



ЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИНА КАК МАРКЕРА СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ. ЧАСТЬ 1

© З.К. Абдулкадырова¹, Е.И. Абашова²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Абдулкадырова З.К., Абашова Е.И. Значение ингибина как маркера состояния репродуктивной системы. Часть 1 // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 3. — С. 61–70. <https://doi.org/10.17816/JOWD68361-70>

Поступила: 06.02.2019

Одобрена: 21.03.2019

Принята: 10.06.2019

- Ингибин — один из важнейших гормонов репродуктивной системы, который секретируется гранулезными клетками яичника и клетками Сертоли яичек. Ингибин регулирует секрецию фолликулостимулирующего гормона по принципу отрицательной обратной связи, участвует в фолликулогенезе яичников и сперматогенезе и обладает большим диагностическим потенциалом при оценке состояния репродуктивной системы и лечении нарушений ее функции. С момента открытия ингибина прошло более 90 лет, и становится все более очевидным, что его действие не ограничивается только репродуктивной системой, так как субъединицы и димеры данного гормона определяются во многих органах. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение физиологических функций ингибина и диагностических возможностей его использования в современной медицине. В данном обзоре рассмотрены структура и разнообразные биологические функции ингибина, а также его роль в репродукции человека.
- **Ключевые слова:** ингибин А; ингибин В; активин; фоллистатин; фолликулостимулирующий гормон; репродуктивная система; фолликулогенез; сперматогенез.

INHIBIN AS A REPRODUCTIVE BIOMARKER. PART 1

© Z.K. Abdulkadyrova¹, E.I. Abashova²

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Abdulkadyrova ZK, Abashova EI. Inhibin as a reproductive biomarker. Part 1. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(3):61-70. <https://doi.org/10.17816/JOWD68361-70>

Received: February 06, 2019

Revised: March 21, 2019

Accepted: June 10, 2019

- Inhibin is one of the most important hormones of the reproductive system, which is secreted by the granulosa cells of the ovary and the Sertoli cells of the testes. Inhibin regulates follicle-stimulating hormone secretion involving a negative feedback loop, participates in ovarian folliculogenesis and spermatogenesis, and has great diagnostic potential in assessing the reproductive status and treating reproductive disorders. More than 90 years have passed since the discovery of inhibin, and it is becoming increasingly clear that its action is not limited to the reproductive system, as the hormone subunits and dimers are found in many organs. Further research is needed to study physiological functions of inhibin and diagnostic possibilities of its use in modern medicine. This review examines the structure and various biological functions of inhibin, as well as its role in human reproduction.
- **Keywords:** inhibin A; inhibin B; activin; follistatin; follicle-stimulating hormone; reproductive system; folliculogenesis; spermatogenesis.

В настоящее время хорошо известна роль гонадотропинов и стероидных гормонов в фолликулогенезе яичников. Однако такие процессы, как инициация и прекращение мейоза и разная скорость созревания фолликулов, обеспечивающая выбор доминантного фол-

ликула, могут свидетельствовать о существовании отдельной внутриовариальной регуляторной системы. Эта система контролирует действие гонадотропинов и стероидных гормонов. К таким внутригонадным регуляторам можно отнести пептидные гормоны, факторы

роста, цитокины и нейропептиды, обладающие эндокринным, аутокринным или паракринным механизмом действия. В последнее время особый клинический интерес вызывают пептидные гормоны — ингибины, выполняющие различные регуляторные функции как в нормальных, так и в неопластических клетках.

Сегодня ингибин описывают как гонадный гормон, снижающий секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) передней доли гипофиза, а также как паракринный фактор, который регулирует фолликулогенез, стероидогенез яичников и сперматогенез [1–6]. Известно антагонистическое действие ингибина по отношению к другому пептидному гормону — активину. Активному изучению физиологической роли ингибина в репродуктологии способствовало развитие метода иммуноферментного анализа, который является чувствительным и специфичным для различных субъединиц ингибина.

Как один из основных гормонов, регулирующих фолликуло- и сперматогенез, ингибин обладает большим потенциалом в качестве диагностического маркера для оценки состояния репродуктивной системы и лечения ее нарушений.

Исторический контекст

Слово «ингибин» впервые было введено в литературу в 1932 г. Дж. Роем Мак-Куллахом, который установил, что при разрушении стенок семенного канальца у крыс развивается гипертрофия гипофиза, и предположил, что гормон, выделяющийся в тестикулах крыс, может предотвращать развитие гипертрофии гипофиза [7]. Впервые концепция гонадного фактора, обладающего эндокринным действием на гипофизарном уровне, была выдвинута Моттрамом и Крамером в 1923 г. Они показали, что после облучения тестикул у крыс развиваются гипертрофия гипофиза и ожирение. В последующем активно изучались реальные и возможные внутриовариальные регуляторы, их физиология, биохимия и биосинтез и исследовались их рецепторы. Первый водорастворимый пептидный гормон из вытяжки яичек, проявивший ингибиторную активность на гипофизарном уровне, был описан в 1932 г. и назван ингибином. Лишь 50 лет спустя пептидный гормон ингибин был идентифицирован в фолликулярной жидкости профессором Нейной Шварц и Корнелией Чаннинг [8] в Соединенных Штатах и Дэвидом де Крэцером [9] в Австралии. Окончательно

ингибин был выделен и охарактеризован в 1985 г. группой ученых [10, 11]. В дальнейшем в лабораториях по всему миру проводили исследования, посвященные изучению механизмов действия ингибина, и были идентифицированы и описаны два других пептидных фактора — активин и фоллистатин [12, 13].

Структура, функции и физиологическая роль ингибинов и активинов

Ингибины и активины — тесно связанные между собой пептиды, выделяемые разными органами, в том числе гипофизом, яичниками и яичками, а также плацентой [1, 2, 14, 15]. Эти пептиды влияют на функцию гонадотрофов: ингибины подавляют функцию гонадотрофов, а активины ее стимулируют [1, 2, 13, 14, 16, 17]. Функционально сходен с ингибинами и активинами, но структурно отличается от них высокогликозилированный пептид фоллистатин, который также ингибирует функцию гонадотрофов, но его эффект гораздо слабее, чем у ингибина. На функцию гонадотрофов вышеперечисленные пептидные гормоны влияют преимущественно через воздействие на экспрессию гена, кодирующего β -субъединицу фолликулостимулирующего гормона (β ФСГ) [16, 17]. Наиболее биологически важными из этих пептидов являются ингибины, которые подавляют экспрессию гена, кодирующего β ФСГ, и, следовательно, угнетают секрецию ФСГ. Активин и фоллистатин проявляют свое действие через местные механизмы регуляции в гонадотрофах. Активин также оказывает действие на уровне гонад, усиливая активность ароматазы в яичниках и стимулируя размножение спермогоний в семенниках.

Ингибин и активин принадлежат к надсемейству трансформирующего фактора роста β (TGF- β). В настоящее время известно около 40 членов семейства TGF- β , таких как TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, активины, ингибины, антимюллеров гормон, факторы морфогенеза костей, ростовые дифференцировочные факторы, сигнальные нейротрофические факторы. Их основные биологические свойства связаны с регуляцией пролиферации, дифференцировки, подвижности и адгезии различных клеток, с участием в процессах репродукции, эмбрионального развития, с регуляцией роста нервов, формирования костной ткани, гемопоэза, заживления ран и иммунологической толерантности. Все члены семейства TGF имеют большое структурное сходство, так как гомология в аминокислотной последовательности

составляет 25–40 % и построение всех молекул с формированием двух антипараллельных пар β -складок и богатого цистеинами участка идентично. Большинство членов этого семейства образуют гомодимеры (реже гетеродимеры) с помощью дисульфидных связей с участием семи аминокислот — остатков цистеина. При этом шесть цистеинов формируют внутренние дисульфидные связи в каждой молекуле в составе димера, а седьмой цистеин участвует в образовании межмолекулярной дисульфидной связи, служащей для стабилизации структуры димера. Белки из TGF-семейства активны только как гомо- и гетеродимеры, в активном состоянии две цепи белка должны быть связаны одинарным дисульфидным мостиком.

Ингибин является гликопротеиновым гетеродимером с молекулярной массой 32 кДа, а активин — гликопротеиновым гетеродимером с молекулярной массой около 25 кДа. Молекула ингибина образована двумя димерами: одинаковой α -субъединицей (20 кДа) и двумя разными β -субъединицами — βA и βB (13 кДа), соединенными между собой дисульфидными мостиками [2, 13, 14, 18]. В результате этого образуются две изоформы ингибина: ингибин А, который состоит из α - и βA -субъединиц (гетеродимер $\alpha\beta A$), и ингибин В, состоящий из α - и βB -субъединиц (гетеродимер $\alpha\beta B$). Каждая субъединица образуется из своего предшественника: препроингибина α (364 аминокислотных остатка), препроингибина βA (424 аминокислотных остатка) и препроингибина βB (407 аминокислотных остатков). Предшественники подвергаются протеолитическому расщеплению до конечных форм. Зрелая форма α -субъединицы делится на N-концевой сегмент 171-й аминокислоты (αN) и C-концевой сегмент 133–134-й аминокислоты (αC). В отличие от β -цепи, зрелый (αC) фрагмент имеет сайты для гликозилирования и обычно демонстрирует моно- и дигликозилирование [19]. Гликозилирование ингибинов определяет их специфическую активность. Это обеспечивает стабильность гетеродимерных комплексов.

Молекулы активинов состоят только из двух типов β -субъединиц — βA и βB , которые образуют три типа комплексов: активин А (βA и βA), активин В (βB и βB) и активин АВ (βA и βB). Различные комбинации одних и тех же факторов по-разному воздействуют на одни и те же рецепторы и фактически являются антагонистами. В яичнике преобладает активин А, в то время как активин В в основ-

ном экспрессируется в гипофизе [13, 16]. Активация активина происходит преимущественно в результате изменения уровней ингибина и фоллистатина.

Активины специфически связываются с гетеротетрамерными комплексами, которые включают по две молекулы рецепторных Ser/Thr протеинкиназ 1-го (ALK4/7) и 2-го (ACVR2A) типов, локализованных на поверхности гонадотрофов [2, 20, 21]. Эти рецепторы имеют внеклеточный домен, с которым соединяется димер, трансмембранную область и внутриклеточный домен, который включает в себя фермент киназу. Активин А обладает более высокой аффинностью к протеинкиназе 2-го типа, что обуславливает его большую, чем у активина В, способность стимулировать секрецию ФСГ [22]. В то время как активин А в основном участвует в регуляции репродуктивной системы, активин В также принимает участие в процессах, стимулирующих секреторную активность β -клеток поджелудочной железы и др. [23].

Активин связывается с рецепторами типа II, вызывая ассоциацию и фосфорилирование рецепторов типа I и эффекторного белка семейства SMAD [2, 24]. Как члены суперсемейства TGF- β , активины передают сигналы через комплексы рецепторов серин/треонинкиназы и сигнальные белки SMAD (SMAD2 и/или SMAD3) [12, 25]. Согласно современным моделям активины стимулируют фосфорилирование и накопление в ядре белка SMAD3, регулируемого рецептором SMAD3, в клетках гонадотропов [26]. SMAD-белки являются промоторами большого числа генов, и активины через посредство этих белков регулируют экспрессию генов-мишеней, таких как гены, кодирующие β -субъединицу ФСГ, фоллистатин и рецептор гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [27–29].

Ингибины способны подавлять эффекты активинов, нарушая стабильность $\beta\beta$ -димерных комплексов активинов, а также конкурируя с ними за связывание с рецепторами [21]. Ингибины имеют более низкую степень аффинности к рецепторам протеинкиназы 1-го и 2-го типов, но, соединяясь с ними, отменяют действие активинов, лишая их специфической активности [16]. В отдельные периоды функционирования клетки в некоторых тканях появляется дополнительный белок — это β -гликан, корецептор ингибина [25, 30], который влияет на активность TGF- β -рецепторного комплекса и который еще называют рецептором TGF- β III типа. Ингибины обладают высоким сред-

ством к внеклеточному домену β -гликана, что усиливает их блокирующую способность по отношению к активинам. Комплекс β -гликана с ингибином препятствует взаимодействию активина с рецепторной киназой 2-го типа, блокирует процесс трансфосфорилирования, активирующего рецепторную киназу 1-го типа, и стимулирующий эффект активина на транскрипцию генов, зависящих от белков SMAD [1, 30]. Когда рядом с рецепторами активина экспрессируется рецептор корцептора ингибина, структура димера ингибина изменяется, при этом значительно повышается аффинность соединения ингибина с рецепторами активина и резко усиливается биологическое действие ингибина. Ингибин блокирует действие активина, а наличие ингибина на клеточной мембране обеспечивает независимое от активина действие ингибина. Таким образом, активины и ингибины являются прямыми антагонистами.

Ингибины и активины участвуют в процессах эмбриогенеза и регуляции репродуктивной функции. Эти пептидные гормоны вырабатываются у женщин гранулезными и тека-клетками яичника, а во время беременности продуцируются трофобластом, плодом, плацентой, децидуальной и плодными оболочками и выделяются в процессе эмбриогенеза внутри нервной трубки [1, 2, 13, 15, 31]. У мужчин ингибины и активины продуцируются в основном клетками Сертоли в семенных канальцах яичек. Данные пептиды были также обнаружены в надпочечниках, головном и спинном мозге, передней доле гипофиза [32].

Известно, что пептидные гормоны могут оказывать эндокринное, паракринное и аутокринное действие. Эти три механизма связаны друг с другом, обеспечивая комплексный эффект этих гормонов. Ингибин и фоллистатин оказывают тормозящее влияние на активность ГнРГ, который, в свою очередь, может снижать продукцию ингибина и повышать продукцию активина путем модуляции уровней мРНК ингибина и активина в гипофизе [33]. Стимулировать продукцию ингибинов могут андрогены, ФСГ и инсулиноподобный фактор роста-1. Эффекты активина модулируются внутригипофизарными концентрациями фоллистатина, который, связываясь с активинном, ограничивает его биодоступность. Активин и ингибин играют важную роль в модуляции гонадотропинов [16, 34]. Они экспрессируются в зрелых гонадотрофах гипофиза и могут функционировать аутокринно. Хорошо известно, что основной мишенью

активина и ингибина является экспрессия гена, кодирующего β -субъединицу ФСГ.

Несмотря на структурное сходство между активинами и ингибинами, по функциональной активности они являются антагонистами [35]. Гонадный ингибин — основной пептидный гормон, который регулирует синтез и секрецию ФСГ гипофизом во время фолликулогенеза и сперматогенеза. Модуляция биосинтеза ФСГ происходит за счет двух механизмов: уменьшения количества стабильной мРНК для ФСГ в гонадотрофах гипофиза и снижения самой стабильности мРНК для ФСГ. В отличие от ингибина активин стимулирует первичную продукцию ФСГ гипофизом, выступая в роли функционального антагониста ингибина. Активин (в основном активин В) индуцирует экспрессию β -субъединицы ФСГ в гонадотропных клетках, увеличивая высвобождение ФСГ из гипофиза. Этот эффект активина достигается как за счет повышения синтеза мРНК ФСГ, так и за счет увеличения ее стабильности. Кроме того, активин увеличивает, а ингибин уменьшает период полувыведения мРНК ФСГ [1, 36]. Активин также оказывает стимулирующее действие на экспрессию рецептора ГнРГ [37], что указывает на участие активинов в пара- и аутокринной регуляции чувствительности гонадотрофов к ГнРГ [29].

Существуют данные, что активины и ингибины могут также играть определенную роль в регуляции β -субъединицы лютеинизирующего гормона (ЛГ). В промоторных участках гена, кодирующего β -субъединицу ЛГ, обнаружены регуляторные элементы, которые могут быть мишенями активинов. В ряде исследований показано, что активин способен стимулировать секрецию ЛГ и увеличивать уровни мРНК β -субъединицы ЛГ [38]. Активин А в комбинации с ГнРГ является мощным активатором промотора β -субъединицы ЛГ в клеточной линии гипофиза мыши L β T2, выделенной с помощью целевого онкогенеза у трансгенных мышей и обладающей характеристиками зрелого гонадотрофа, включая экспрессию рецептора ГнРГ, α - и β -субъединицы ЛГ [36, 39]. Однако окончательно роль активинов и ингибинов в секреции ЛГ не выяснена [40].

Особенно большое значение имеет паракринное воздействие ингибинов и активинов на уровне яичников, то есть там, где они и выделяются. Ингибин и активин регулируют рост доминантного фолликула во время преовуляторной фазы менструального цикла [4].

Ингибины и репродуктивная система женщины

Основными источниками ингибина у женщин служат гранулезные клетки яичника. При этом клетки гранулезы обладают способностью продуцировать активины, ингибины и фоллистатин с самой ранней стадии развития фолликулов, поэтому уже у девочек в возрасте 18–24 месяцев ингибины появляются в небольшом количестве. В детском возрасте ингибин находится на довольно низком уровне. К периоду полового созревания уровень ингибина постепенно, медленно увеличивается [41–43]. В период адренархе, когда идет подготовка к менархе, уровень ингибина В быстро и значительно повышается, а уровень ингибина А при этом остается на первоначальном уровне. Однако с момента установления у девочки регулярного менструального цикла начинает значительно повышаться и уровень ингибина А.

При достижении репродуктивного возраста секреция ингибина у женщин изменяется в зависимости от фазы менструального цикла. При этом синтез двух изоформ ингибина (ингибина А и ингибина В) в разные фазы менструального цикла различен и регулируется по-разному [4, 44, 45]. При нормальном развитии и созревании фолликулов секреция ингибина повышается по мере увеличения популяции клеток гранулезы [44]. Ингибины и их свободные субъединицы играют разную паракринную роль в регуляции созревания фолликула и яйцеклетки. На протяжении развития фолликулов от стадии первичного до стадии антрального фолликула ингибины могут модулировать пролиферацию и дифференцировку клеток, опосредуемых активинном, но их точная роль в этом процессе до конца не известна.

Характер секреции ингибина А и В во время фолликулогенеза является диссоциирующим. Известно, что α -субъединица ингибина экспрессируется клетками гранулезы фолликулов всех размеров [46]. При этом мРНК β А-субъединицы экспрессируется в гранулезных клетках крупных фолликулов и желтого тела, тогда как мРНК β В-субъединицы обнаружена в клетках гранулезы мелких антральных фолликулов [46]. Таким образом, маленькие антральные фолликулы производят главным образом ингибин В, тогда как доминантные фолликулы и желтое тело выделяют ингибин А [4, 44, 45].

В начале менструального цикла клетки гранулезы растущих антральных фолликулов раз-

мером 3–10 мм продуцируют высокоактивный ингибин В, который по механизму отрицательной обратной связи влияет на базальный уровень ФСГ. Секреция ингибина В начинает повышаться в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла и достигает максимума в ее середине, когда диаметр фолликула становится равен 9–11 мм [4]. В этот период концентрация ингибина В в фолликулярной жидкости повышается в 10 раз [4]. В середине менструального цикла, через 1–2 дня после пикового повышения уровня ФСГ и ЛГ, отмечается кратковременный подъем концентрации ингибина В, а затем его уровень резко падает и остается невысоким на протяжении всей лютеиновой фазы [44, 47]. Таким образом, уровень ингибина В достигает максимальных значений в ранней и средней фолликулярных фазах, что позволяет считать ингибин В основным ингибитором продукции ФСГ в период, когда происходит отбор доминантного фолликула, при этом уровень эстрадиола и ингибина А повышается позже.

Секреция ингибина А на протяжении менструального цикла значительно отличается от секреции ингибина В. В раннюю и среднюю фолликулярные фазы концентрация ингибина А составляет лишь малую долю концентрации ингибина В и остается низкой до момента отбора доминантного фолликула. На стадии антрального фолликула свободная форма α -субъединицы (ингибин А) тормозит дальнейшее созревание и развитие ооцитов и способствует усилению секреции андрогенов клетками теки и эстрадиола клетками гранулезы [48]. Ингибин А угнетает развитие ооциткумулюсного комплекса в результате его ингибирующего действия на связывание ФСГ со своим рецептором на кумулюсных клетках, тем самым уменьшается стимулирующее действие ФСГ на созревание ооциткумулюсного комплекса. Кроме того, свободные α -субъединицы препятствуют стимулирующему влиянию активина А на созревание ооцитов. По мере роста фолликула уровень ингибина А повышается постепенно, а при достижении фолликулом диаметра 13–14 мм его уровень резко повышается и концентрация превосходит концентрацию ингибина В [4]. Таким образом, уровень ингибина А значительно повышается в период резкого роста доминантного фолликула [6, 44]. При этом уровень ингибина А коррелирует с уровнем эстрадиола и тестостерона [6]. Формирование желтого тела указывает на конец фолликулярного цикла, и если происходит

оплодотворение и последующая имплантация, то желтое тело становится единственным источником прогестерона на ранних сроках беременности. Помимо секреции эстрадиола и прогестерона, желтое тело служит основным источником ингибина А, секреция которого резко усиливается в период развития желтого тела [6, 44]. Местная роль ингибина А в желтом теле остается неясной, однако предполагают, что он может способствовать усилению ЛГ-индуцированной секреции прогестерона. Возможно, повышенные уровни ингибина А, выделяемые желтым телом, имеют большое значение в наступлении беременности. В отличие от ингибина А, активин А угнетает спонтанную и индуцированную ЛГ секрецию прогестерона желтым телом, что указывает на его роль в предотвращении преждевременной лютеинизации. Приблизительно через неделю с момента образования желтого тела начинается его обратное развитие, что сопровождается снижением секреции эстрадиола и прогестерона и, как следствие, уменьшением продукции ингибина А. Падение уровня ингибина А устраняет его блокирующий эффект на гипофиз и секрецию ФСГ. В результате секреция ФСГ увеличивается, что приводит к окончательному формированию пула антральных фолликулов, из которых в дальнейшем разовьется доминантный фолликул. Таким образом, уровень ингибина А в раннюю и среднюю фолликулярные фазы отражает стимулированную ФСГ и ЛГ секрецию ингибина А всеми антральными фолликулами. Уровень ингибина А в позднюю фолликулярную фазу в основном отражает секрецию ингибина А доминантным фолликулом. Ингибин А способствует росту доминантного фолликула и подавляет развитие других фолликулов, в результате чего они подвергаются атрезии. Таким образом обеспечивается моноовуляция и моноплодная беременность [4].

Ингибин В в синергизме с ЛГ также участвует в паракринной модуляции продукции андрогенов (андростендиона и дегидроэпиандростерона), стимулируя клетки теки [4, 6, 48–50]. Некоторые авторы считают, что ингибин не оказывает самостоятельного стимулирующего влияния на секрецию андрогенов, а действует исключительно путем подавления ингибирующего эффекта активина на секрецию андростендиона тека-клетками [49]. Повышенная продукция андрогенов выступает субстратом для синтеза эстрадиола. Кроме того, андрогены через андрогенные рецепторы, экспрессиру-

емые в клетках гранулезы, локально повышают экспрессию рецепторов ФСГ и ЛГ в фолликуле. Фолликул с максимальным количеством рецепторов ФСГ и ЛГ лучше противостоит продолжающемуся понижению уровня ФСГ и, следовательно, становится овуляторным.

Таким образом, ингибины и активины играют важную роль в процессах роста и развития фолликулов, обеспечивая качество фолликулов и желтого тела на паракринном и аутокринном уровнях.

С возрастом количество фолликулов в яичнике женщины уменьшается и синтез ингибина снижается. У женщин, вступающих в менопаузу, наблюдается существенное снижение уровня ингибина В и повышение уровня ФСГ при сохранении прежних уровней ингибина А и эстрадиола [51, 52]. При этом снижение уровня ингибина В коррелирует с повышением уровня ФСГ. Таким образом, снижение уровня ингибина В предшествует снижению уровня ингибина А и может указывать на скорое наступление менопаузы. В постменопаузальном периоде ингибин А и В определяется в очень низкой концентрации (менее 5 пг/мл) или не определяется совсем. В случае обнаружения повышенной концентрации ингибина у женщин в постменопаузе необходимо исключить гранулезоклеточную или муцинозную карциному яичников, для которых данный гормон является специфичным маркером.

Ингибины и беременность

Начиная с ранних сроков беременности уровни мРНК $\alpha\beta$ A- и $\alpha\beta$ B-субъединиц ингибина постепенно повышаются, достигая максимальных значений в III триместре [53]. В конце менструального цикла, во время децидуализации и на ранних сроках беременности экспрессия мРНК α -субъединицы ингибина смещается от эпителиальных клеток к стромальным [54]. Установлено, что децидуализированные клетки эндометрия человека в культуре реагируют на введение активина А, повышая секрецию матриксной металлопротеиназы 2, а ингибин А блокирует этот активин-опосредованный ответ [55]. Повышение секреции мРНК α -субъединицы ингибина стромальными клетками коррелирует с уровнем мРНК бетагликана в децидуальной ткани [54, 55].

Известно, что главным источником ингибинов при беременности служит фетоплацентарный комплекс. Ингибин может продуцироваться как цитотрофобластом, так и синцитиотрофо-

бластом. В отличие от низких уровней ингибина А, образующихся в небеременной матке, клетки синцитиотрофобласта плаценты активно продуцируют ингибин А вместе с бетагликанами [31, 54, 55]. В плаценте выявлена экспрессия мРНК как α -субъединицы, так и обеих β -субъединиц [31, 54, 55]. Точная роль ингибинов в плаценте не ясна. Ряд наблюдений доказывает, что ингибины и активины могут играть важную роль в регуляции секреции хорионического гонадотропина и стероидов плацентой, участвовать в патогенезе некоторых нарушений ее функции, при этом ингибин является мощным антагонистом стимулирующего влияния активина [31, 55].

Концентрация ингибина А на самых ранних сроках беременности значительно выше, чем у небеременных. Предполагается, что на самых ранних стадиях беременности ингибин А синтезируется клетками желтого тела [56]. Затем он начинает секретироваться клетками других тканей, например плацентой. Повышение секреции ингибина А экстрагонадными тканями может быть главной причиной супрессии выработки ФСГ гипофизом в период беременности. Уровень ингибина А можно определить в крови беременной уже на девятый день после выхода ооцита, и его появление совпадает с повышением уровня хорионического гонадотропина. К 8–10-й неделе беременности уровень ингибина А повышается до максимума, а с 14-й до 20-й недели начинает снижаться и наступает фаза плато, после чего его уровень снова медленно повышается, а затем происходит резкий подъем в III триместре [53]. Динамика содержания ингибина А позволяет предположить, что первый его пик отражает функцию желтого тела, а дальнейшее нарастание — функцию быстро растущей плаценты [55]. Уровень ингибина В на всем протяжении беременности остается без изменений [51]. После родов ингибин исчезает из сыворотки матери в течение первых суток [53].

Ингибины и репродуктивная система мужчины

В отличие от яичника, клетки Сертоли яичек взрослого мужчины продуцируют в основном ингибин В, в то время как ингибин А образуется в очень небольших количествах [58]. Ингибины А и В обнаруживаются у плодов мужского пола уже на 14–16-й неделе беременности [59]. Существуют данные о присутствии α -субъединицы мРНК ингибина только еще в развивающемся эмбриональном семеннике и повышении ее уровня к моменту рожде-

ния [60]. Продукция ингибина А у мальчиков во внутриутробном периоде связана с закладкой и развитием репродуктивного аппарата, но значимых количеств ингибина А у мальчиков или у мужчин не вырабатывается. Возможно, есть какие-то патологические состояния, когда происходит усиление секреции ингибина А в мужском организме. Биологически активной формой ингибина у мужчин является ингибин В. Концентрация ингибина В во внутриутробном периоде прямо коррелирует с уровнем тестостерона и обратно — с уровнем ФСГ, что указывает на внутриутробное формирование этих регуляторных механизмов [59]. Известно, что у мальчиков в грудном возрасте уровень ингибина В быстро повышается параллельно с уровнем ФСГ, достигая пика через 3–4 мес. после рождения. Далее уровень ингибина В снижается, достигая минимума в 6–10 лет, и остается низким до пубертатного периода [61]. В возрасте 10–13 лет, еще до начала полового созревания, формируется основной пул клеток Сертоли, что сопровождается увеличением продукции ингибина В, и потом он находится на достаточно высоком уровне в связи с тем, что количество клеток Сертоли остается относительно постоянным и определяет продукцию сперматозоидов семенниками в репродуктивном периоде [61–63]. Обе субъединицы ингибина В (α и β В) экспрессируются и в клетках Сертоли, и в клетках Лейдига. И хотя димеры ингибина В производятся и клетками Сертоли, и зародышевыми клетками, и клетками Лейдига, большинство исследователей считает, что основной источник циркулирующего ингибина В у мужчин — это клетки Сертоли.

Как и у женщин, ингибин В у мужчин является основным ингибитором секреции ФСГ [64]. В свою очередь, ФСГ стимулирует продукцию ингибина В клетками Сертоли, образуя классическую петлю обратной связи в мужской оси гипофизарно-гонадной области [3, 64].

Продукция ингибина регулируется сперматогенезом. Установлено, что уровни ингибина В в сыворотке крови положительно коррелируют с количеством клеток Сертоли, с количеством и концентрацией сперматозоидов и объемом яичек [65]. Это указывает на паракринную роль ингибина в регуляции сперматогенеза. Мужчины с нарушенным сперматогенезом имеют более низкие уровни циркулирующего ингибина В по сравнению с мужчинами без таких нарушений [66]. Однако некоторые исследователи оспаривают корреляцию между

уровнем ингибина и количеством сперматозоидов у мужчин [67, 68]. В целом паракринная роль ингибинов в яичках до конца не изучена.

Таким образом, с момента первоначального открытия ингибина в качестве гормона, угнетающего секрецию ФСГ, появились данные о его многообразных функциях как в репродуктивной биологии, так и в эмбриональном развитии. Однако необходимы дальнейшие исследования, которые позволят более точно определить роль ингибина в процессах регуляции репродуктивной системы и оценить его клиническое значение в репродуктивной медицине.

Литература

- Makanji Y, Zhu J, Mishra R, et al. Inhibin at 90: from discovery to clinical application, a historical review. *Endocr Rev*. 2014;35(5):747-794. <https://doi.org/10.1210/er.2014-1003>.
- Namwanje M, Brown CW. Activins and Inhibins: Roles in Development, Physiology, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(7):a021881. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021881>.
- de Kretser DM, Loveland KL, Meehan T, et al. Inhibins, activins and follistatin: actions on the testis. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;180(1-2):87-92. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(01\)00502-0](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(01)00502-0).
- Yding Andersen C. Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle. *Mol Hum Reprod*. 2017;23(1):16-24. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw070>.
- Trombly DJ, Woodruff TK, Mayo KE. Roles for transforming growth factor beta superfamily proteins in early folliculogenesis. *Semin Reprod Med*. 2009;27(1):14-23. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1108006>.
- Kristensen SG, Mamsen LS, Jeppesen JV, et al. Hallmarks of human small antral follicle development: implications for regulation of ovarian steroidogenesis and selection of the dominant follicle. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:376. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00376>.
- McCullagh DR. Dual endocrine activity of the testes. *Science*. 1932;76(1957):19-20. <https://doi.org/10.1126/science.76.1957.19>.
- Schwartz NB, Channing CP. Evidence for ovarian "inhibin": suppression of the secondary rise in serum follicle stimulating hormone levels in proestrous rats by injection of porcine follicular fluid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977;74(12):5721-5724. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5721>.
- Keogh EJ, Lee VW, Rennie GC, et al. Selective suppression of FSH by testicular extracts. *Endocrinology*. 1976;98(4):997-1004. <https://doi.org/10.1210/endo-98-4-997>.
- Robertson DM, Foulds LM, Leversha L, et al. Isolation of inhibin from bovine follicular fluid. *Biochem Biophys Res Commun*. 1985;126(1):220-226. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(85\)90594-7](https://doi.org/10.1016/0006-291x(85)90594-7).
- Ling N, Ying SY, Ueno N, et al. Isolation and partial characterization of a Mr 32,000 protein with inhibin activity from porcine follicular fluid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(21):7217-7221. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.21.7217>.
- Robertson DM. Inhibins and activins in blood: predictors of female reproductive health? *Mol Cell Endocrinol*. 2012;359(1-2):78-84. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.016>.
- Wijayarathna R, de Kretser DM. Activins in reproductive biology and beyond. *Hum Reprod Update*. 2016;22(3):342-357. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv058>.
- Stenvers KL, Findlay JK. Inhibins and activins: towards the future. A tribute to the late Professor Wylie W. Vale. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;359(1-2):1. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.03.001>.
- Kondi-Pafiti A, Grigoriadis C, Samiotaki D, et al. Immunohistochemical study of inhibin A and B expression in placentas from normal and pathological gestations. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013;40(1):109-112.
- Thackray VG, Mellon PL, Coss D. Hormones in synergy: regulation of the pituitary gonadotropin genes. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;314(2):192-203. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.09.003>.
- Makanji Y, Harrison CA, Robertson DM. Feedback regulation by inhibins A and B of the pituitary secretion of follicle-stimulating hormone. *Vitam Horm*. 2011;85:299-321. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385961-7.00014-7>.
- Mason AJ, Niall HD, Seeburg PH. Structure of two human ovarian inhibins. *Biochem Biophys Res Commun*. 1986;135(3):957-964. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(86\)91021-1](https://doi.org/10.1016/0006-291x(86)91021-1).
- Antenos M, Stemler M, Boime I, Woodruff TK. N-linked oligosaccharides direct the differential assembly and secretion of inhibin alpha- and betaA-subunit dimers. *Mol Endocrinol*. 2007;21(7):1670-1684. <https://doi.org/10.1210/me.2007-0050>.
- Massague J. A very private TGF-beta receptor embrace. *Mol Cell*. 2008;29(2):149-150. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.01.006>.
- Zhu J, Lin SJ, Zou C, et al. Inhibin alpha-subunit N terminus interacts with activin type IB receptor to disrupt activin signaling. *J Biol Chem*. 2012;287(11):8060-8070. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.293381>.
- del Re E, Sidis Y, Fabrizio DA, et al. Reconstitution and analysis of soluble inhibin and activin receptor complexes in a cell-free system. *J Biol Chem*. 2004;279(51):53126-53135. <https://doi.org/10.1074/jbc.M408090200>.
- Tsuchida K, Nakatani M, Yamakawa N, et al. Activin isoforms signal through type I receptor serine/threonine kinase ALK7. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;220(1-2):59-65. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2004.03.009>.
- Шпаков А.О. Регуляция и молекулярные механизмы функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. — СПб.: Изд-во Политехнического ун-та, 2017. — 284 с. [Shpakov AO. Regulyatsiya i molekulyarnye mekhanizmy funktsionirovaniya gipotalamo-gipofizarno-gonadnoy osi. Saint Petersburg; 2017. 284 p. (In Russ.)]

25. Wang C, Li C, Li H, et al. Downregulation of the expression of inhibin alpha subunit and betaglycan in porcine cystic follicles. *J Vet Med Sci.* 2015;77(11):1419-1425. <https://doi.org/10.1292/jvms.14-0617>.
26. Li Y, Schang G, Boehm U, et al. SMAD3 Regulates follicle-stimulating hormone synthesis by pituitary gonadotrope cells *in vivo*. *J Biol Chem.* 2017;292(6):2301-2314. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.759167>.
27. Bernard DJ, Tran S. Mechanisms of activin-stimulated FSH synthesis: the story of a pig and a FOX. *Biol Reprod.* 2013;88(3):78. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.107797>.
28. Sandoval-Guzman T, Gongrich C, Moliner A, et al. Neuroendocrine control of female reproductive function by the activin receptor ALK7. *FASEB J.* 2012;26(12):4966-4976. <https://doi.org/10.1096/fj.11-199059>.
29. Fortin J, Ongaro L, Li Y, et al. Minireview: activin signaling in gonadotropes: what does the FOX say... to the SMAD? *Mol Endocrinol.* 2015;29(7):963-977. <https://doi.org/10.1210/me.2015-1004>.
30. Li Y, Fortin J, Ongaro L, et al. Betaglycan (TGFBR3) Functions as an Inhibin A, but not inhibin B, coreceptor in pituitary gonadotrope cells in mice. *Endocrinology.* 2018;159(12):4077-4091. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00770>.
31. Ciarmela P, Florio P, Toti P, et al. Expression of betaglycan in pregnant issues throughout gestation. *Eur J Endocrinol.* 2003;433-437. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490433>.
32. Hofland J, de Jong FH. Inhibins and activins: Their roles in the adrenal gland and the development of adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;359(1-2):92-100. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.06.005>.
33. Burger LL, Dalkin AC, Aylor KW, et al. GnRH pulse frequency modulation of gonadotropin subunit gene transcription in normal gonadotropes-assessment by primary transcript assay provides evidence for roles of GnRH and follistatin. *Endocrinology.* 2002;143(9):3243-3249. <https://doi.org/10.1210/en.2002-220216>.
34. Ciccone NA, Kaiser UB. The biology of gonadotroph regulation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16(4):321-327. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32832d88fb>.
35. Walton KL, Makanji Y, Harrison CA. New insights into the mechanisms of activin action and inhibition. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;359(1-2):2-12. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.06.030>.
36. Coss D, Thackray VG, Deng C-X, Mellon PL. Activin regulates luteinizing hormone β -subunit gene expression through smad-binding and homeobox elements. *Mol Endocrinol.* 2005;19(10):2610-2623. <https://doi.org/10.1210/me.2005-0047>.
37. Fernandez-Vazquez G, Kaiser UB, Albarracin CT, Chin WW. Transcriptional activation of the gonadotropin-releasing hormone receptor gene by activin A. *Mol Endocrinol.* 1996;10(4):356-366. <https://doi.org/10.1210/mend.10.4.8721981>.
38. Yamada Y, Yamamoto H, Yonehara T, et al. Differential activation of the luteinizing hormone beta-subunit promoter by activin and gonadotropin-releasing hormone: a role for the mitogen-activated protein kinase signaling pathway in LbetaT2 gonadotrophs. *Biol Reprod.* 2004;70(1):236-243. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.019588>.
39. Pernasetti F, Vasilyev VV, Rosenberg SB, et al. Cell-specific transcriptional regulation of follicle-stimulating hormone-beta by activin and gonadotropin-releasing hormone in the LbetaT2 pituitary gonadotrope cell model. *Endocrinology.* 2001;142(6):2284-2295. <https://doi.org/10.1210/endo.142.6.8185>.
40. Jin JM, Yang WX. Molecular regulation of hypothalamus-pituitary-gonads axis in males. *Gene.* 2014;551(1):15-25. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.08.048>.
41. Елесина И.Г., Чеботарева Ю.Ю. Современные аспекты регуляции менструального цикла в периоде полового созревания // Проблемы женского здоровья. — 2014. — Т. 9. — № 1. — С. 52–57. [Elesina IG, Chebotareva YY. Modern aspects of regulation menstrual cycle during puberty. *Problemy zhenskogo zdorov'ya.* 2014;9(1):52-57. (In Russ.)]
42. Sehested A, Juul AA, Andersson AM, et al. Serum inhibin A and inhibin B in healthy prepubertal, pubertal, and adolescent girls and adult women: relation to age, stage of puberty, menstrual cycle, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(4):1634-1640. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.4.651.2>
43. Tencer J, Lemaire P, Brailly-Tabard S, Brauner R. Serum inhibin B concentration as a predictor of age at first menstruation in girls with idiopathic central precocious puberty. *PLoS One.* 2018;13(12):e0205810. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205810>.
44. Welt CK. Regulation and function of inhibins in the normal menstrual cycle. *Semin Reprod Med.* 2004;22(3):187-193. <https://doi.org/10.1055/s-2004-831894>.
45. Welt CK, Schneyer AL. Differential regulation of inhibin B and inhibin A by follicle-stimulating hormone and local growth factors in human granulosa cells from small antral follicles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):330-336. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7107>.
46. Knight PG, Glister C. TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction.* 2006;132(2):191-206. <https://doi.org/10.1530/rep.1.01074>.
47. Lee YK, Park NH, Kim JW, et al. Characteristics of recurrence in adult-type granulosa cell tumor. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(4):642-647. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.01065.x>.
48. Campbell BK, Baird DT. Inhibin A is a follicle stimulating hormone-responsive marker of granulosa cell differentiation, which has both autocrine and paracrine actions in sheep. *J Endocrinol.* 2001;169(2):333-345.
49. Young JM, McNeilly AS. Inhibin removes the inhibitory effects of activin on steroid enzyme expression and androgen production by normal ovarian thecal cells. *J Mol Endocrinol.* 2012;48(1):49-60. <https://doi.org/10.1530/JME-11-0134>.

50. Hoang YD, McTavish KJ, Chang RJ, Shimasaki S. Paracrine regulation of theca androgen production by granulosa cells in the ovary. *Fertil Steril*. 2013;100(2):561-567. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.016>.
51. Тотчиев Г.Ф., Котикова Н.П., Семятов С.Д., Токтар Л.Р. Менопауза. Современные аспекты прогнозирования // Вестник Российского университета дружбы народов. — Серия «Медицина». — 2012. — № 5. — С. 494–499. [Totchiev GF, Kotikova NP, Semyatov SD, Toktar LR. Menopause. Contemporary prediction aspects. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya "Meditsina"*. 2012;(5):494-499. (In Russ.)]
52. Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause*. 2008;15(4 Pt 1):603-612. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318174ea4d>.
53. Muttukrishna S, George L, Fowler PA, et al. Measurement of serum concentrations of inhibin-A (α - β A dimer) during human pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42(4):391-397. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb02648.x>.
54. Jones RL, Salamonsen LA, Critchley HO, et al. Inhibin and activin subunits are differentially expressed in endometrial cells and leukocytes during the menstrual cycle, in early pregnancy and in women using progestin-only contraception. *Mol Hum Reprod*. 2000;6(12):1107-1117. <https://doi.org/10.1093/molehr/6.12.1107>.
55. Jones RL, Findlay JK, Farnworth PG, et al. Activin A and inhibin A differentially regulate human uterine matrix metalloproteinases: potential interactions during decidualization and trophoblast invasion. *Endocrinology*. 2006;147(2):724-732. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1183>.
56. Treetampinich C, O'Connor AE, MacLachlan V, et al. Maternal serum inhibin A concentrations in early pregnancy after IVF and embryo transfer reflect the corpus luteum contribution and pregnancy outcome. *Hum Reprod*. 2000;15(9):2028-2032. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.9.2028>.
57. Than NG, Romero R, Hillermann R, et al. Prediction of pre-eclampsia — a workshop report. *Placenta*. 2008;29 Suppl A: S83-85. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2007.10.008>.
58. Marchetti C, Hamdane M, Mitchell V, et al. Immunolocalization of inhibin and activin α and β B subunits and expression of corresponding messenger RNAs in the human adult testis. *Biol Reprod*. 2003;68(1):230-235. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.004424>.
59. Muttukrishna S, Jauniaux E, McGarrigle H, et al. *In-vivo* concentrations of inhibins, activin A and follistatin in human early pregnancy. *Reprod Biomed Online*. 2004;8(6):712-719. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61653-7](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61653-7).
60. Small CL, Shima JE, Uzumcu M, et al. Profiling gene expression during the differentiation and development of the murine embryonic gonad. *Biol Reprod*. 2005;72(2):492-501. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.104.033696>.
61. Chada M, Prusa R, Bronsky J, et al. Inhibin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and testosterone during childhood and puberty in males: changes in serum concentrations in relation to age and stage of puberty. *Physiol Res*. 2003;52(1):45-51.
62. McLachlan RI. Approach to the patient with oligozoospermia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):873-880. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3650>.
63. Sharpe RM. Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010;365(1546):1697-1712. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0206>.
64. Пашкова Е.Ю., Калинин С.Ю. Мужское бесплодие в XXI веке — реалии и перспективы. Новые возможности использования стимулирующей терапии гонадотропинами // Эффективная фармакотерапия. — 2013. — № 1. — С. 26–31. [Pashkova EY, Kalinchenko SY. Muzhskoe besplodie v XXI veke — realii i perspektivy. Novye vozmozhnosti ispol'zovaniya stimuliruyushchei terapii gonadotropinami. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;(1):26-30. (In Russ.)]
65. Jorgensen N, Liu F, Andersson AM, et al. Serum inhibin-B in fertile men is strongly correlated with low but not high sperm counts: a coordinated study of 1,797 European and US men. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2128-2134. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.12.051>.
66. Adamopoulos D, Kapolla N, Nicopoulou S, et al. Assessment of Sertoli cell functional reserve and its relationship to sperm parameters. *Int J Androl*. 2003;26(4):215-225. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2605.2003.00417.x>.
67. Goulis DG, Tsamets C, Iliadou PK, et al. Serum inhibin B and anti-Mullerian hormone are not superior to follicle-stimulating hormone as predictors of the presence of sperm in testicular fine-needle aspiration in men with azoospermia. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1279-1284. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.010>.
68. Nowroozi MR, Radkhan K, Ayati M, et al. Serum inhibin B concentration as a prognostic factor for prediction of sperm retrieval in testis biopsy of patients with azoospermia. *Arch Iran Med*. 2008;11(1):54-56. <https://doi.org/10.1111/AIM.0013>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Зарина Кудратовна Абдулкадырова — канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: spb.zarika.los@mail.ru.

Елена Ивановна Абашова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-2399-3108>. SPIN-код: 2133-0310. E-mail: abashova@yandex.ru.

Zarina K. Abdulkadyrova — MD, PhD, Assistant. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: spb.zarika.los@mail.ru.

Elena I. Abashova — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2399-3108>. SPIN-code: 2133-0310. E-mail: abashova@yandex.ru.