирургия*. — 2011. — 1. — с. 35-38.
10. Smith S.M. Long-duration space flight and bed rest effects on testosterone and other steroids / S.M. Smith, M. Heer, Z. Wang et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97. — 1. — p. 270-278.
11. Ничипорук И.А. Динамика водно-электролитного гомеостаза. Нейрогормональная регуляция обмена веществ / И.А. Ничипорук, Б.В. Афонин, В.Ю. Семенов и др. // *Годичная антиортогостатическая гипокинезия (АНОГ) –*

физиологическая модель межпланетного космического полета. — Москва: Российская академия наук, 2018. — с. 165-209.

12. Downs M.E. Exercise and testosterone countermeasures to mitigate metabolic changes during bed rest / M.E. Downs, J.M. Scott, L.L. Ploutz-Snyder et al. // *Life Sci. Space Res. (Amst.)*. — 2020. — Vol. 26. — 8. — p. 97-104. — DOI: 10.1016/j.lssr.2020.03.008.

13. Галимова Э.Ф. Ингибин В и активин А в патогенезе идиопатического бесплодия у мужчин / Э.Ф. Галимова, Г.Х. Ахмадулина, К.В. Булыгин и др. // *Казанский медицинский журнал*. — 2015. — Т. 96. — 5. — с. 749-752.

14. Sarychev V.A. Device for mass measurement under zero-gravity conditions / V.A. Sarychev, V.V. Sazonov, A.S. Zlatorunsky et al. // *Acta Astronautica*. — 1980. — Vol. 7. — 6. — p. 719-730.

15. Николаев Д.В. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д.В. Николаев, А.В. Смирнов, И.Г. Бобринская и др. — Москва: Наука, 2009. — 390 с.

16. Nichiporuk I. The impact of microclimate parameters of long-term space flights and commensurable simulating confinements on the human psychophysiological state and body composition / I. Nichiporuk, O. Zhuravleva, S. Chistokhodova et al. // *Proceedings of the Global Space Exploration Conference (GLEX 2021)*, St Petersburg, Russian Federation, 14-18 June 2021. — GLEX-2021,8,3,7, x62512. — 6 p.

17. Infante M. Low testosterone levels and high estradiol to testosterone ratio are associated with hyperinflammatory state and mortality in hospitalized men with COVID-19 / M. Infante, M. Pieri, S. Lupisella et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2021. — Vol. 25. — 19. — p. 5889-5903. — DOI: 10.26355/eurrev_202110_26865.

18. Moscovic D.J. Seasonal fluctuations in testosterone-estrogen ratio in men from the southwest United States / D.J. Moscovic, M.L. Eisenberg, L.I. Lipshultz // *Journal of Andrology*. — 2012. — Vol. 33. — 6. — p. 1298-1304. — DOI: 10.2164/jandrol.112.016386.

19. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — Москва: Издательство Медиа Сфера, 2006. — 305 с.

20. Чистоходова С.А. Динамика стероидогенеза и концентрации в крови основных субстратов энергообмена как звенья стратегии адаптации к измененной среде обитания / С.А. Чистоходова // XVII Конференция молодых учёных, специалистов и студентов, посвящённая 100-летию со дня рождения академика О.Г. Газенко: материалы конференции. — Москва: Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, 2018. — с. 127-130.

21. Калиниченко С.Ю. Окислительный стресс и мужское бесплодие - взаимосвязанные пандемии 21 века. Современные фармакотерапевтические возможности патогенетической коррекции нарушений сперматогенеза препаратами L-карнитина / С.Ю. Калиниченко, И.А. Тузиков // *Урол. Нефрол.* — 2017. — Т. 22. — с. 6-19.

22. Chereshnev V.A. Pathogenesis of autoimmune male infertility: juxtacrine, paracrine, and endocrine dysregulation / V.A. Chereshnev, S.V. Pichugova, Y.B. Beikin et al. // *Pathophysiology*. — 2021. — Vol. 28. — 4. — p. 471-488. — DOI: 10.3390/pathophysiology28040030.

23. Dutta S. Oxidative stress, testicular inflammatory pathways, and male reproduction / S. Dutta, P. Sengupta, P. Slama et al. // *Int. J. Mol. Sci.* — 2021. — Vol. 22. — p. 10043. — DOI: 10.3390/ijms221810043.

24. Ничипорук И.А. Стратегия и закономерности адаптации организма человека к условиям длительного орбитального космического полета / И.А. Ничипорук // Пилотируемые полеты в космос: Материалы XII Международной научно-практической конференции 24-26 октября 2017 года. — 2017. — с. 259-261.

25. Епанчинцева Е.А. Антиспермальные антитела при мужском бесплодии, связь с абдоминальным ожирением / Е.А. Епанчинцева, В.Г. Селятицкая, И.М. Митрофанов и др. // *Успехи современного естествознания*. — 2015. — 4. — с. 24-27.

26. Ничипорук И.А. Сравнительный анализ динамики жидкостных сред, состава тела и нейрогормональной регуляции обмена веществ в условиях длительных космических полетов и модельных экспериментов / И.А. Ничипорук // *Acta naturae*. — 2019. — Спецвыпуск. — Т. 1. — с.103.

27. Mital P. The blood-testis and blood-epididymis barriers are more than just their tight junctions / P. Mital, B.T. Hinton, J.M. Dufour // *Biol. Reprod.* — 2011. — Vol. 84. — p. 851-858. — DOI: 10.1095/biolreprod.110.087452.

28. Gong J. T lymphocytes and testicular immunity: a new insight into immune regulation in testes / J. Gong, Q. Zeng, D. Yu et al. // *Int. J. Mol. Sci.* — 2021. — Vol. 22. — p. 57.

29. Washburn R.L. Sertoli cell immune regulation: a double-edged sword / R.L. Washburn, T. Hibler, G. Kaur et al. // *Front. Immunol.* — 2022. — Vol. 13. — p. 913502. — DOI: 10.3389/fimmu.2022.913502.

30. Zhou R. The roles and mechanisms of Leydig cells and myoid cells in regulating spermatogenesis / R. Zhou, J. Wu, B. Liu et al. // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2019. — Vol. 76. — p. 2681-2695. — DOI: 10.1007/s00018-019-03101-9.

31. Назаренко Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. — М.: Медицина, 2006. — 544 с.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Portincasa P. Endocrinology and systemic diseases / P. Portincasa, G. Frühbeck, H.M. Nathoe. — Cham: Springer, 2021. — 476 p.

2. Oyola M.G. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity / M.G. Oyola, R.J. Handa // *Stress*. — 2017. — Vol. 20. — 5. — p. 476-494. — DOI: 10.1080/10253890.2017.1369523.

3. Smith C.M. Human adaptation to spaceflight: the role of food and nutrition / C.M. Smith, S.R. Zwart, G.L. Dauglas et al. — Houston: NASA Lyndon B. Johnson Space Center, 2021. — 255 p.

4. Denisova L.A. Vliyanie faktorov kosmicheskogo poleta na reproduktivnyuyu funkciyu krysa-samcov posle eksperimenta na biosputnike «Kosmos-1667» [The influence of space flight factors on the reproductive function of male rats after the

experiment on the biosatellite "Cosmos-1667" / L.A. Denisova, G.P. Tikhonova, Z.I. Apanasenko et al. // *Kosm. biol. i aviakosm. med. [Space biology and aerospace medicine]*. — 1989. — Vol. 23. — 6. — p. 56-63. [in Russian]

5. Ilyin E.A. Eksperimenty s krysami na biosputnikah «Kosmos» – morfologicheskie i biohimicheskie issledovaniya [Experiments with rats on biosatellites "Cosmos" – morphological and biochemical studies] / E.A. Ilyin, A.S. Kaplansky, E.A. Savina // *Kosm. biol. i aviakosm. med. [Space biology and aerospace medicine]*. — 1989. — Vol. 23. — 4. — p. 4-9. [in Russian]

6. Stollo F. Microgravity-induced alterations in cultured testicular cells / F. Stollo, M.A. Masini, M. Pastorino et al. // *J. Gravit. Physiol.* — 2004. — Vol. 11. — 2. — p. 187-188.

7. Ricci G. Direct effects of microgravity on testicular function: analysis of histological, molecular and physiologic parameters / G. Ricci, R. Esposito, R. Catizone et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 2008. — Vol. 31. — 3. — p. 229-237.

8. Nichiporuk I.A. Sostoyanie reproduktivnoj sistemy u muzhchin v usloviyah antiortostaticheskoj gipokinezii [The state of the reproductive system in men under conditions of anti-orthostatic hypokinesia] / I.A. Nichiporuk, V.V. Evdokimov, A.G. Goncharova et al. // *Problemy reprodukcii [Problems of reproduction]*. — 1999. — Vol. 5. — 5. — p. 35-37. [in Russian]

9. Evdokimov V.V. Andrologicheskie aspekty dlitel'noj izolyacii v germoob'ekte [Andrological aspects of prolonged isolation in a hermetic object] / V.V. Evdokimov, A.V. Sivkov, O.A. Smirnov et al. // *Andrologiya i genital'naya hirurgiya [Andrology and genital surgery]*. — 2011. — 1. — p. 35-38. [in Russian]

10. Smith S.M. Long-duration space flight and bed rest effects on testosterone and other steroids / S.M. Smith, M. Heer, Z. Wang et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97. — 1. — p. 270-278.

11. Nichiporuk I.A. Dinamika vodno-elektrolitnogo gomeostaza. Nejrogormonal'naya regulyaciya obmena veshchestv [Dynamics of water-electrolyte homeostasis. Neurohormonal regulation of metabolism] / I.A. Nichiporuk, B.V. Afonin, V.Yu. Semenov et al. // *Godichnaya antiortostaticheskaya gipokineziya (ANOG) – fiziologicheskaya model' mezhplanetnogo kosmicheskogo poleta [Annual antiorthostatic hypokinesia (ANOG) – physiological model of interplanetary space flight: monograph]*. — Moscow: Russian Academy of Sciences, 2018. — p. 165-209. [in Russian]

12. Downs M.E. Exercise and testosterone countermeasures to mitigate metabolic changes during bed rest / M.E. Downs, J.M. Scott, L.L. Ploutz-Snyder et al. // *Life Sci. Space Res. (Amst.)*. — 2020. — Vol. 26. — 8. — p. 97-104. — DOI: 10.1016/j.lssr.2020.03.008.

13. Galimova E.F. Ingibin V i aktivin A v patogeneze idiopaticeskogo besplodiya u muzhchin [Inhibin B and activin A in the pathogenesis of idiopathic infertility in men] / E.F. Galimova, G.H. Akhmadullina, K.V. Bulygin et al. // *Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan Medical Journal]*. — 2015. — Vol. 96. — 5. — p. 749-752. [in Russian]

14. Sarychev V.A. Device for mass measurement under zero-gravity conditions / V.A. Sarychev, V.V. Sazonov, A.S. Zlatorunsky et al. // *Acta Astronautica*. — 1980. — Vol. 7. — 6. — p. 719-730.

15. Nikolaev D.V. Bioimpedantsnyj analiz sostava tela cheloveka [Bioimpedance analysis of human body composition] / D.V. Nikolaev, A.V. Smirnov, I.G. Bobrinskaya et al. — Moscow: Nauka, 2009. — 390 p. [in Russian]

16. Nichiporuk I. The impact of microclimate parameters of long-term space flights and commensurable simulating confinements on the human psychophysiological state and body composition / I. Nichiporuk, O. Zhuravleva, S. Chistokhodova et al. // *Proceedings of the Global Space Exploration Conference (GLEX 2021), St Petersburg, Russian Federation, 14-18 June 2021*. — GLEX-2021,8,3,7, x62512. — 6 p.

17. Infante M. Low testosterone levels and high estradiol to testosterone ratio are associated with hyperinflammatory state and mortality in hospitalized men with COVID-19 / M. Infante, M. Pieri, S. Lupisella et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2021. — Vol. 25. — 19. — p. 5889-5903. — DOI: 10.26355/eurrev_202110_26865.

18. Moscovic D.J. Seasonal fluctuations in testosterone-estrogen ratio in men from the southwest United States / D.J. Moscovic, M.L. Eisenberg, L.I. Lipshultz // *Journal of Andrology*. — 2012. — Vol. 33. — 6. — p. 1298-1304. — DOI: 10.2164/jandrol.112.016386.

19. Rebrova O.Y. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application software package] / O.Y. Rebrova. — Moscow: Media Sphere Publishing House, 2006. — 305 p. [in Russian]

20. Chistokhodova S.A. Dinamika steroidogeneza i koncentracii v krovi osnovnyh substratov energoobmena kak zven'ya strategii adaptacii k izmenennoj srede obitaniya [Dynamics of steroidogenesis and concentration of the main energy exchange substrates in the blood as links in the strategy of adaptation to a changed environment] / S.A. Chistokhodova // *XVII Konferenciya molodyh uchyonyh, specialistov i studentov, posvyashchyonnaya 100-letiyu so dnya rozhdeniya akademika O.G. Gzenko [Conference of young scientists, specialists and students dedicated to the 100th anniversary of the birth of Academician O.G. Gzenko]: conference materials*. — Moscow: Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, 2018. — p. 127-130. [in Russian]

21. Kalinichenko S.Yu. Okislitel'nyj stress i muzhskoe besplodie - vzaimosvyazannye pandemii 21 veka. Sovremennyye farmakoterapevticheskie vozmozhnosti patogeneticheskoy korrekcii narushenij spermatogeneza preparatami L-karnitina [Oxidative stress and male infertility are interrelated pandemics of the 21st century. Modern pharmacotherapeutic possibilities of pathogenetic correction of disorders of spermatogenesis with L-carnitine preparations] / S.Y. Kalinichenko, I.A. Tuzikov // *Urol. Nephrol [Urology. Nephrology]*. — 2017. — Vol. 22. — p. 6-19. [in Russian]

22. Chereshev V.A. Pathogenesis of autoimmune male infertility: juxtacrine, paracrine, and endocrine dysregulation / V.A. Chereshev, S.V. Pichugova, Y.B. Beikin et al. // *Pathophysiology*. — 2021. — Vol. 28. — 4. — p. 471-488. — DOI: 10.3390/pathophysiology28040030.

23. Dutta S. Oxidative stress, testicular inflammatory pathways, and male reproduction / S. Dutta, P. Sengupta, P. Slama et al. // *Int. J. Mol. Sci.* — 2021. — Vol. 22. — p. 10043. — DOI: 10.3390/ijms221810043.

24. Nichiporuk I.A. Strategiya i zakonomernosti adaptacii organizma cheloveka k usloviyam dlitel'nogo orbital'nogo kosmicheskogo poleta [Strategy and patterns of adaptation of the human body to the conditions of long-term orbital space

flight] / I.A. Nichiporuk // Pilotiruemye polety v kosmos: Materialy XII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii 24-26 oktyabrya 2017 goda [Manned flights into space: Materials of the XII International Scientific and Practical Conference on October 24-26, 2017]. — 2017. — p. 259-261. [in Russian]

25. Epanchintseva E.A. Antispermal'nye antitela pri muzhskom besplodii, svyaz' s abdominal'nym ozhireniem [Antisperm antibodies in male infertility, connection with abdominal obesity] / E.A. Epanchintseva, V.G. Selyatitskaya, I.M. Mitrofanov et al. // Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Successes of modern natural science]. — 2015. — 4. — p. 24-27. [in Russian]

26. Nichiporuk I.A. Sravnitel'nyj analiz dinamiki zhidkostnyh sred, sostava tela i nejrogormonal'noj regulyacii obmena veshchestv v usloviyah dlitel'nyh kosmicheskikh poletov i model'nyh eksperimentov [Comparative analysis of the dynamics of liquid media, body composition and neurohormonal regulation of metabolism in conditions of long-term space flights and model experiments] / I.A. Nichiporuk // Acta naturae. — 2019. — Special Issue. — Vol. 1. — p.103. [in Russian]

27. Mital P. The blood-testis and blood-epididymis barriers are more than just their tight junctions / P. Mital, B.T. Hinton, J.M. Dufour // Biol. Reprod. — 2011. — Vol. 84. — p. 851-858. — DOI: 10.1095/biolreprod.110.087452.

28. Gong J. T lymphocytes and testicular immunity: a new insight into immune regulation in testes / J. Gong, Q. Zeng, D. Yu et al. // Int. J. Mol. Sci. — 2021. — Vol. 22. — p. 57.

29. Washburn R.L. Sertoli cell immune regulation: a double-edged sword / R.L. Washburn, T. Hibler, G. Kaur et al. // Front. Immunol. — 2022. — Vol. 13. — p. 913502. — DOI: 10.3389/fimmu.2022.913502.

30. Zhou R. The roles and mechanisms of Leydig cells and myoid cells in regulating spermatogenesis / R. Zhou, J. Wu, B. Liu et al. // Cell. Mol. Life Sci. — 2019. — Vol. 76. — p. 2681-2695. — DOI: 10.1007/s00018-019-03101-9.

31. Nazarenko G.I. Klinicheskaya ocenka rezul'tatov laboratornyh issledovanij [Clinical evaluation of laboratory research results] / G.I. Nazarenko, A.A. Kishkun. — M.: Medicine, 2006. — 544 p. [in Russian]