

## РОЛЬ ИНГИБИНА В РЕГУЛЯЦИИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА И ЕГО КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ

© Н.П. Лихоносов<sup>1</sup>, А.Х. Аюб<sup>1</sup>, А.Ю. Бабенко<sup>1,2</sup>, С.Ю. Боровец<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Лихоносов Н.П., Аюб А.Х., Бабенко А.Ю., Боровец С.Ю. Роль ингибина В в регуляции сперматогенеза и его клиническая значимость при мужском бесплодии // Урологические ведомости. – 2019. – Т. 9. – № 1. – С. 39–45. <https://doi.org/10.17816/uroved9139-45>

Поступила: 17.01.2019

Одобрена: 11.02.2019

Принята к печати: 15.03.2019

Статья содержит обзор отечественной и зарубежной литературы по оценке клинической значимости ингибина В при мужском факторе infertility. Приведены современные данные, демонстрирующие, что ингибин В играет важную роль в регуляции сперматогенеза и может быть независимым предиктором его ранних нарушений, повреждений сперматогенного эпителия, а также ценным показателем в идентификации расстройств сперматогенеза.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие; ингибин В; сперматогенез.

## THE ROLE OF INHIBIN B IN THE REGULATION OF SPERMATOGENESIS AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE IN MALE INFERTILITY

© N.P. Lihonosov<sup>1</sup>, A.H. Ajub<sup>1</sup>, A.Yu. Babenko<sup>1,2</sup>, S.Yu. Borovets<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary named after V.M. Efetov, Simferopol, Russia

For citation: Lihonosov NP, Ajub AH, Babenko AYU, Borovets SYU. The role of inhibin B in the regulation of spermatogenesis and its clinical significance in male infertility. *Urologicheskie vedomosti*. 2019;9(1):39-45. <https://doi.org/10.17816/uroved9139-45>

Received: 17.01.2019

Revised: 11.02.2019

Accepted: 15.03.2019

The article contains a review of domestic and foreign literature on the assessment of the clinical significance of inhibin B in the male factor infertility. Modern scientific evidence is given that inhibin B plays an important role in the regulation of spermatogenesis and can be an independent predictor of early violations of spermatogenesis, damage to the spermatogenic epithelium, as well as an important indicator in the identification of disorders of spermatogenesis.

**Keywords:** male infertility; inhibin B; spermatogenesis.

### ВВЕДЕНИЕ

Бесплодие является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современной андрологии. В 2000 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в руководстве по стандартизации исследований и диагностике бесплодных пар определила бесплодие в браке как отсутствие наступления беременности у женщины в течение одного года и более в сексуально активной паре, не использующей методы контрацепции. По данным ВОЗ, распространенность бесплодия за последние два десятилетия

увеличилась на 50 % и достигла 50 миллионов пар во всем мире [1, 2]. Изолированный мужской фактор бесплодия достигает 20 % от числа всех бесплодных пар, а семейные пары с комбинированным мужским и женским бесплодием составляют дополнительные 30–40 % от общего количества бесплодного населения [3]. Невозможность воспроизвести потомство ухудшает и психический статус infertильных мужчин и женщин [4]. В настоящее время ученые и клиницисты уделяют пристальное внимание новым методам диагностики и лечения бесплодия. Роберт Эд-

вардс, предложивший технологию искусственного оплодотворения, был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине за 2010 г. Все достигнутые успехи в репродуктологии вызывают уважение и доверие в обществе. В странах Европы примерно 15 % пар обращаются к репродуктологам по вопросу бесплодия или субфертильности [1]. В то же время в 50 % случаев не удается достичь успешной беременности после прохождения нескольких циклов лечения [5], что еще раз подчеркивает актуальность, большую социальную значимость проблемы бесплодия и необходимость дальнейшего усовершенствования методов диагностики и лечение данного состояния.

Мужское бесплодие обычно обусловлено сочетанием нескольких факторов, в том числе и эндокринными нарушениями, вызванными негативным влиянием загрязненной окружающей среды, процессом накопления свободных радикалов в организме, а также генетическими и другими нарушениями. Мужской репродуктивный потенциал главным образом снижается ввиду таких факторов, как врожденные или приобретенные болезни мочеполовых органов, злокачественные заболевания, инфекции мочевой и половой систем, повышение температуры в мошонке (например, вследствие варикоцеле), эндокринопатии, генетические нарушения, иммунологические факторы [6].

Распространенность бесплодия в браке по причине мужского фактора инфертильности повсеместно увеличивается. Так, в Российской Федерации в 2013 г. было зарегистрировано 42326 пациентов с мужским бесплодием, тогда как в 2003 г. их было только 22647. Таким образом, за 10 лет прирост составил 86,9 % [7]. Наиболее тяжелой формой мужского бесплодия является азооспермия, которая наблюдается в 10–15 % случаев [5, 8]. Частота obstructивной, или секреторной, азооспермии преобладает над частотой obstructивной и составляет 80–90 % всех случаев. При азооспермии неясной этиологии затруднены профилактика и лечение по причине недостаточной изученности морфогенетических механизмов ее патогенеза. В настоящее время существуют определенные алгоритмы диагностики мужского бесплодия, однако принципиально важным является повышение ее эффективности.

## РОЛЬ ИНГИБИНА В В РЕГУЛЯЦИИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

Одним из экспресс-методов диагностики бесплодия у мужчин может служить определение ин-

гибина В в плазме крови, который вырабатывается клетками Сертоли и представляет собой гормон белковой структуры. Известно, что он синхронизирует работу гипоталамо-гопофизарно-гонадной оси совместно с фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) [9, 10]. Кроме того, ингибин В считают маркером нарушения сперматогенеза у мужчин.

Передняя доля гипофиза регулирует репродуктивную систему с помощью гонадотропных гормонов — лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ФСГ. Для ЛГ основными клетками-мишенями у мужчин служат клетки Лейдига, которые секретируют тестостерон. ФСГ в первую очередь стимулирует клетки Сертоли в семенных канальцах яичек. Интратестикулярный тестостерон, который синтезируется под действием ЛГ, а также стимуляция клеток Сертоли с помощью ФСГ являются наиболее важными механизмами стимуляции сперматогенеза у мужчин. Регуляция концентрации ФСГ в плазме крови происходит посредством механизмов отрицательной обратной связи, а главным регулятором выступает ингибин В. В норме концентрация ингибина В составляет 25–325 пг/мл (в среднем — 140 пг/мл) [11].

Общепринято, что уровень ингибина В в плазме крови отражает функциональное состояние сперматогенного эпителия и участвует в отрицательной обратной регуляции оси гипофиз — гонады [9, 10]. Однако результаты изучения иммунолокализации субъединиц ингибина и продукции ингибина В *in vitro* и/или *in vivo* указывают на более сложную и во многом противоречивую роль ингибина В. Проведенные в последние годы исследования показали, что герминативные клетки и, возможно, даже клетки Лейдига синтезируют ингибин [12]. Вероятнее всего, место синтеза ингибина зависит от возраста и от субъединицы. В эмбриональном периоде субъединицы  $\alpha$  и  $\beta$  были обнаружены при помощи иммунологических методов в клетках Лейдига и Сертоли [13]. В культивируемых тестикулярных клетках мальчиков в препубертатном периоде на секрецию ингибина оказывали стимулирующее влияние как высокочистый ЛГ, так и рекомбинантный ФСГ [14]. У взрослых мужчин в тестикулах субъединицы  $\alpha$  и  $\beta$  были обнаружены в клетках Сертоли и Лейдига [15]. Предполагается, что субъединица  $\alpha$  синтезируется клетками Сертоли, а субъединица  $\beta$  — сперматоцитами [12]. Таким образом, две субъединицы, которые составляют ингибин В, могут быть синтезированы разными клетками. В регуляции выработки ФСГ

принимают участие ингибин и активин. Ингибин представляет собой гетеродимерный гликопротеин, который состоит из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц и принадлежит к суперсемейству трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ). Существует две формы  $\beta$ -субъединиц —  $\beta A$  и  $\beta B$ . Комплекс  $\alpha\beta A$  называется ингибином А, а комплекс  $\alpha\beta B$  — ингибином В. Свободные  $\alpha$ -субъединицы обычно не влияют на синтез ФСГ [16, 17]. Активин А является гомодимером  $\beta A$ -субъединиц ( $\beta A\beta A$ ), активин В — гомодимером  $\beta B$ -субъединиц ( $\beta B\beta B$ ), а активин АВ представляет собой гетеродимер  $\beta$ -субъединиц ( $\beta A\beta B$ ). Они также принадлежат к суперсемейству TGF $\beta$ . Биологическая роль этих молекул заключается в стимуляции секреции ФСГ, в то время как ингибин блокирует активин-стимулированное высвобождения ФСГ через неконкурентное ингибирование. Андрогены, ФСГ и инсулиноподобный фактор роста-1 увеличивают секрецию ингибина В [18].

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНГИБИНА В

В настоящее время для оценки состояния сперматогенеза используют спермограмму, определяют концентрацию ФСГ в плазме крови, в ряде случаев выполняют биопсию яичка для выяснения причины нарушения сперматогенеза: тестикулярная патология или обструктивное расстройство. При этом для более точной диагностики причин мужской инфертильности существует необходимость в дополнительных достоверных маркерах сперматогенеза. В качестве такого маркера была предложена концентрация ингибина В в плазме крови. Концентрация ингибина В в плазме крови резко снижается у субфертильных мужчин за исключением случаев обструктивной азооспермии или нарушения сперматогенеза на некоторых стадиях [12, 19].

Диагностическая точность ФСГ ограничена тем, что при блоке сперматогенеза на поздних его стадиях секреция данного гормона не изменяется. Кроме того, секреция ФСГ может быть нормальной даже у пациентов с Сертоли-клеточным синдромом или со сниженным сперматогенезом. Фактически ФСГ в плазме крови не является абсолютно достоверным показателем, влияющим на отбор пациентов с азооспермией и нуждающихся в биопсии яичка (TESE) [20, 21]. Данная процедура инвазивная и связана с потенциальным риском развития осложнений [22]. Кроме того, биопсийный материал не всегда репрезентативен для всех тка-

ней яичка [23]. Забор нескольких биопсийных проб при TESE и последующий гистологический анализ биоптатов часто показывают большую вариабельность сперматогенеза. Эта гетерогенность еще более заметна у пациентов с нарушенным сперматогенезом, у которых встречаются участки тканей как с сохраненным, так и с фокально нарушенным сперматогенезом. При этом вероятность получения сперматозоидов при традиционной биопсии тестикул (TESE) не превышает 20–30 %. С учетом вышесказанного использование ингибина В как эффективного предиктора полного отсутствия зародышевых клеток в яичке или не столь серьезных нарушений сперматогенеза имеет высокую клиническую значимость. Однако отсутствуют четкие клинические рекомендации, указывающие на необходимость определения ингибина В в плазме крови всем больным с азооспермией, а также с иными формами нарушений сперматогенеза [24].

С целью определения диагностической значимости ингибина В в плазме крови проведено множество клинических исследований. В одном из них было доказано, что у мужчин среднего возраста с идиопатическим бесплодием содержание ингибина В в клетках Лейдига увеличено в 7,8 раза по сравнению со здоровыми мужчинами аналогичного возраста. При этом содержание ингибина В в клетках Лейдига у здоровых мужчин пожилого возраста немного меньше, чем при Сертоли-клеточном синдроме с дисгенетическими клетками Сертоли. По мере развития повреждений сперматогенного эпителия отмечается снижение общего количества клеток яичка, в том числе клеток Лейдига и Сертоли, а следовательно, и угасание синтеза ингибина В (при тубулярной атрофии) [25]. Проводили также изучение выработки ингибина В на фоне сперматогенез-стимулирующей терапии препаратом рекомбинантного ФСГ. Предполагалось, что ингибин В может быть маркером ФСГ-зависимой функции клеток Сертоли. Это позволило бы выявить подгруппу пациентов с бесплодием, для которых терапия препаратом ФСГ была бы оправдана и эффективна [25].

В другом плацебо-контролируемом исследовании терапия препаратом ФСГ в дозировке 150 МЕ ежедневно в течение 12 недель не приводила к значимому увеличению продукции ингибина В у бесплодных мужчин, а также не наблюдалось улучшения параметров спермограммы или увеличения частоты наступления спонтанной

беременности [26]. С другой стороны, у 11 пациентов с олигозооспермией, умеренным снижением сперматогенеза и нормальным уровнем ФСГ и ингибина В в плазме крови, получавших терапию ФСГ в дозировке 75 МЕ каждый второй день в течение трех месяцев, содержание ингибина В значительно увеличивалось в плазме крови, но концентрация сперматозоидов увеличилась только у шести пациентов [27]. В результате был сделан вывод, что у большинства бесплодных мужчин определение ингибина В в плазме крови, по-видимому, не имеет большой прогностической ценности.

Проводили изучение влияния терапии гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) при гипогонадотропном гипогонадизме на секрецию ингибина В. До начала терапии ГнРГ уровень ингибина В в плазме крови находился в диапазоне препубертатного периода и значительно повышался во время проведения пульс-терапии [28, 29]. Как и в случае физиологического полового созревания, отрицательная обратная связь между ингибином В и ФСГ проявляется во время лечения, что подтверждается установлением отрицательной корреляции между этими двумя параметрами [28]. Длительное лечение ГнРГ не приводит к повышению уровня ингибина В. Это еще раз демонстрирует, что наряду с ФСГ в регуляции секреции ингибина В участвуют локальные тестикулярные факторы [29]. Другими исследователями было предложено оценивать уровень ингибина В в плазме крови как предиктора достижения цели получения необходимого количества жизнеспособных сперматозоидов в процессе биопсии яичка. В исследовании участвовало 52 пациента. Оценка показателей сывороточного ФСГ и ингибина В в плазме крови показала высокую диагностическую чувствительность (75 %) и специфичность (73 %) при идентификации пациентов, у которых цель биопсии тестикул была достигнута, и только по 25 % для значений этих показателей — в случаях нормального значения ФСГ и ингибина В — при необнаружении сперматозоидов в биопсийном материале. С другой стороны, сперматозоиды в биоптатах яичка были обнаружены в 38 % случаях при уровне ингибина В ниже 30 пг/мл, поэтому полученные результаты не позволяют рекомендовать определение уровней ФСГ и ингибина В в плазме крови в качестве независимого изолированного предиктора результативности биопсии яичек.

Некоторые исследователи считают, что ингибин В в плазме крови является более подходящим

маркером сперматогенеза по сравнению с оценкой индексов ингибин В/ФСГ, ингибин В/тестостерон и другими гормональными исследованиями при оценке мужского бесплодия [23]. В исследовании, включавшем 70 мужчин (средний возраст —  $31,2 \pm 7,5$  года), обратившихся за медицинской помощью в связи с бесплодием, оценивали уровень ингибина В, ФСГ, ЛГ и тестостерона в плазме крови. Группа контроля состояла из 12 мужчин (средний возраст —  $32,1 \pm 8,8$  года). При диагностике мужского фактора бесплодия определяли индексы ингибин В/ФСГ и ингибин В/тестостерон и оценивали их корреляцию с показателями спермограммы и объемом яичек. Изучали также зависимость между показателями спермограммы и уровнем гормонов при различных причинах мужского бесплодия [30]. В данном исследовании была обнаружена стойкая отрицательная корреляция между уровнями ЛГ и ФСГ и показателями спермограммы и объемом яичек. Значимую отрицательную обратную связь наблюдали между содержанием ингибина В, ФСГ и концентрацией ЛГ в плазме крови. Значительная положительная зависимость была выявлена между уровнями ингибина В и тестостерона в плазме крови. Индекс ингибин В/ФСГ, так же как и ингибин В, указывал на значимую корреляцию между показателями спермограммы и объемом яичек, однако зависимость между индексом ингибин В/тестостерон и параметрами спермограммы и размерами яичек была незначительной. Авторы исследования сделали вывод, что уровень ингибина В в плазме крови представляет собой более чувствительный маркер мужского бесплодия, чем индекс ингибин В/ФСГ и уровень половых гонадотропных гормонов, причем независимо от этиологии [30]. В другом более масштабном исследовании, которое было проведено в Дании, исследователи также подтвердили диагностическую значимость оценки индекса ингибин В/ФСГ [31]. Авторы затронули важный аспект современной медицины, а именно проблему референсных интервалов. В связи с тем что референсные значения для большинства половых гормонов оценивают в общей, гетерогенной, популяции, без уточнения фертильного статуса, исследование было выполнено в трех группах. Уровни ингибина В и ФСГ в плазме крови определяли у 289 мужчин с установленным идиопатическим бесплодием и количеством сперматозоидов менее 20 млн/мл в спермограмме. Проводили сравнение с данными контрольных групп,

которые включали в себя 303 фертильно здоровых мужчин (контрольная группа 1) с количеством сперматозоидов более 20 млн/мл в спермограмме и 307 здоровых мужчин с неизвестным статусом фертильности (контрольная группа 2). При сравнении этих двух групп у здоровых фертильных мужчин (группа 1) были отмечены значительно более высокие уровни ингибина В в плазме крови и более низкие уровни ФСГ, чем у мужчин из группы 2. Следовательно, пациенты группы 1 также имели более высокие значения индекса ингибин В/ФСГ. Значения ингибина В и ФСГ были ниже на 2,5 % по сравнению со здоровыми фертильными мужчинами у 48 и 51,9 % мужчин из группы с идиопатическим бесплодием и у 13,7 и 12,5 % мужчин из группы здоровых с неизвестным фертильным статусом соответственно. В свою очередь у 50 % мужчин в группе с идиопатическим бесплодием и у 10,6 % в группе здоровых мужчин с неизвестным статусом фертильности уровень ФСГ был на 2,5 % выше, чем у здоровых фертильных мужчин. При сравнении показателей у мужчин с идиопатическим бесплодием со здоровыми мужчинами из общей популяции с неизвестным фертильным статусом уровень ФСГ имел более значимую прогностическую ценность в сравнении с ингибином В и индексом ингибин В/ФСГ. Однако при сравнении мужчин с идиопатическим бесплодием и здоровых фертильных мужчин ингибин В и ФСГ имели сопоставимую, а соотношение ингибин В/ФСГ — большую статистическую значимость. Исследователи установили, что уровни ингибина В и ФСГ в плазме крови хорошо коррелируют с количеством сперматозоидов в эякуляте и играют важную роль в качестве сыровоточных маркеров сперматогенеза. Таким образом, определение уровня ФСГ в плазме крови имеет несколько большее прогностическое значение, чем определение уровня ингибина В. Однако более информативной является детекция соотношения ингибин В/ФСГ в плазме крови. Авторы подчеркивают важность определения этих маркеров в качестве дополнительных инструментов диагностики мужской инфертильности [31].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка специфического и чувствительного метода определения уровня ингибина В в плазме крови привела к улучшению понимания биологии ингибина В и механизмов регуляции сперматогенеза, в частности контроля секреции ФСГ. Имею-

щиеся данные позволяют считать ингибин В функциональным маркером сперматогенеза, так как он участвует в регуляции системы гипофиз — гонады. Тем не менее его изолированная клиническая значимость на сегодняшний день довольно сомнительна, что не позволяет рекомендовать определение этого гормона всем мужчинам с подозрением на инфертильность. В то же время данные, полученные при расчете индекса ингибин В/ФСГ, могут быть полезны при комплексном обследовании больных для уточнения лечебно-диагностической тактики, в том числе и перед биопсией яичка. Вместе с тем определение концентрации ингибина В в плазме крови не дает абсолютной уверенности в результативности этого теста. При этом нельзя отрицать важность определения уровня ингибина В в плазме крови в научных и экспериментальных исследованиях, так как он является маркером ранних повреждений яичка и потенциально может быть использован в клинической практике, в частности, при компетентной оценке в совокупности с другими клинико-эндокринными факторами поражения сперматогенного эпителия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kherraf ZE, Christou-Kent M, Karaouzene T, et al. SPINK2 deficiency causes infertility by inducing sperm defects in heterozygotes and azoospermia in homozygotes. *EMBO Mol Med.* 2017;9(8):1132-1149. <https://doi.org/10.15252/emmm.201607461>.
2. Infertility in the Male. Ed. by L.I. Lipshultz, S.S. Howards, C.S. Niederberger. 4<sup>th</sup> ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. 690 p.
3. Smith JF, Walsh TJ, Shindel AW, et al. Sexual, marital, and social impact of a man's perceived infertility diagnosis. *J Sex Med.* 2009;6(9):2505-15. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01383.x>.
4. Taghipour A, Karimi FZ, Roudsari RL, et al. Women's perceptions and experiences of the challenges in the process of male infertility treatment: A qualitative study. *Electron Physician.* 2017;9(5):4349-56. <https://doi.org/10.19082/4349>.
5. Гамидов С.И., Попова А.Ю., Овчинников Р.И. Необструктивная азооспермия — клинические рекомендации // РМЖ. — 2015. — Т. 23. — № 11. — С. 595-601. [Gamidov SI, Popova AY, Ovchinnikov RI. Neobstruktivnaya azoospermia. — Klinicheskie rekomendatsii. *RMZh.* 2015;23(11):595-601. (In Russ.)]
6. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave NB, Mellows HJ. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Geneva: WHO; 1993.
7. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., и др. Анализ уро-нефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 годы // Экспериментальная и клиническая урология. — 2015. — № 2. — С. 4-13. [Kaprin AD,

- Apolikhin OI, Sivkov AV, et al. Analysis of uronephrological morbidity and mortality in Russian Federation for 2003–2013. *Experimental & clinical urology*. 2015;(2):4–13. (In Russ.)]
8. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-78355-8>.
  9. Grootenhuys AJ, Timmerman MA, Hordijk PL, de Jong FH. Inhibin in immature rat Sertoli cell conditioned medium: A 32 kDa  $\alpha\beta$ -B dimer. *Mol Cell Endocrinol*. 1990;70(1):109–116. [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(90\)90064-f](https://doi.org/10.1016/0303-7207(90)90064-f).
  10. Meachem SJ, Nieschlag E, Simoni M. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. *Eur J Endocrinol*. 2001;561–571. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1450561>.
  11. Myers GM, Lambert-Messerlian GM, Sigman M. Inhibin B reference data for fertile and infertile men in Northeast America. *Fertil Steril*. 2009;92(6):1920–1923. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.033>.
  12. Andersson AM, Muller J, Skakkebaek NE. Different roles of prepubertal and postpubertal germ cells and Sertoli cells in the regulation of serum inhibin B levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(12):4451–8. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.12.5360>.
  13. Majdic G, McNeilly AS, Sharpe RM, et al. Testicular expression of inhibin and activin subunits and follistatin in the rat and human fetus and neonate and during postnatal development in the rat. *Endocrinology*. 1997;138(5):2136–2147. <https://doi.org/10.1210/endo.138.5.5135>.
  14. Berensztein E, Saraco N, Belgorosky A, Rivarola MA. Secretion of inhibin B by human prepubertal testicular cells in culture. *Eur J Endocrinol*. 2000;481–485. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1420481>.
  15. Vliegen MK, Schlatt S, Weinbauer GF, et al. Localization of inhibin/activin subunits in the testis of adult nonhuman primates and men. *Cell Tissue Res*. 1993;273(2):261–268. <https://doi.org/10.1007/bf00312827>.
  16. Kumanov P, Nandipati KC, Tomova A, et al. Significance of inhibin in reproductive pathophysiology and current clinical applications. *Reprod Biomed Online*. 2005;10(6):786–796. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61124-8](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61124-8).
  17. Кадыров З.А., Москвичев Д.Д., Фаниев М.В. Показатели ингибина В в сыворотке крови у инфертильных больных // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – Т. 17. – № 1. – С. 23–27. [Kadyrov ZA, Moskvichev DD, Faniev MV. Serum inhibin B values in infertile patients. *Andrology and Genital Surgery*. 2016;17(1):23–27. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2016-17-1-23-27>.
  18. Fisher DA, Salameh W, Furlanetto RW. *The Quest Diagnostics Manual: Endocrinology*. San Juan Capistrano: Quest Diagnostics; 2007. 263 p.
  19. Pierik FH, Abdesselam SA, Vreeburg JTM, et al. Increased serum inhibin B levels after varicocele treatment. *Clin Endocrinol*. 2001;54(6):775–780. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01302.x>.
  20. Chen CS, Chu SH, Lai YM, et al. Andrology: Reconsideration of testicular biopsy and follicle-stimulating hormone measurement in the era of intracytoplasmic sperm injection for non-obstructive azoospermia? *Hum Reprod*. 1996;11(10):2176–2179. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019072>.
  21. Ezeh UI, Moore HD, Cooke ID. Correlation of testicular sperm extraction with morphological, biophysical and endocrine profiles in men with azoospermia due to primary gonadal failure. *Hum Reprod*. 1998;13(11):3066–3074. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.11.3066>.
  22. Schlegel PN, Su LM. Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod*. 1997;12(8):1688–1692. <https://doi.org/10.1093/humrep/12.8.1688>.
  23. Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, et al. Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod*. 1997;12(1):80–86. <https://doi.org/10.1093/humrep/12.1.80>.
  24. Кульченко Н.Г., Костин А.А., Самсонов Ю.В., и др. Прогнозирование резервной функции яичек у пациентов с необструктивной азооспермией // Исследования и практика в медицине. – 2016. – Т. 3. – № 3. – С. 42–48. [Kulchenko NG, Kostin AA, Samsonov YV, et al. Prediction backup testicular function in patients with nonobstructive azoospermia. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2016;3(3):42–48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-3-4>.
  25. Демьяшкин Г.А., Коган Е.А., Демура Т.А. Тканевой ингибин В — маркер сперматогенеза // Патогенез. – 2016. – Т. 14. – № 4. – С. 43–50. [Demyashkin GI, Kogan EI, Demura TA. Tissue testicular inhibin-B as a marker of spermatogenesis. *Patogenez*. 2016;14(4):43–50. (In Russ.)]
  26. Kamischke A, Behre HM, Bergmann M, et al. Recombinant human follicle stimulating hormone for treatment of male idiopathic infertility: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Hum Reprod*. 1998;13(3):596–603. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.3.596>.
  27. Foresta C. Inhibin B plasma concentrations in oligozoospermic subjects before and after therapy with follicle stimulating hormone. *Hum Reprod*. 1999;14(4):906–12. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.4.906>.
  28. Seminara SB, Boepple PA, Nachtigall LB, et al. Inhibin B in males with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) deficiency: changes in serum concentration after shortterm physiologic GnRH replacement – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(10):3692–3696. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.10.8855824>.
  29. Seminara SB, Boepple PA, Nachtigall LB, et al. Inhibin B in males with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) deficiency: changes in serum concentration after shortterm physiologic GnRH replacement. A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(10):3692–3696. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.10.8855824>.

30. Kumanov P, Nandipati K, Tomova A, Agarwal A. Inhibin B is a better marker of spermatogenesis than other hormones in the evaluation of male factor infertility. *Fertil Steril*. 2006;86(2):332-338. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.01.022>.
31. Andersson AM, Petersen JH, Jorgensen 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):2873-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032148>.

---

*Сведения об авторах:*

**Николай Павлович Лихоносов** — аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга с клиникой. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: likhonosov.pn@gmail.com.

**Абдул Хамидович Аюб** — клинический ординатор кафедры урологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург. E-mail: hammad.315@yandex.ru.

**Алина Юрьевна Бабенко** — д-р мед. наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга с клиникой. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург. E-mail: alina\_babenko@mail.ru.

**Сергей Юрьевич Боровец** — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург. E-mail: sborovets@mail.ru.

---

*Information about the authors:*

**Nikolaj P. Lihonosov** — Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics named after G.F. Lang with the Clinic. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: likhonosov.pn@gmail.com.

**Abdul H. Ajub** — Clinical Resident. Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: hammad.315@yandex.ru.

**Alina Ju. Babenko** — Doctor of Medical Science, Associate Professor, Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics named after G.F. Lang with the Clinic. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alina\_babenko@mail.ru.

**Sergey Yu. Borovets** — Doctor of Medical Science, Professor of Urology Department. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sborovets@mail.ru.