



## ЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИНА КАК МАРКЕРА СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ Часть 2. Клиническое значение ингибинов в репродуктивной медицине

© З.К. Абдулкадырова<sup>1</sup>, М.И. Ярмолинская<sup>2,3</sup>, А.М. Гзгзян<sup>1,2</sup>, Л.Х. Джемлиханова<sup>1,2</sup>, Е.И. Абашова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

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

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Абдулкадырова З.К., Ярмолинская М.И., Гзгзян А.М., и др. Значение ингибина как маркера состояния репродуктивной системы. Часть 2. Клиническое значение ингибинов в репродуктивной медицине // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 5. – С. 91–106. <https://doi.org/10.17816/JOWD68591-106>

Поступила: 07.08.2019

Одобрена: 11.09.2019

Принята: 07.10.2019

■ В начале 2000-х гг. определение уровня ингибина активно использовали для диагностики опухолей яичников, в качестве диагностического маркера при пренатальном скрининге синдрома Дауна, а также в качестве прогностического маркера овариального резерва при применении вспомогательных репродуктивных технологий. Однако в настоящее время ингибин как маркер состояния репродуктивной системы используют редко. В то же время многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о важнейшей роли ингибина в процессах фолликулогенеза и сперматогенеза, а также в процессах имплантации и плацентации. Это позволяет значительно расширить диагностический спектр определения уровня ингибина при различных нарушениях функции репродуктивной системы как женщины, так и мужчины.

■ **Ключевые слова:** ингибин А; ингибин В; фолликулостимулирующий гормон; репродуктивная система; фолликулогенез; сперматогенез; овариальный резерв; гранулезоклеточные опухоли; преэклампсия.

## INHIBIN AS A REPRODUCTIVE BIOMARKER

### Part 2. Clinical significance of inhibins in reproductive medicine

© Z.K. Abdulkadyrova<sup>1</sup>, M.I. Yarmolinskaya<sup>2,3</sup>, A.M. Gzgzian<sup>1,2</sup>, L.Kh. Dzhemlikhanova<sup>1,2</sup>, E.I. Abashova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Abdulkadyrova ZK, Yarmolinskaya MI, Gzgzian AM, et al. Inhibin as a reproductive biomarker. Part 2. Clinical significance of inhibins in reproductive medicine. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(5):91-106. <https://doi.org/10.17816/JOWD68591-106>

Received: August 7, 2019

Revised: September 11, 2019

Accepted: October 7, 2019

■ In the early 2000s, the determination of inhibin levels was used actively for the diagnosis of ovarian tumors, as a diagnostic marker for prenatal screening of Down syndrome, as well as a prognostic marker for ovarian reserve when conducting assisted reproductive technologies. However, to date, inhibin is rarely used as a marker for reproductive function. At the same time, numerous studies of recent years indicate the crucial role of inhibin in folliculogenesis and spermatogenesis, as well as in implantation and placentation. This allows to significantly expand the diagnostic spectrum of inhibin levels in various disorders of the reproductive system of both women and men.

■ **Keywords:** inhibin A; inhibin B; follicle-stimulating hormone; reproductive system; folliculogenesis; spermatogenesis; ovarian reserve; granule cell tumors; preeclampsia.

В настоящее время большое внимание уделяют поиску информативных надежных маркеров для диагностики различных нарушений функций репродуктивной системы как у жен-

щин, так и у мужчин. Одним из таких потенциальных биохимических маркеров для оценки функций яичников у женщин и тестикул у мужчин может быть ингибин, который, как

известно, принимает активное участие в фолликулогенезе и сперматогенезе. Основными источниками ингибина А у женщин являются желтое тело яичника и плацента, поэтому его диагностическая ценность связана прежде всего с различными осложнениями беременности, такими как невынашивание, плацентарная недостаточность, преэклампсия, аномалии развития плода и др. У мужчин ингибин А вырабатывается в очень небольших количествах, в связи с чем не используется в диагностических целях. Основным источником ингибина В служат клетки гранулезы растущих фолликулов у женщин и клетки Сертоли яичек у мужчин. Это позволяет использовать ингибин В в качестве маркера фолликулярной активности и овариального резерва яичников, сперматогенеза, прогнозировать эффективность лечения бесплодия с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также диагностировать органическую патологию и оценивать эффективность ее лечения.

### **Ингибин как маркер преждевременного полового развития и овариального резерва**

Известно, что в детском возрасте продукция ингибина находится на довольно низком уровне. К моменту полового созревания количество ингибина В у девочек быстро и значительно увеличивается, при этом количество ингибина А не изменяется [1]. Продукция ингибина А значительно увеличивается только с момента установления у девочки регулярного менструального цикла. Это позволяет использовать определение уровня ингибина В у девочек в комплексной диагностике преждевременного полового созревания и оценке зрелости половых желез [2].

Ингибины секретируют мелкие развивающиеся антральные фолликулы. Уровень ингибинов А и В коррелирует с количеством фолликулов в яичниках. С возрастом число примордиальных фолликулов резко уменьшается и, следовательно, продукция ингибинов снижается [3]. При этом установлено, что сначала происходит резкое снижение уровня ингибина В, в то время как уровень ингибина А может длительно оставаться стабильным [3]. Важно отметить, что уровень ингибина В более чувствителен к редукции фолликулярного аппарата по сравнению с уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Таким образом, уровень ингибина В можно рассматривать в качестве одного из индикаторов начинающегося угасания репродуктивной

функции, связанного с нарастающим сокращением овариального резерва, и приближения менопаузы, наряду с определением уровня антимюллерова гормона (АМГ) и ФСГ.

### **Ингибин как предиктор оценки эффективности индукции овуляции при лечении бесплодия**

Широкое использование методов ВРТ в лечении различных форм женского и мужского бесплодия диктует необходимость поиска достоверных маркеров функционального состояния репродуктивной системы. Основой успешного выполнения программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) является получение максимально возможного числа зрелых ооцитов. В то же время сам процесс стимуляции овуляции может сопровождаться атрезией части фолликулов или неполноценностью развития ооцитов, что, естественно, влияет на исход ЭКО. Причины «слабого» или неадекватного ответа яичников до настоящего времени не до конца изучены, и процесс роста фолликулов от примордиальной стадии до овуляции доминантного фолликула остается наиболее важной частью исследований в репродукции человека.

Известно, что фолликулогенез не только зависит от гипофизарных гонадотропинов, но и опосредован внутрияичниковыми факторами. Одним из значимых паракринных регуляторов фолликулогенеза, определяющих рост и дифференцировку фолликулов, является ингибин. Изучению возможности клинического применения определения уровня ингибина в крови пациентов с бесплодием как маркера овариального резерва и прогнозирования эффективности программ ВРТ посвящены многочисленные исследования [4–7]. Установлено, что уровень ингибина В в раннюю фолликулярную фазу в крови женщин, проходящих лечение методами ВРТ, коррелирует с количеством извлеченных и оплодотворенных ооцитов, однако не всегда коррелирует с частотой наступления беременности [5–7]. Имеются данные о более высоком уровне ингибина А и ингибина В в день пункции фолликулов как в сыворотке крови, так и в фолликулярной жидкости у женщин с синдромом гиперстимуляции яичников, развившимся в результате проведения ВРТ, по сравнению с женщинами без синдрома гиперстимуляции [7].

Однако в настоящее время определению уровня ингибина в крови женщин, вступающих в программы ВРТ, отводят лишь второстепен-

ную роль в связи с более информативным предиктором овариального резерва и плохого ответа яичников на стимуляцию — уровнем АМГ. Это обусловлено тем, что синтез АМГ в меньшей степени зависит от уровня ФСГ, чем образование ингибина В или Е2, так как АМГ секретируется гранулезными клетками не только малых антральных, но и преантральных фолликулов, на которые ФСГ не оказывает влияния. Именно поэтому концентрация АМГ в крови, в отличие от ингибина В и Е2, является достаточно стабильной величиной и мало изменяется в течение менструального цикла. При этом уровень АМГ в крови более выраженно коррелирует с базальным числом антральных фолликулов, чем уровни ингибина В и Е2, что позволяет рассматривать этот показатель в качестве маркера овариального резерва [8].

Перспективным и качественно новым этапом в изучении прогностических маркеров эффективности лечения бесплодия в программах ВРТ в настоящее время является исследование протеомного профиля фолликулярной жидкости [4, 9, 10]. В состав фолликулярной жидкости входят различные белки, липиды, гормоны, цитокины и другие биологически активные соединения, которые могут значительно влиять на качество ооцитов, а также последующее развитие эмбриона [4, 9, 10]. При этом ключевую роль играют белки, которые участвуют в регуляторных, ферментативных и оксидативных процессах. По этой причине многие исследования указывают на то, что сопоставление белкового состава фолликулярной жидкости у женщин с разными исходами программ ЭКО позволит найти потенциальные специфические биомаркеры для оценки качества ооцитов и эмбрионов, а также для прогнозирования клинических результатов ВРТ [4, 9–11].

У пациентов с отсутствием беременности после применения программ ВРТ выявлено как увеличение содержания в фолликулярной жидкости белков, создающих неблагоприятные условия для созревания ооцитов и обеспечения оплодотворения (цитохрома, гистидинсодержащего гликопротеина, дермицидина, коллагеназы IV типа, сосудистого эндотелиального фактора роста и  $\alpha$ -субъединицы ингибина), так и уменьшение количества белков, необходимых для обеспечения процессов фолликулогенеза и созревания ооцитов (гуманина, цистатина С, ингибитора 2 металлопротеиназы, коагуляционного фактора Х, ангиотензина, протокадгерина-2 $\alpha$ , субъединицы белка,

связывающего инсулиноподобный фактор роста, а также бета-глобулина, ингибинов А и В) [4, 9–11].

Ингибины А и В принимают активное участие в процессах фолликулогенеза, поэтому их уровень в фолликулярной жидкости может быть одним из индикаторов роста и созревания фолликулов, а также прогностическим маркером эффективности лечения бесплодия в программах ВРТ. В ряде работ показано, что высокие уровни ингибинов А и В в фолликулярной жидкости коррелируют с высоким ответом яичников на стимуляцию овуляции и с более высокой частотой наступления беременности в программах ВРТ [4, 9–11]. В то же время представлены данные, указывающие на сверхэкспрессию свободной  $\alpha$ -субъединицы ингибина и низкую экспрессию бета-глобулина в фолликулярной жидкости женщин с низким качеством эмбрионов и отрицательным исходом программы ВРТ, тогда как в фолликулярной жидкости женщин с наступившей беременностью уровень мРНК  $\alpha$ -субъединицы ингибина был значительно ниже [9]. Свободная  $\alpha$ -субъединица ингибина, продуцируемая кумулюсными клетками, входит в состав как ингибина А, так и ингибина В и подавляет развитие ооцит-кумуляного комплекса. Ингибины и их свободные субъединицы выполняют различные паракринные функции в процессе созревания фолликула и яйцеклетки. Свободная  $\alpha$ -субъединица ингибирует связывание ФСГ со своим рецептором на кумулюсных клетках, тем самым уменьшая стимулирующее действие ФСГ на созревание ооцит-кумуляного комплекса, а также препятствуют позитивному действию активина А на созревание ооцитов. Повышенный уровень свободной  $\alpha$ -субъединицы ингибина в фолликулярной жидкости, очевидно, создает неблагоприятные условия для цитоплазматического и ядерного созревания ооцитов, препятствуя наступлению беременности в программах ВРТ.

В последнее время стало появляться все больше данных, подтверждающих участие цитокинов, принадлежащих семейству трансформирующих факторов роста (TGF- $\beta$ ), в контроле процесса овуляции у женщин. Известно, что подавление продукции ингибина вызывает множественные овуляции и увеличение секреции ФСГ в гипофизе, что, по-видимому, является основным механизмом, стимулирующим рост дополнительных фолликулов [12]. Возможно, ключевую роль в этих процессах играют другие члены семейства TGF- $\beta$  — фак-

тор дифференциации роста 9 (GDF9) и костный морфогенетический белок 15 (BMP15). Исследования последних лет демонстрируют большой интерес к изучению роли BMP15 и GDF9 в фертильности женщин [13–15]. Было обнаружено, что так называемые гены плодовитости семейства костных морфогенетических белков (*BMP15*, *GDF9*, *BMPR1*) принимают участие в механизмах, контролирующих скорость и количество овуляций, а следовательно, и плодовитость у млекопитающих. Так, выявлено, что высокая плодовитость французской породы овец Lacaune связана со сверхэкспрессией гена *B4GALNT2* в яичнике, приводящей к атипичному гликозилированию ингибина, а среди коргорты пациентов со склонностью к дизиготным близнецам чаще встречается полиморфизм генов *GDF9*, *BMP15*, *BMPR1B* и *SMAD3* (кодирующие сигнальный фактор BMP15/GDF9) [16, 17]. Механизмы, с помощью которых BMP15 и GDF9 контролируют скорость овуляции, полностью не изучены. У женщин GDF9 и BMP15 экспрессируются только в ооцитах и, будучи ооцит-специфическими факторами роста, принимают активное участие в репродукции и регулируют дифференцировку фолликулярных соматических клеток яичника и качество ооцитов. GDF9 и BMP15 обладают высокой гомологией и активно взаимодействуют друг с другом на генетическом, биохимическом и функциональном уровнях. Действуя отдельно или в синергии друг с другом, BMP15 и GDF9 контролируют пролиферацию гранулезных клеток и их чувствительность к ФСГ, тем самым могут модулировать рост и созревание фолликулов, а в дальнейшем влиять на развитие здорового эмбриона [13]. Гетеродимеризация GDF9 и BMP15 приводит к появлению биологически более мощного и активного лиганда (кумулина), который сигнализирует исключительно через путь SMAD2/3. Секретируемый ооцитами кумулин, вероятно, является центральным регулятором фертильности у моноовулирующих млекопитающих. Как кумулин, ковалентная зрелая форма гетеродимера, так и прокумулин проявляют высокую биоактивность в отношении гранулезных клеток, активируя сигнальные пути SMAD2/3 и SMAD1/5/8 и способствуя пролиферации и экспрессии ряда генов, связанных с регулируемой ооцитами дифференцировкой гранулезных клеток. При этом было показано, что кумулин сильнее влияет на клетки гранулезы, но при этом не влияет на качество эмбрионов, тогда как прокумулин улучшает качество

ооцитов [14]. Добавление к ооцитам очищенного прокумулина при проведении программ ЭКО может значительно повышать качество ооцитов, оказывая выраженное влияние на развитие эмбрионов и выживание плода, тем самым повышая эффективность лечения бесплодия [18]. Существуют данные, что высокий уровень BMP15 в фолликулярной жидкости пациентов в циклах ЭКО коррелирует с более высокой частотой оплодотворения и лучшим качеством развития эмбрионов, а также продемонстрирована статистически значимая связь между аллелем гена *BMP15-9G* и выраженностью реакции на стимуляцию яичников в циклах ЭКО [19, 20].

В некоторых исследованиях показано, что GDF9 и BMP15 могут влиять на секрецию ингибина и активина [15, 21, 22]. По некоторым данным, BMP15 может активировать *in vitro* транскрипцию генов, кодирующих субъединицы ингибина в клетках гранулезы мыши, а взаимодействуя с GDF9, повышает продукцию иммунореактивного ингибина в этих клетках [22]. Обнаружено, что гетеродимер кумулин, синергически взаимодействуя с ФСГ, стимулирует секрецию ингибинов А, В и активина В [15, 21]. При этом по отдельности GDF9 и BMP15 не обладают таким эффектом. Эти данные показывают, что кумулин может осуществлять паракринный контроль ФСГ-индуцированной регуляции ингибина В и активина В, тем самым активно воздействуя на клетки гранулезы и процессы фолликулогенеза.

Результаты исследований позволяют предположить, что результативность программ ВРТ во многом зависит от особенностей протеомного состава фолликулярной жидкости, а также расширяют представления о молекулярных механизмах, обеспечивающих эффективность ЭКО. Уровни ингибинов А и В, свободной  $\alpha$ -субъединицы ингибина и бета-глобулина, а также GDF9 и BMP15 в фолликулярной жидкости женщин, проходящих лечение по поводу бесплодия методами ВРТ, могут быть потенциальными индикаторами прогнозирования качества ооцитов, последующего развития эмбрионов и, следовательно, результативности программ ВРТ.

### Уровень ингибина у женщин с различными типами овариальной недостаточности

Известно, что у здоровых женщин репродуктивного возраста в лютеиновой фазе менструального цикла происходит урежение частоты импульсной секреции гонадотропин-рилизинг

гормона (ГнРГ) до 1 раза в 2–4 ч. Это приводит к постепенному регрессу желтого тела и снижению секреции эстрадиола, прогестерона и ингибина А к концу лютеиновой фазы цикла. В результате ослабевает ингибирующее влияние эстрадиола и ингибина А на продукцию ФСГ гипофизом, которая начинает увеличиваться. Повышение уровня ФСГ, в свою очередь, стимулирует секрецию ингибина В в конце лютеиновой фазы цикла. В период лютеин-фолликулярного перехода импульсная секреция ГнРГ резко увеличивается до 1 раза в 90 мин, что играет ключевую роль в нейроэндокринных изменениях, ответственных за повышение секреции ФСГ в этот период. Усиление стимуляции гипофиза в период лютеин-фолликулярного перехода приводит к еще более выраженному увеличению секреции ФСГ, что стимулирует продукцию ингибина В.

Доказательством того, что наибольший вклад в динамическую регуляцию секреции ФСГ вносят изменения частоты импульсной секреции ГнРГ и, как следствие, устранение ингибирующего влияния эстрадиола и ингибина А в период лютеин-фолликулярного перехода, служат результаты исследований, в которых в качестве модели использовали женщин с гипоталамической аменореей, сопровождающейся дефицитом ГнРГ [23]. У пациенток с гипоталамической аменореей происходило некоторое увеличение секреции ФСГ в период лютеин-фолликулярного перехода, но оно не было таким выраженным как у здоровых женщин. При этом ни у одной пациентки с гипоталамической аменореей уровень ингибина В в этот период не повышался. Введение экзогенного ГнРГ в импульсном режиме, приближенном к физиологическому (с частотой 1 раз в 90 мин), в первые 6 дней индуцированного менструального цикла пациенткам с гипоталамической аменореей приводило к резкому увеличению секреции ФСГ до уровня у здоровых женщин в раннюю фолликулярную фазу. Уровень ингибина В также повышался. При более редкой частоте импульсного введения ГнРГ (1 раз в 4 ч) в первые 6 дней индуцированного менструального цикла у женщин с гипоталамическими нарушениями уровня ФСГ и ингибина В были значительно ниже, чем у здоровых женщин и у женщин с более частым введением экзогенного ГнРГ. Кроме того, у женщин с более редкой частотой введения экзогенного ГнРГ удлинялась фолликулярная фаза менструального цикла и происходило торможение роста

фолликулов в яичниках. При этом решающее значение имела именно частота импульсного введения экзогенного ГнРГ, а не его доза.

Эти данные свидетельствуют о том, что, возможно, существует некий критический порог уровня ФСГ или определенная скорость его нарастания в период лютеин-фолликулярного перехода, необходимые для осуществления стимулирующего влияния ФСГ на секрецию ингибина В. Неспособность к адекватному повышению уровня ФСГ в этот период препятствует увеличению секреции ингибина В, что приводит к более медленному росту доминантного фолликула и позднему пиковому повышению уровня эстрадиола. Поскольку различия в уровнях ингибина В были обнаружены еще до повышения уровня эстрадиола и до того, как рост доминантного фолликула был очевиден при ультразвуковом исследовании, можно предположить, что ингибин В может быть одним из ранних маркеров фолликулярного ответа во время введения экзогенных гонадотропинов для лечения бесплодия.

Установлено, что у женщин с гипергонадотропной аменореей уровни ингибинов А и В такие же низкие, как и у женщин в постменопаузе, и не коррелируют с возрастом, длительностью аменореи и уровнем гонадотропинов в сыворотке [24]. При этом существуют данные, что у женщин с аменореей, обусловленной противоопухолевой химиотерапией, яичники продолжают вырабатывать ингибин А, что, вероятно, отражает остаточную функцию яичников и синтез гормонов [25]. Следовательно, уровни ингибинов А и В, наряду с уровнями ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола и АМГ, могут представлять ценность для прогнозирования возобновления функции яичников после химиотерапии.

Большой интерес представляют исследования, посвященные изучению уровня ингибина В у больных аутоиммунным оофоритом. Известно, что переход к менопаузе характеризуется постепенным снижением уровня ингибина В в сыворотке крови. Однако у больных с аутоиммунным оофоритом на начальных этапах наблюдаются селективное повреждение и дегенеративные изменения тека-клеток, которые служат основным источником продукции предшественников эстрадиола в яичнике. При этом клетки гранулы могут некоторое время оставаться неповрежденными и продолжать продуцировать ингибин В. Это подтверждают результаты исследований, в которых выявлено

повышение уровня ингибина В у больных аутоиммунным оофоритом. Известно, что в условиях дефицита эстрадиола на фоне повышения ФСГ ингибин В, будучи антагонистом ФСГ, синтезируется в большем количестве [26, 27]. Это можно использовать в дифференциальной диагностике аутоиммунной недостаточности яичников (нормальные или высокие уровни общего ингибина) и идиопатической овариальной недостаточности (низкие уровни ингибина) [26].

В настоящее время наиболее распространенной формой нарушения репродуктивной функции женщины является нормогонадотропная недостаточность яичников, которая характеризуется неизменным базальным уровнем ФСГ в крови и может быть обусловлена экстрагонадными и овариальными факторами. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность этой патологии составляет до 85 % всех нарушений функции яичников [28]. Наиболее частая причина нормогонадотропной ановуляции — синдром поликистозных яичников (СПКЯ). В исследованиях, посвященных роли ингибинов в патофизиологии СПКЯ, получены противоречивые результаты. Так, имеются сообщения о существенном повышении уровня общего ингибина и ингибина А у женщин с СПКЯ [29, 30]. Это может свидетельствовать об изменениях секреции гормонов, регулирующих рост фолликулов, клетками гранулезы у пациенток с СПКЯ. Ряд авторов не выявили изменений уровня ингибинов А и В у женщин с СПКЯ [31, 32], а в некоторых исследованиях показано, что у больных СПКЯ значительно снижен уровень ингибина А в сыворотке крови и уровень ингибинов А и В в фолликулярной жидкости, взятой в день пункции фолликулов [33, 34].

По результатам исследования А. Tsigkou et al. (2008), у пациенток с СПКЯ отмечалось значительное повышение уровня только общего сывороточного ингибина, в то время как уровень ингибина А имел тенденцию к снижению, а уровень ингибина В не отличался от такового у здоровых женщин [29]. Повышение уровня общего ингибина происходило в раннюю фолликулярную фазу цикла и не зависело от индекса массы тела (ИМТ). При этом уровень ФСГ оставался в пределах нормы. Таким образом, избыток ингибина был недостаточным, чтобы подавлять секрецию ФСГ в ранней фолликулярной фазе менструального цикла. Следовательно, повышенный уровень общего

ингибина не может рассматриваться как механизм, объясняющий относительный дефицит ФСГ или повышенное соотношение ЛГ/ФСГ, обычно встречающееся у пациенток с СПКЯ. Известно, что у больных СПКЯ  $\alpha$ -субъединица ингибина, общая для всех молекул ингибина, экспрессируется как на гранулезных, так и на тека-клетках, вследствие чего экспрессия  $\alpha$ -субъединицы мРНК в яичнике выше, чем экспрессия  $\beta$ -субъединицы. Возможно, переключение синтеза  $\alpha$ -ингибина с гранулезы на тека-интерстициальные клетки у больных СПКЯ и приводит к повышению уровня общего ингибина у этих пациентов. При этом низкие уровни циркулирующего ингибина А и недостаточное повышение уровня ингибина В, несмотря на многочисленные антральные фолликулы у женщин с СПКЯ, могут быть связаны с нарушениями синтеза белков — предшественников  $\alpha$ -ингибина и недостаточной выработкой димерных ингибинов мелкими фолликулами, не достигающими доминантной стадии и не овулирующими. Исходя из этих данных, можно сделать вывод, что общий уровень ингибина в ранней фолликулярной фазе менструального цикла пациенток с СПКЯ повышается главным образом из-за недимерных, неактивных форм ингибина, неспособных оказывать выраженное угнетающее действие на секрецию ФСГ.

В некоторых исследованиях приведены данные об обратной зависимости уровня ингибина В и ИМТ у больных СПКЯ [29–32]. Механизмы, лежащие в основе влияния ожирения на выработку ингибина В, по-видимому, не зависят от самого СПКЯ, поскольку обратная корреляция между ИМТ и концентрацией ингибина В в сыворотке крови наблюдается и у здоровых женщин с регулярным менструальным циклом [31]. Известно, что ИМТ коррелирует с уровнем инсулина. Вероятно, снижению выработки ингибина В способствует гиперинсулинемия, характерная и для ожирения и для СПКЯ, так как существуют данные, что подавление продукции инсулина последовательно повышает уровни сывороточного ингибина В у женщин с избыточным весом при СПКЯ. Кроме того, подавление продукции инсулина сопровождалось снижением уровня тестостерона [32]. Маловероятно, что тестостерон оказывает прямое влияние на ингибин В, так как корреляции между уровнем ингибина В и уровнем тестостерона обнаружено не было [32, 33]. Избыток андрогенов подавляет рост фолликулов при СПКЯ, следовательно, нельзя

исключить, что снижение уровня тестостерона может стимулировать ингибин В косвенным путем, способствуя росту фолликулов.

В ряде исследований выявлена прямая корреляция между уровнем ингибина В и уровнями ЛГ и глобулина, связывающего половые стероидные гормоны (ГСПГ), а также между уровнем ингибина В и количеством антральных фолликулов [30–32]. Наиболее высокий уровень ингибина В был у больных СПКЯ без ожирения и с максимальным уровнем ЛГ [31]. Возможно, именно антагонистическим действием ожирения и высокого уровня ЛГ на секрецию ингибина у больных СПКЯ можно объяснить расхождения в результатах исследований, изучающих содержание ингибинов А и В у пациенток с СПКЯ.

Интересные результаты получены при изучении уровня ингибинов А и В у подростков с СПКЯ [30]. У подростков с СПКЯ резко повышен уровень ингибина А, при этом уровень ингибина В не отличается от этого показателя у подростков без СПКЯ. Выявлены положительные корреляции между уровнем ингибина А и уровнями ЛГ, ГСПГ, дегидроэпиандростеронсульфата. При определении уровня ингибина А в комбинации с определением уровня АМГ установлено повышение чувствительности диагностики СПКЯ у подростков до 96,2 % против 81,1 и 86,8 % соответственно при изолированном определении этих показателей. Результаты этого исследования показали, что определение уровня ингибина А, но не ингибина В в комбинации с определением уровня АМГ может стать достоверным диагностическим маркером СПКЯ у подростков.

Эти противоречивые данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения роли ингибина при различных фенотипах СПКЯ.

### **Ингибины как маркеры онкологических гинекологических заболеваний**

Уровни ингибина могут также иметь диагностическое значение в гинекологической онкологии. Поскольку источником ингибина у женщин являются клетки фолликулярного эпителия яичников, обоснован интерес к изучению его экспрессии в гранулезных клетках опухолей яичников. Впервые ингибин был предложен в качестве опухолевого маркера в начале 90-х гг. XX в., когда было обнаружено повышение его уровня в крови постменопаузальных женщин с подтвержденным раком яичников [35]. Это положило начало серии ра-

бот, посвященных изучению ингибинов у пациенток с опухолями яичников, и были разработаны тест-системы с использованием ингибинов в качестве опухолевых маркеров различных новообразований яичников, прежде всего опухолей стромы полового тяжа [36–38]. Известно, что опухоли стромы полового тяжа — гетерогенная группа опухолей, которая составляет до 7 % всех первичных злокачественных опухолей яичника. Эти опухоли состоят из гранулезных, текальных клеток, клеток Сертоли, Лейдига и других неспецифических стромальных клеток. Важно отличать их от карцином и сарком, по сравнению с которыми они менее злокачественны и более благоприятны прогностически. Экспрессия и повышение уровня ингибина характерны в целом для всех опухолей стромы полового тяжа яичников (сертоли-стромальноклеточных опухолей, теком, гонадобластом), а также, хотя и в меньшей степени, наблюдаются при различных типах аденокарцином яичников (серозной, муцинозной или слизистой карциноме), что может быть использовано для проведения дифференциальной диагностики между гранулезоклеточными опухолями и карциноидом, дисгерминомой, мелкоклеточным раком с гиперкальциемией и некоторыми другими типами опухолей [37, 38].

Самые частые среди гормонопродуцирующих новообразований яичников — гранулезоклеточные опухоли (ГКО). По данным разных авторов, они составляют от 2 до 8 % всех опухолей яичников [36, 39]. Гранулезоклеточные опухоли продуцируют как стероидные (эстрогены, реже — прогестерон и андрогены), так и пептидные (ингибин, АМГ) гормоны. Результаты исследований последних лет показали, что ГКО как взрослого, так и ювенильного типа экспрессируют ингибин. В сыворотке крови пациенток с ГКО заметно повышается уровень иммунореактивного ингибина, который включает как димеры ингибина, так и свободную  $\alpha$ -субъединицу. Преобладающей формой ингибина, секретируемого ГКО, является ингибин В [36–38]. Его уровень более точно отражает статус заболевания. При новообразованиях яичников возможно более чем 60-кратное превышение концентрации ингибина В. Резкое повышение уровня ингибина В у больных ГКО позволяет диагностировать эту патологию с чувствительностью и специфичностью, близкими к 100 %, в то время как чувствительность к ингибину А для диагностики ГКО составляет 67 % [36]. Отмечено, что уровень ингибина

положительно коррелирует с размером опухоли [39]. Прогноз у больных с более высоким уровнем ингибина В хуже, чем у больных с более низкими показателями [38]. Существуют данные, что только у 10–15 % больных ГКО уровень ингибина может находиться в пределах нормальных значений [36]. Установлено, что у больных с рецидивами ГКО концентрация ингибина В в сыворотке крови намного выше, чем у больных с первичной опухолью без рецидива и у здоровых женщин в конце менструального цикла [36, 40, 41]. Представлены данные, что уровень ингибина В повышается раньше появления клинических признаков рецидива заболевания [40] и локальная экспрессия ингибина В может иметь некоторую корреляцию с риском рецидива опухолей гранулезных клеток [41]. У 25–30 % больных через 6–8 лет, а по некоторым данным — через 20–40 лет после удаления самой опухоли могут возникать поздние рецидивы ГКО [36]. Следовательно, пациентки с ГКО нуждаются в пожизненном наблюдении с определением в том числе уровня ингибина В.

При эпителиальных опухолях яичника уровень ингибина А также значимо повышается, однако это происходит не всегда при различных гонадобластомах [37, 38]. Пониженное содержание ингибина А в кистозной жидкости эпителиальных опухолей яичника, как выяснилось недавно, — плохой прогностический признак. Отсутствие синтеза ингибина А клетками опухоли прогностически неблагоприятно и отмечается, как правило, при запущенных стадиях первичной опухоли, свидетельствуя о ее агрессивности [38, 41]. В то же время чем выше степень дифференцировки опухоли, тем выше уровень ингибина А [38]. По некоторым данным, у женщин с эпителиальным раком яичников снижается уровень мРНК бета-глобулина, рецептора TGF- $\beta$  III типа, который модулирует клеточную чувствительность к ингибинам и TGF- $\beta$  [42]. Снижение уровня бета-глобулина коррелирует с тяжестью заболевания. Бета-глобулин играет важную роль в ингибировании инвазивности и миграции рака яичника и действует как супрессор опухоли, активируя антимиграционное и антиинвазивное свойства ингибина. Потеря бета-глобулина может снизить способность ингибина подавлять рост опухоли. Отсутствие клинических проявлений гиперэстрогении (гиперполименореи, менометроррагий, кровянистые выделения у женщин в постменопаузе и др.) у боль-

ных ГКО сочетается с крайне злокачественным течением заболевания [38]. В целом пятилетняя выживаемость женщин с ингибин-иммунопозитивными опухолями достоверно выше, чем в случае отсутствия экспрессии  $\alpha$ -субъединицы ингибина в ткани опухоли.

Особенно ценный прогностический критерий эпителиальных форм рака яичников — высокий уровень ингибина у женщин в постменопаузе, так как ингибин у здоровых женщин в постменопаузальном периоде определяется в очень низкой концентрации (менее 5 пг/мл) или не определяется совсем [40]. Следовательно, повышенные концентрации ингибина у женщин в постменопаузе требуют исключения таких опухолей яичников, как гранулезоклеточная или муцинозная карцинома, для которых данный гормон является специфичным маркером.

Кроме того, определение уровня ингибина А приобретает большое значение у молодых женщин, которые проходят химиотерапевтическое лечение онкологических заболеваний с использованием цитостатических препаратов. Если ингибин А после лечения цитостатиками восстанавливается в среднюю лютеиновую фазу — пациентка перспективна с точки зрения возможного наступления беременности. Если же ингибин А не восстанавливается, то вероятность того, что произошло необратимое истощение овариального резерва, очень высока.

У женщин с ГКО в связи с высокой секрецией эстрадиола развивается гиперплазия эндометрия и могут возникать кровотечения различной интенсивности. Ингибины А и В можно использовать с целью своевременной диагностики опухолей яичников у больных гиперпластическими процессами эндометрия.

При раке эндометрия уменьшается тканевая экспрессия  $\alpha$ -субъединицы ингибина в опухолевой ткани по сравнению с нормальным эндометрием [43]. Пациентки с опухолями, в которых определяется экспрессия  $\alpha$ -субъединицы ингибина, имеют более благоприятный прогноз и более высокую выживаемость [44], поэтому наличие  $\alpha$ -субъединицы ингибина может выступать защитным фактором опухолевой пролиферации эндометрия, и его обнаружение с помощью иммуногистохимического исследования позволяет прогнозировать течение заболевания [43, 44].

Таким образом, комплексное определение уровня общего ингибина, ингибинов А и В, СА-125, эстрадиола и ФСГ совместно с до-

полнительными инструментальными методами исследования может быть использовано для идентификации опухоли яичника, оценки эффективности лечения, своевременного выявления рецидивов и прогнозирования заболевания.

### **Ингибин как маркер осложнений течения беременности**

Основным источником ингибинов при беременности является фетоплацентарный комплекс. При этом с ранних сроков беременности уровень ингибина А постепенно нарастает, в то время как уровень ингибина В на всем ее протяжении остается низким. В связи с этим уровень ингибина А используют как важный и перспективный маркер для диагностики осложнений течения беременности.

По данным ряда исследований, прерыванию беременности на ранних сроках предшествует снижение уровня ингибина А. Имеются сведения, что уровень ингибина А в I триместре беременности значительно ниже у женщин с привычным невынашиванием, чем у здоровых беременных [45, 46]. Концентрация ингибина А может быть более информативной, чем уровень хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) на 11-й день переноса эмбрионов в циклах ЭКО, для прогнозирования прерывания беременности после ЭКО [47]. Эти данные позволяют использовать уровень ингибина А в качестве раннего маркера риска прерывания беременности.

Уровень ингибина А можно использовать и в качестве маркера наличия остатков плодного яйца и плацентарной ткани в полости матки после самопроизвольного прерывания беременности. Повышенный уровень ингибина А является признаком неполного аборта, в то время как резкое снижение уровня ингибина А после самопроизвольного аборта может рассматриваться как маркер отсутствия остатков плодной ткани в полости матки и, следовательно, позволяет не проводить выскабливания полости матки [48]. Таким образом, определение уровня ингибина А у женщин с самопроизвольным выкидышем позволит снизить число необоснованных внутриматочных вмешательств.

Получены данные о более низком уровне ингибина А в крови женщин с эктопической беременностью по сравнению с этим показателем у женщин с маточной беременностью [46, 49], что может свидетельствовать об участии ингибинов в процессах транспорта и имплантации

эмбриона. При проведении иммуногистохимического анализа ворсин синцитиотрофобласта, полученных у женщин с полным и неполным пузырным заносом и у женщин с обычным абортom, показано многократное повышение экспрессии  $\alpha$ -субъединицы ингибина в случаях полного пузырного заноса, что, возможно, может быть полезным дополнением к дифференциальной диагностике полного и неполного пузырного заноса [50].

В настоящее время в качестве биохимического пренатального скрининга для диагностики синдрома Дауна и других аномалий развития плода применяют квадротест, который проводят беременным при сроке 11–13 недель и который включает определение материнского сывороточного альфа-фетопротеина (АФП), общего ХГЧ, неконъюгированного эстриола и ингибина А. До недавнего времени с целью биохимического пренатального скрининга в 15–16 недель беременности проводили тройной тест, предполагающий определение АФП, ХГЧ и неконъюгированного эстриола. В 1992 г. впервые была установлена связь между высоким уровнем ингибина А в крови беременной и частотой выявления синдрома Дауна у плода [51]. Впоследствии это было подтверждено в других исследованиях, продемонстрировавших повышение уровня ингибина А в крови беременных с синдромом Дауна у плода [52, 53]. При развитии у плода синдрома Дауна уровень циркулирующего ингибина А возрастает в 2 раза, что обуславливает клиническую значимость его определения. Отмечается повышение только  $\alpha$ -субъединицы, а  $\beta$ -субъединица остается в пределах нормы [52].

В связи с этими данными в квадротест было дополнительно включено определение уровня ингибина А, что позволило резко повысить специфичность скрининга врожденных пороков развития плода с 53–60 до 75–80 % [53].

Первоначально пренатальный биохимический скрининг у беременных применяли только для диагностики аномалий развития у плода. Однако впоследствии было установлено, что он обладает высокой специфичностью для ранней диагностики высокого риска преэклампсии, а также для оценки долгосрочного риска возникновения тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [54–56]. Было установлено, что чем выше уровни АФП, ХГЧ и ингибина, тем больше вероятность развития преэклампсии и возникновения в будущем сердечно-сосудистой патологии.

Результаты многочисленных исследований показали, что у беременных с преэклампсией и плацентарной недостаточностью происходит резкое повышение уровня ингибина А, что позволило использовать определение уровня ингибина А для диагностики этих осложнений беременности [57, 58]. Механизмы, лежащие в основе повышения уровня ингибина у женщин с преэклампсией, неясны, но существует предположение, что он отражает жизнеспособность трофобласта. Часто встречается одновременное повышение концентрации активина А и ингибина А [59]. Возможно, это связано с тем, что активин А стимулирует секрецию ХГЧ, а тот, в свою очередь, стимулирует продукцию ингибина А. Установлено, что уровень ингибина у женщин с риском развития преэклампсии может повышаться во II или уже в I триместре и коррелирует со степенью тяжести преэклампсии, что является значимым фактором в прогнозировании высокого риска развития этой патологии у беременных [55, 56, 59]. Рядом исследователей установлено, что для ранней диагностики преэклампсии и плацентарной недостаточности необходимо сочетанное определение уровня ингибина А, уровня активина А и доплерометрического исследования маточных артерий во II триместре беременности [57–60]. В последнее время появились сведения о том, что биохимический пренатальный квадрантест, в комплексе с определением уровня фактора роста плаценты, ассоциированного с беременностью протеина А плазмы (РАРР) и базальной площади плаценты, позволяет не только прогнозировать повышенный риск развития преэклампсии, но и оценивать долгосрочный риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у женщины [56, 60, 61]. В международные рекомендации по профилактике инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний уже внесены указания о необходимости проведения скрининга сердечно-сосудистых факторов риска у пациенток с преэклампсией во время беременности [62].

Данные методы обследования могут способствовать раннему выявлению пациенток с более высоким риском неблагоприятных исходов, требующих тщательного мониторинга.

### **Ингибин как маркер нарушений репродуктивной системы у мужчин**

В последнее время проведены многочисленные исследования, посвященные изучению роли ингибина как потенциального биохими-

ческого маркера мужской фертильности — функции клеток Сертоли и сперматогенеза.

Биологически активной формой ингибина у мужчин является ингибин В, в то время как ингибин А продуцируется в очень небольших количествах. При этом уровень ингибинов А и В до пубертатного возраста очень низкий, а в период пубертата секреция ингибина В резко увеличивается [63]. Высокий уровень ингибина В указывает на присутствие и функциональную активность тестикулярной ткани.

Определение уровня ингибина В можно использовать в качестве чувствительного маркера функции яичек у мальчиков с различной патологией гонад, для диагностики аномалий развития половых желез и определения пола в сомнительных ситуациях [64]. Установлено, что у мальчиков с конституциональной задержкой полового созревания, а также у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом концентрация сывороточного ингибина В низкая и не зависит от уровня ФСГ [65]. После введения ГнРГ яичко начинает реагировать на стимуляцию гонадотропинами, высвобождая ингибин В, который затем достигает диапазона физиологических концентраций и устанавливает отрицательный обратный контроль продукции ФСГ, о чем свидетельствует появление обратной корреляции между уровнями ингибина В и ФСГ после введения ГнРГ таким больным [65].

В раннем детстве концентрация базального ингибина В лучше всего определяет функцию яичка. Представлены данные, что базальный уровень ингибина В тесно коррелирует с повышением уровня тестостерона, стимулированного ХГЧ, что помогает в дифференциальной диагностике анорхии, крипторхизма, дисгенезии гонад и нечувствительности к андрогенам [64].

Ингибин В также служит надежным маркером сперматогенеза у мальчиков, получавших химиотерапию и/или лучевую терапию по поводу лечения рака яичек. Эти методы лечения вызывают избирательное истощение половых клеток, не влияя на функцию клеток Лейдига или стероидогенез. У таких мальчиков определяется низкий уровень ингибина В, который обратно пропорционален уровню ФСГ и размеру яичка и прямо коррелирует с уровнем тестостерона и ЛГ [66]. У взрослых мужчин снижение уровня ингибина В и, как следствие, повышение концентрации ФСГ были зарегистрированы через несколько месяцев после облучения яичка в процессе лечения рака *in situ* [67]. Интересно, что эти пациенты продолжали продуцировать

свободные  $\alpha$ -субъединицы, которые можно обнаружить с помощью анализа общего ингибина, тогда как уровень функционального димерного ингибина В у них резко снижался.

У взрослых мужчин концентрация ингибина В находится на относительно высоком стабильном уровне, поэтому ее можно использовать в качестве маркера сперматогенеза и функции клеток Сертоли, которые регулируют созревание сперматозоидов. Исследования последних лет продемонстрировали положительную корреляцию между сперматогенезом и концентрациями ингибина В в крови у мужчин [68, 69]. Показано, что концентрация ингибина В в сыворотке крови положительно коррелирует с количеством сперматозоидов и объемом яичек и обратно коррелирует с уровнем ФСГ [69–71]. В отличие от мужчин с нормоспермией, у пациентов с нарушениями сперматогенеза, такими как тяжелая олигозооспермия, идиопатическая азооспермия, синдром Клайнфельтера и крипторхизм, наблюдаются значительно более низкие уровни ингибина В в крови [72].

Пониженную концентрацию ингибина В выявляют у мужчин с олигоспермией и азооспермией. Однако в ряде исследований не обнаружено снижения уровня ингибина В в сперме мужчин с олигозооспермией, что указывает на то, что секреция ингибина в просвет семенного канала лишь частично отражает сперматогенную активность [73]. Кроме того, ингибин В и АМГ выявляют в сперме значительной части мужчин с необструктивной азооспермией, включая тех, у которых сперматозоиды не могут быть извлечены при биопсии яичка [70, 74].

Эти наблюдения демонстрируют возможность клинического применения определения уровня ингибина В в крови в качестве маркера сперматогенной функции у мужчин. Его концентрация в крови у здоровых мужчин обычно меньше 480 пг/мл. При этом ингибин В у мужчин можно определять и в сыворотке крови и в сперме.

Концентрации сывороточного ингибина В может представлять ценность для прогнозирования успешного получения жизнеспособной спермы в результате процедуры TESE (экстракция сперматозоидов яичка) у мужчин с необструктивной азооспермией. По-видимому, низкий уровень ингибина В в крови означает отсутствие продукции спермы и может прогнозировать низкую эффективность получения спермы с помощью TESE [70, 75]. Уровень ФСГ не обладает такой высокой прогностической

ценностью, так как на периферическую концентрацию ФСГ помимо сперматогенеза влияет множество факторов, при этом уровень ингибина В более точно отражает изменения продукции сперматозоидов. В то время как в большинстве исследований уровень ингибина В оказался чувствительным и специфическим маркером сперматогенеза, в других исследованиях этот показатель не всегда служил надежным маркером азооспермии [74, 76]. Уровень ингибина В в семенной жидкости может не отличаться у пациентов с положительным или отрицательным исходом TESE [71]. Представлены данные, что низкий уровень ингибина В в сыворотке не исключает возможности успешной беременности и родов с использованием TESE и ИКСИ [77].

В настоящее время вопрос об эффективности применения уровня ингибина В с целью прогнозирования исхода TESE-ICSI не решен. Хотя одновременное определение содержания ФСГ и ингибина В и позволяет оценить адекватность сперматогенеза, но только по уровню ингибина В невозможно провести дифференциальную диагностику между торможением сперматогенеза на стадии сперматид и обструктивной азооспермией, при которой объемное количество сперматозоидов остается нормальным. В метаанализе 36 исследований, посвященных изучению диагностической ценности определения уровня ингибина В в сыворотке крови и сперме у мужчин с необструктивной азооспермией с целью прогнозирования наличия сперматозоидов и эффективности процедуры TESE, было показано, что уровень сывороточного ингибина В обладает чувствительностью 0,65, а специфичностью 0,83 и не может служить прямым маркером стойкого сперматогенеза у мужчин с обструктивной азооспермией [76]. Представляется маловероятным, что определение уровня ингибина В сможет полностью заменить биопсию яичка для диагностики причин мужского бесплодия.

Уровни АМГ и ингибина В в сперме и сыворотке крови можно использовать в качестве лабораторных показателей для прогнозирования скорости оплодотворения при ЭКО. Эти показатели коррелируют с параметрами спермы у пациентов с олигоастеноспермией [71]. Известно о применении уровня ингибина В и АМГ для прогнозирования успешного восстановления сперматозоидов после криоконсервации спермы у мужчин с астенозооспермией [73], что позволит использовать уровень ингибина В и АМГ в качестве потенциального прогности-

ческого показателя устойчивости сперматозоидов к криоконсервации, особенно в случаях астенозооспермии, а также идентифицировать образцы спермы с более высоким риском плохого восстановления сперматозоидов и, следовательно, обеспечить достаточное количество таких образцов спермы для оплодотворения.

С помощью ингибина В можно также проводить мониторинг эффективности лечения пациентов с варикоцеле. У мужчин, прошедших лечение по поводу варикоцеле, существенно повышается уровень ингибина В в сыворотке крови, тогда как содержание ФСГ, ЛГ и тестостерона не изменяется [78].

Повышение уровня ингибинов у мужчин иногда может быть связано с наличием герминативных опухолей.

Таким образом, необходимы дополнительные исследования для более точной оценки прогнозирующей ценности ингибина В как маркера фертильности у мужчин.

## Заключение

Представленные данные указывают, что уровень ингибина отражает функциональное состояние репродуктивной системы, является достоверным маркером многочисленных заболеваний и предиктором, с помощью которого можно оценить эффективность лечения и составить прогноз этих заболеваний. Суммируя приведенные выше данные, можно выделить показания для определения уровня ингибина у женщин в крови и фолликулярной жидкости и у мужчин в крови и сперме.

**Определение уровня ингибина у женщин может быть использовано для:**

- диагностики эпителиальных опухолей яичников (прежде всего гранулезоклеточных);
- оценки эффективности терапии у пациентов с новообразованиями яичников и ранней диагностики рецидивов заболевания;
- диагностики нарушений полового развития;
- оценки функционального состояния яичников и оценки овариального резерва яичников;
- определения потенциальной чувствительности яичников к стимуляции овуляции;
- прогнозирования результата программ ВРТ.

**Определение уровня ингибина у мужчин может быть использовано для:**

- оценки функции яичек и сперматогенеза;
- дифференциальной диагностики крипторхизма и анорхизма;
- диагностики нарушений полового развития.

## Литература

1. 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.85.4.6512>.
2. 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>.
3. 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>.
4. Жорданидзе Д.О., Назаренко Т.А., Фанченко Н.Д. Диагностическая значимость уровней гормонов в периферической крови и фолликулярной жидкости при стимуляции яичников в программах ЭКО // Вестник Российского университета дружбы народов. – Серия «Медицина». – 2011. – № 2. – С. 63–68. [Zhordanidze DO, Nazarenko TA, Fanchenko ND. Diagnostic value of hormones concentration in blood and follicular fluid during ovarian stimulation in IVF cycles. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Medicina.* 2011;(2):63-68. (In Russ.)]
5. Oner G, Ulug P, Elmali F. Ovarian reserve markers in unexplained infertility patients treated with clomiphene citrate during intrauterine insemination. *Arch Med Sci.* 2015;11(6):1250-1254. <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.41167>.
6. Lin WQ, Yang HY, Lin JJ, et al. [Correlation between serum inhibin B level after treatment with gonadotropin releasing hormone agonist and outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. (In Chinese)]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2009;44(4):260-262.
7. Ulcova-Gallova Z, Babcova K, Micanova Z, et al. Hyperstimulation syndrome: the levels of inhibin A and B in sera and follicular fluids. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(4):298-301. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.875999>.
8. Kunt C, Ozaksit G, Keskin Kurt R, et al. Anti-Mullerian hormone is a better marker than inhibin B, follicle stimulating hormone, estradiol or antral follicle count in predicting the outcome of in vitro fertilization. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(6):1415-1421. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-1889-7>.
9. Золотых О.С., Ломтева С.В., Сагамонова К.Ю. Значение нарушения протеомного спектра фолликулярной жидкости в прогнозировании эффективности программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с бесплодием // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99. – № 3. – С. 496–503. [Zolotykh OS, Lomteva SV, Sagamonova KYu. Significance of disorders of proteomic profile

- of follicular fluid for predicting the effectiveness of *in vitro* fertilisation in women with infertility. *Kazanskii medicinskii zhurnal*. 2018;99(3):496-503. (In Russ.)). <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-496>.
10. Rao M, Zhou F, Tang L, et al. Follicular fluid humanin concentration is related to ovarian reserve markers and clinical pregnancy after IVF-ICSI: a pilot study. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(1):108-117. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.11.002>.
  11. Ocal P, Aydin S, Cepni I, et al. Follicular fluid concentrations of vascular endothelial growth factor, inhibin A and inhibin B in IVF cycles: are they markers for ovarian response and pregnancy outcome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;115(2):194-199. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.01.034>.
  12. Yan L, Li H, Shi Z. Immunization against inhibin improves *in vivo* and *in vitro* embryo production. *Anim Reprod Sci*. 2015;163:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2015.11.001>.
  13. Gilchrist RB, Lane M, Thompson JG. Oocyte-secreted factors: regulators of cumulus cell function and oocyte quality. *Hum Reprod Update*. 2008;14(2):159-177. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmm040>.
  14. Mottershead DG, Sugimura S, Al-Musawi SL, et al. Cumulin, an oocyte-secreted heterodimer of the transforming growth factor- $\beta$  Family, is a potent activator of granulosa cells and improves oocyte quality. *J Biol Chem*. 2015;290(39):24007-24020. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.671487>.
  15. Richani D, Constance K, Lien S, et al. Cumulin and FSH cooperate to regulate inhibin B and activin B production by human granulosa-lutein cells *in vitro*. *Endocrinology*. 2019;160(4):853-862. <https://doi.org/10.1210/en.2018-01026>.
  16. Drouilhet L, Mansanet C, Sarry J, et al. The highly prolific phenotype of Lacaune sheep is associated with an ectopic expression of the B4GALNT2 gene within the ovary. *PLoS Genet*. 2013;9(9):e1003809. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003809>.
  17. Mbarek H, Steinberg S, Nyholt DR, et al. Identification of common genetic variants influencing spontaneous dizygotic twinning and female fertility. *Am J Hum Genet*. 2016;98(5):898-908. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.03.008>.
  18. Sudiman J, Sutton-McDowall ML, Ritter LJ, et al. Bone morphogenetic protein 15 in the pro-mature complex form enhances bovine oocyte developmental competence. *PLoS One*. 2014;9(7):e103563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103563>.
  19. Wu YT, Wang TT, Chen XJ, et al. Bone morphogenetic protein-15 in follicle fluid combined with age may differentiate between successful and unsuccessful poor ovarian responders. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:116. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-116>.
  20. Hanevik HI, Hilmarsen HT, Skjelbred CF, et al. A single nucleotide polymorphism in BMP15 is associated with high response to ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(1):97-104. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.02.015>.
  21. Estienne A, Lahoz B, Jarrier P, et al. BMP15 regulates the inhibin/activin system independently of ovulation rate control in sheep. *Reproduction*. 2017;153(4):395-404. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0507>.
  22. Li Q, Rajanahally S, Edson MA, Matzuk MM. Stable expression and characterization of N-terminal tagged recombinant human bone morphogenetic protein 15. *Mol Hum Reprod*. 2009;15(12):779-788. <https://doi.org/10.1093/molehr/gap062>.
  23. Welt CK, Martin KA, Taylor AE, et al. Frequency modulation of follicle-stimulating hormone (FSH) during the luteal-follicular transition: evidence for FSH control of inhibin B in normal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(8):2645-2652. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.8.4138>.
  24. Petraglia F, Hartmann B, Luisi S, et al. Low levels of serum inhibin A and inhibin B in women with hypergonadotropic amenorrhea and evidence of high levels of activin A in women with hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril*. 1998;70(5):907-912. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(98\)00283-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00283-0).
  25. Cobellis L, Luisi S, Pezzani I, et al. Serum inhibin A, inhibin B, and pro-alpha C levels are altered after surgically or pharmacologically induced menopause. *Fertil Steril*. 2002;77(4):745-749. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)03234-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)03234-4).
  26. Tsigkou A, Marzotti S, Borges L, et al. High serum inhibin concentration discriminates autoimmune oophoritis from other forms of primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1263-1269. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1675>.
  27. Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А., Логвинов С.В., и др. Изучение уровня ингибина В и антимюллеровского гормона при аутоиммунном оофорите в эксперименте // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 27. – № 1. – С. 127–129. [Dmitriyeva ML, Tikhonovskaya OA, Logvinov SV, et al. Study of inhibin b level and anti-mullerian hormone in experimental autoimmune oophoritis. *Siberian medical journal*. 2012;27(1):127-129. (In Russ.)]
  28. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013.
  29. Tsigkou A, Luisi S, De Leo V, et al. High serum concentration of total inhibin in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008;90(5):1859-1863. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.082>.
  30. Yetim A, Yetim Ç, Baş F, et al. Anti-müllerian hormone and inhibin-a, but not inhibin-b or insulin-like peptide-3, may be used as surrogates in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents: preliminary results. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8(3):288-297. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.3253>.

31. Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, et al. Obesity and serum luteinizing hormone level have an independent and opposite effect on the serum inhibin B level in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002;77(2):281-287. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)02968-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02968-5).
32. Welt CK, Taylor AE, Martin KA, Hall JE. Serum inhibin B in polycystic ovary syndrome: regulation by insulin and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5559-5565. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020546>.
33. Segal S, Elmadjian M, Takeshige T, et al. Serum inhibin A concentration in women with polycystic ovarian syndrome and the correlation to ethnicity, androgens and insulin resistance. *Reprod Biomed Online.* 2010;20(5):675-680. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.02.006>.
34. Welt CK, Taylor AE, Fox J, et al. Follicular arrest in polycystic ovary syndrome is associated with deficient inhibin A and B biosynthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5582-5587. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0695>.
35. Lappöhn RE, Burger HG, Bouma J, et al. Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. *N Engl J Med.* 1989;321(12):790-793. <https://doi.org/10.1056/NEJM198909213211204>.
36. Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol.* 2007;105(2):365-372. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.12.034>.
37. Haltia UM, Hallamaa M, Tapper J, et al. Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Müllerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 2017;144(1):83-89. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.11.018>.
38. Walentowicz P, Krintus M, Sadlecki P, et al. Serum inhibin A and inhibin B levels in epithelial ovarian cancer patients. *PLoS One.* 2014;9(3):e90575. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090575>.
39. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 18–23. [Aksel EM. Statistics of malignant tumors of female reproductive system. *Onkoginekologiya.* 2012;(1):18-23. (In Russ.)]
40. Färkkilä A, Koskela S, Bryk S, et al. The clinical utility of serum anti-Müllerian hormone in the follow-up of ovarian adult-type granulosa cell tumors – A comparative study with inhibin B. *Int J Cancer.* 2015;137(7):1661-1671. <https://doi.org/10.1002/ijc.29532>.
41. Nosov V, Silva I, Tavassoli F, et al. Predictors of recurrence of ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(4):628-633. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181a48a6f>.
42. Hempel N, How T, Dong M, et al. Loss of betaglycan expression in ovarian cancer: role in motility and invasion. *Cancer Res.* 2007;67(11):5231-5238. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-0035>.
43. Florio P, Ciarmela P, Reis FM, et al. Inhibin alpha-subunit and the inhibin coreceptor betaglycan are downregulated in endometrial carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(2):277-284. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01849>.
44. Mylonas I, Worbs S, Shabani N, et al. Inhibin-alpha subunit is an independent prognostic parameter in human endometrial carcinomas: analysis of inhibin/activin-alpha, -betaA and -betaB subunits in 302 cases. *Eur J Cancer.* 2009;45(7):1304-1314. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.01.008>.
45. Majeed H, Højgaard A, Johannesen P, et al. Predictive value of serum human chorionic gonadotropin ratio, progesterone and inhibin A for expectant management of early pregnancies of unknown location. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;165(1):66-69. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.07.020>.
46. Segal S, Gor H, Correa N, et al. Inhibin A: marker for diagnosis of ectopic and early abnormal pregnancies. *Reprod Biomed Online.* 2008;17(6):789-794. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60406-3](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60406-3).
47. Hauzman E, Murber A, Fancsovit P, et al. [Use of biochemical markers to predict the outcome of pregnancies conceived by in vitro fertilization. (In Hungarian)]. *Orv Hetil.* 2006;147(30):1409-1420.
48. Luisi S, Florio P, D'Antona D, et al. Maternal serum inhibin A levels are a marker of a viable trophoblast in incomplete and complete miscarriage. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(2):233-236. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480233>.
49. Rausch ME, Sammel MD, Takacs P, et al. Development of a multiple marker test for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):573-582. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820b3c61>.
50. Erol O, Süren D, Tutuş B, et al. Immunohistochemical analysis of E-cadherin, p53 and inhibin- $\alpha$  expression in hydatidiform mole and hydropic abortion. *Pathol Oncol Res.* 2016;22(3):515-521. <https://doi.org/10.1007/s12253-015-0031-8>.
51. Van Lith JM, Pratt JJ, Beekhuis JR, Mantingh A. Second-trimester maternal serum immunoreactive inhibin as a marker for fetal Down's syndrome. *Prenat Diagn.* 1992;12(10):801-806. <https://doi.org/10.1002/pd.1970121005>.
52. Miao ZY, Liu X, Shi TK, et al. [First trimester and second-trimester integrated screening for Down's syndrome. (In Chinese)]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2011;91(3):185-188. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043693>.
53. Ramos-Corpas DJ, Santiago JC. Combined test + inhibin A at week 13 in contingent sequential testing: an interesting alternative for first-trimester prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2008;28(9):833-838. <https://doi.org/10.1002/pd.2063>.
54. Ray JG, Huang T, Meschino WS, et al. Prenatal biochemical screening and long term risk of maternal cardiovascular disease: population based cohort study. *BMJ.* 2018;362:k2739. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2739>.
55. Kang JH, Farina A, Park JH, et al. Down syndrome biochemical markers and screening for preeclampsia at first and

- second trimester: correlation with the week of onset and the severity. *Prenat Diagn.* 2008;28(8):704-709. <https://doi.org/10.1002/pd.1997>.
56. Sibai BM, Koch MA, Freire S, et al. Serum inhibin A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous pre-eclampsia and/or chronic hypertension: are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):268.e1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.06.071>.
  57. Spencer K, Yu CK, Savvidou M, et al. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free beta-human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22 + 0 to 24 + 6 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(6):658-663. <https://doi.org/10.1002/uog.2676>.
  58. Kasam S, Shen Z, Cao H, Sudeep MV. Umbilical vein and maternal serum inhibin A, activin A, and follistatin concentrations in IUGR due to placental dysfunction pregnancies. *J Obstet Gynaecol India.* 2013;63(1):26-31. <https://doi.org/10.1007/s13224-012-0190-4>.
  59. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Maternal serum inhibin-A and activin-A levels in the first trimester of pregnancies developing pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(5):622-626. <https://doi.org/10.1002/uog.6212>.
  60. Suri S, Muttukrishna S, Jauniaux E. 2D-Ultrasound and endocrinologic evaluation of placentation in early pregnancy and its relationship to fetal birthweight in normal pregnancies and pre-eclampsia. *Placenta.* 2013;34(9):745-750. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.05.003>.
  61. Hanita O, Alia NN, Zaleha AM, Nor Azlin MI. Serum soluble FMS-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor concentration as predictors of preeclampsia in high risk pregnant women. *Malays J Pathol.* 2014;36(1):19-26.
  62. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for health-care professionals from the American heart association / American stroke association. *Stroke.* 2014;45(5):1545-1588. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000442009.06663.48>.
  63. Chada M, Průsa R, Bronský 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.
  64. Kubini K, Zachmann M, Albers N, et al. Basal inhibin B and the testosterone response to human chorionic gonadotropin correlate in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):134-138. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6285>.
  65. Raivio T, Saukkonen S, Jääskeläinen J, et al. Signaling between the pituitary gland and the testes: inverse relationship between serum FSH and inhibin B concentrations in boys in early puberty. *Eur J Endocrinol.* 2000;142(2):150-156. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1420150>.
  66. Cicognani A, Cacciari E, Pasini A, et al. Low serum inhibin B levels as a marker of testicular damage after treatment for a childhood malignancy. *Eur J Pediatr.* 2000;159(1-2):103-107. <https://doi.org/10.1007/s004310050021>.
  67. Petersen PM, Andersson AM, Rørth M, et al. Undetectable inhibin B serum levels in men after testicular irradiation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):213-215. <https://doi.org/10.1007/s004310050021>.
  68. Andersson AM, Petersen JH, Jørgensen N, et al. Serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels as tools in the evaluation of infertile men: significance of adequate reference values from proven fertile men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2873-2879. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032148>.
  69. Keskin MZ, Budak S, Zeyrek T, et al. The relationship between serum hormone levels (follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, total testosterone) and semen parameters. *Arch Ital Urol Androl.* 2015;87(3):194-197. <https://doi.org/10.4081/aiua.2015.3.194>.
  70. Mostafa T, Amer MK, Abdel-Malak G, et al. Seminal plasma anti-Müllerian hormone level correlates with semen parameters but does not predict success of testicular sperm extraction (TESE). *Asian J Androl.* 2007;9(2):265-270. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7262.2007.00252.x>.
  71. Wang YF, Wu X, Hu R, et al. [Seminal plasma anti-Müllerian hormone and inhibin B and serum inhibin B in predicting the outcome of routine IVF fertilization. (In Chinese)]. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2017;23(11):991-996.
  72. Галимова Э.Ф., Ахмадуллина Г.Х., Булыгин К.В., и др. Ингибин В и активин А в патогенезе идиопатического бесплодия у мужчин // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96. – № 5. – С. 749–752. [Galimova EF, Akhmadullina GK, Bulygin KV, et al. Inhibin B and activin A in the pathogenesis of idiopathic male infertility. *Kazanskii meditsinskii zhurnal.* 2015;96(5):749-752. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-749>.
  73. Nery SF, Vieira MA, Dela Cruz C, et al. Seminal plasma concentrations of Anti-Müllerian hormone and inhibin B predict motile sperm recovery from cryopreserved semen in asthenozoospermic men: a prospective cohort study. *Andrology.* 2014;2(6):918-923. <https://doi.org/10.1111/andr.278>.
  74. Mitchell V, Boitrelle F, Pigny P, et al. Seminal plasma levels of anti-Müllerian hormone and inhibin B are not predictive of testicular sperm retrieval in nonobstructive azoospermia: a study of 139 men. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2147-2150. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.11.046>.
  75. Barbotin AL, Dossou Gbete F, Prasivoravong J, et al. New insights into the morphological and hormonal characteristics of spermatogenic arrest. *Andrologia.* 2018;50(10):e13136. <https://doi.org/10.1111/and.13136>.
  76. Toulis KA, Iliadou PK, Venetis CA, et al. Inhibin B and anti-Müllerian hormone as markers of persistent spermatogenesis in men with non-obstructive azoospermia: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Hum Re-*

- prod Update*. 2010;16(6):713-724. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq024>.
77. Guthauser B, Bailly M, Bergere M, et al. Successful pregnancy and delivery after testicular sperm extraction despite an undetectable concentration of serum inhibin B in a patient with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril*. 2002;77(5):1077-1078. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)02974-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)02974-6).
78. Molinaro F, Cerchia E, Garzi A, et al. Serum levels of inhibin B in adolescents after varicocelelectomy: a long term follow up. *Open Med (Wars)*. 2016;11(1):204-206. <https://doi.org/10.1515/med-2016-0039>.

#### ■ 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.

*Мария Игоревна Ярмолинская* — д-р мед. наук, профессор РАН, руководитель отдела эндокринологии репродукции, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза». ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. SPIN-код: 3686-3605. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

*Александр Мкртичевич Гзгзян* — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** agzgzyan@hotmail.com.

*Ляйля Харрясовна Джемликханова* — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** office@inform.pu.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.

*Maria I. Yarmolinskaya* — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor of the Russian Academy of Sciences, the Head of the Department of Endocrinology of Reproduction, the Head of the Diagnostics and Treatment of Endometriosis Center. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. SPIN-code: 3686-3605. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

*Alexander M. Gzgzyan* — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; the Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** agzgzyan@hotmail.com.

*Lyailya Kh. Dzhemlikhanova* — MD, PhD, Associate Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; the Department of Assisted Reproductive Technologies, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** office@inform.pu.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.