

Если говорить о возможности вырабатки ингибина клетками Сертоли, то следует учесть работы [11, 12], в которых активность ингибина ставится в зависимости от андроген-связывающего белка. Это доказано, по крайней мере, в отношении очищенного вещества, взятого из семенной жидкости быка и *RTF* барана [2, 27]. В единичных сообще-

В частности показано [26], что добавление лютропина, тогда как ингибировать избирательность ингибирования

вать избирательность ингибирую

ниях [1] указывается, что клетки Сертоли вырабатывают не ингибин, а белок, специфически связывающий тестостерон, с помощью которого осуществляется транспорт тестостерона к клеткам-мишеням.

В женском организме ингибин вырабатывается клетками гранулезы овариальных фолликулов [14, 16]. Ингибин, полученный из овариальной фолликулярной жидкости человека, обладает очень высокой активностью [3].

Таким образом, вопрос о месте выработки ингибина (особенно в мужском организме) остается открытым, однако, это, по-видимому, уже не столь важно. Значительно важнее на сегодняшний день раскрыть структуру ингибина, разработать методы его определения и получения в чистом виде.

Пока известно, что ингибин, в отличие от других половых гормонов, относящихся к стероидам, представляет собой пептид, разрушаемый пепсином [13]. Этот пептид имеет относительно низкую молекулярную массу — в пределах 10 000—70 000 дальтон [2, 24], но по данным других авторов — 15 000 до 200 000 дальтон. Исследованиями последнего времени [14] показано, что существуют две формы ингибина. Одна с молекулярной массой более 10 000 дальтон, другая — более 5 000 дальтон. Ингибин разных фракций (*RTF* 38-I и *RTF* 38-II) имеет неодинаковую активность в отношении гипофиза. Это дает основание полагать, что сегодня под термином «ингибин» мы объединяем, по-видимому, несколько близких по структуре соединений.

В настоящее время разработаны методы определения ингибина [23, 25], установлена его аминокислотная последовательность [3].

Несмотря на неполноту наших знаний об ингибине, уже сейчас можно предвидеть некоторые области его использования, исходя из физиологических аспектов действия этого гормона.

Известно, что внутрибрюшинное введение кастрированным крысам-самцам тестикулярной интерстициальной жидкости значительно снижает вызванное орхидэктомией увеличение уровня плазменного фоллитропина [4, 8, 17, 22].

Фоллитропин-ингибирующий эффект выявляется и в случае повышения секреции гонадотропных гормонов, вызванной экзогенным гонадолиберином, причем не только в целостном организме, но и в органной культуре [14].

Ингибин тормозит преимущественно секрецию фоллитропина, но в 2—10-кратных дозах угнетает также секрецию лютропина [9, 13, 28]. Эффект сохраняется до 24 ч.

На фоне нормального уровня фоллитропина, как это имеет место у интактных крыс, действие ингибина не выявляется.

В некоторых исследованиях обращается внимание на то, что ингибин выступает в роли тормозящего фактора не при любых условиях, а при стимуляции гонадотропинов, вызываемой различными факторами. Выше мы указывали на кастрацию и повреждение зародышевых элементов; в такой же мере может рассматриваться и введение люлиберина. Так, не обнаруживается влияние ингибина на базальную секрецию лютропина и фоллитропина [6], но оно отчетливо выявляется в условиях стимулирования люлиберином. Эта реакция настолько постоянна, что легла в основу биотестирования ингибина [9]. Она характеризуется подавлением стимулированной гонадолиберином секреции фоллитропина первичной монослойной культурой клеток передней доли гипофиза крысы. Уровень фоллитропина в среде измеряли радиоиммунологически после воздействия максимально стимулирующими концентрациями гонадолиберина (10 нмоль/л) в течение 6 ч.

Несмотря на установление аминокислотной последовательности ингибина, препарата «ингибин» до настоящего времени нет, поскольку синтез белков является достаточно сложной проблемой. Исследователи, работающие с ингибином, используют обычно нативные вытяжки. Поэтому при оценке его влияния всегда возникает вопрос о специфичности действия, так как в экстракте, взятом из семенников, либо даже его различных анатомических субстратов, всегда присутствуют другие гормоны. Выделение очищенного ингибина все же не может полностью гарантировать его изолированный эффект. Поэтому очень важно сопоставить физиологические эффекты ингибина с тестостероном. В частности показано [26], что пролионат тестостерона ингибирует в основном выработку лютропина, тогда как ингибин — фоллитропина, что дает основание констатировать избирательность ингибирующего влияния каждого из них.

При сравнении относительного повышения концентрации лютропина и фоллитропина после повреждения зародышевых клеток и после кастрации стало очевидным, что андрогены семенника играют только частичную роль в регуляции секреции фоллитропина по принципу обратной связи; по крайней мере, на одну треть торможение секреции фоллитропина осуществляется не андрогенами, а ингибином [23].

Уровни, на которых ингибин оказывает свое действие, различны. Относительно гипофиза факт угнетения секреции фоллитропина является установленным. Допускается также местное действие ингибина на гонады. Кроме того, в последние годы появились наблюдения, свидетельствующие о том, что действие ингибина на все системы опосредуется через гипоталамус [14, 16, 22].

Будучи введен экзогенно, ингибин в наибольшей мере накапливается в эпифизе и гипофизе [23]. Биологический смысл усиленного накопления ингибина в гипофизе понятен. Относительно целесообразности аккумуляирования ингибина в эпифизе можно высказать лишь предположения. Надо полагать, что это связано с ролью эпифиза в процессах размножения. Подтверждением этому являются наблюдения [23], свидетельствующие о том, что активность ингибина зависит от времени наступления половозрелости. Метаболический клиренс ингибина у половозрелых животных ускорен по сравнению с неполовозрелыми и составляет 0,12 и 0,019 мл/мин соответственно [23].

Имеющиеся данные литературы позволяют сформулировать представление о том, что физиологическая роль ингибина у самцов проявляется в основном до наступления половой зрелости, а позднее его влияние на гонадотропные гормоны осуществляется синергично с тестостероном.

Возобновление интереса к ингибину связано с попытками получения контрацептива обратного действия для мужчин, употребление которого не имело бы вредных последствий. Так как фоллитропин необходим для поддержания нормального сперматогенеза, то, по крайней мере, теоретически, селективное подавление секреции фоллитропина посредством ингибина вызовет временное бесплодие, не влияя на либидо и половую активность, так как выработка лютропина и тестостерона при этом не пострадает [24, 28, 31].

Надо полагать, что область применения ингибина может быть значительно шире. Наиболее интересным представляется его использование при опухолевых заболеваниях предстательной железы, сопровождающихся избытком гонадотропинов, и прежде всего — фоллитропина.

До настоящего времени изучение ингибина проводилось в основном в андрологическом аспекте. Однако сейчас некоторые исследователи [14] полагают, что ингибин в женском организме играет роль более важную, чем в мужском, поскольку он регулирует овариальный цикл посредством подавления секреции фоллитропина механизмом обратной связи. Экспериментальные исследования [15, 16] убеждают в том, что у самцов физиологическая роль ингибина, очевидно, ограничена пубертатным периодом, тогда как у самок потребность в нем сохраняется в течение всей жизни, начиная с периода половозрелости. У самок ингибин может играть значительную роль в регуляции роста фолликулов.

Установление химической структуры ингибина и всестороннее изучение его биологических эффектов может открыть в будущем большие возможности для его использования в андрологической, гинекологической и сексопатологической практике. В этом убеждают те интенсивные разработки, которые проводятся по изучению ингибина в последние годы.

Список литературы

1. Райцина С. С. Роль гемато-тестикулярного барьера в гормональной регуляции сперматогенеза и фертильности. — В кн.: Эндокринология мужского бесплодия (материалы I респ. симпозиума). Тбилиси: Мецниереба, 1980, с. 81—91.
2. Baker H. W. G., Brenner W. J., Burger H. G. et al. Testicular control of FSH secretion. — In: Laurention Hormone Confer. Quabec, 1975.
3. Hopkinson C. R., Daume E., Sturm G. Purification of «inhibin» from human ovarian follicular fluid. — Acta endocrinol., 1979, 90, N 1, p. 157—166.
4. Chowdhury M., Steinberger A., Steinberger B. Inhibition de novo synthesis of FSH by the Sertoli cell factor (SCF). — Endocrinology, 1978, 103, N 2, p. 644—647.
5. Mc Cullagh D. R. Dual endocrine activity of testis. — Science, 1932, 76, p. 19—20.
6. Davies R. V., Main B. J., Setchell B. P. Effect of «inhibin» from ovine rete testis

- fluid on the LH-releasing pituitary tissue in vitro.
7. Demoulin A., Kouliach Hormone Res., 1979, 10.
8. Eddie L. W., Baker H. meneforous tubules. —
9. Eddie L. W., Baker H. pituitary cell cultures. —
10. Franchimont P. Human 298.
11. Franchimont P., Chary mulating hormone inhibi 257, p. 402—404.
12. Franchimont P., Chari bin. — In: 3-d NICHD
13. Franchimont P. Le role nes. — Res franc. endoc
14. Hafez E. S. E. Inhibin
15. Hermans W. P., van Le inhibin in the regulatio female rats. — J. Endoc
16. Jong F. H. de. Inhibin p. 1—10.
17. Krause W. Inhibin-like Androgen-binding prote
18. Krueger P. M., Sherins togonia in feedback con p. 955—962.
19. Le Lannou D., Chambo J. Gynecol. Obstet. et Bi
20. Lugaro G., Castellato M tozoa, a factor inhibiting sis. — Neuroendocrinolog
21. Jong F. H. de, Sharpe fluid. — Nature, 1976, 26
22. Lumpkin M., Negro-Vila lamic site of action of i N 3, p. 1101—1104.
23. Main S. J., Davies R. V., secretion: an examination p. 255—270.
24. Main S. J., Davies R. 1979, 4, N 6, p. 128—129.
25. Moodbirdri S. B., Vaze 1980, 5, N 4, p. 295—303.
26. Peek J. C., Watkins W. testosterone propionate acutely castrated rats: A
27. Ritzen E. M., Hagenas L lestis compartments. — J.
28. Sairam M. R. Facteurs tes med Can. (Bull.), 1977, 10
29. Setchell B. P., Sirinathsiri possible inhibin. — J. Enro
30. Setchell B. P., Jacks F. In 62, N 4, p. 675—676.
31. Setchell B. P. Inhibin. — A
32. Scott R. S., Burger H. G. bin. — Endocrinology, 1980
33. Vanage G. R., Thakur A. inhibin in mature and im 610.

Харьковский институт эндокр
и химии гормонов

- fluid on the LH-releasing factor-induced release of gonadotropine from rat anterior pituitary tissue in vitro. — *J. Endocrinol.*, 1978, 77, N 2, p. 36—37.
7. Demoulin A., Koulischer L., Hustin J. et al. Organ culture of mammalian tests. — *Hormone Res.*, 1979, 10, N 4, p. 177—190.
 8. Eddie L. W., Baker H. W. K., Dulmanis A. et al. Inhibition from cultures of rat seminiferous tubules. — *J. Endocrinol.*, 1978, 78, N 2, p. 217—224.
 9. Eddie L. W., Baker H. W., Higginson R. E., Hudson B. A bioassay for inhibin using pituitary cell cultures. — *J. Endocrinol.*, 1979, 81, N 1, p. 49—60.
 10. Franchimont P. Human gonadotropin secretion. — *J. Cell. Physiol.*, 1972, N 6, p. 283—298.
 11. Franchimont P., Chary S., Hagelstein M. T., Duraiswami S. Existence of follicle-stimulating hormone inhibiting factor «inhibin» in bull seminal plasma. — *Nature*, 1975, 257, p. 402—404.
 12. Franchimont P., Chari S., Hagelstein M. T. et al. Evidence for the existence of inhibin. — In: 3-d NICHD Testis Work-shop. Pittsburg: Raven Press, 1976, p. 116.
 13. Franchimont P. Le role de l'inhibine dans la regulation specifique des gonadotrophines. — *Res. franc. endocrinol. clin. nutr. et metabol.*, 1978, 19, N 3, p. 253—255.
 14. Hafez E. S. E. Inhibin in male and female. — *Arch. Androl.*, 1980, 5, N 2, p. 131—158.
 15. Hermans W. P., van Leeuwen E. C. M., Debets M. H. M., de Jong F. Involvement of inhibin in the regulation of FSH concentrations in prepubertal and adult male and female rats. — *J. Endocrinol.*, 1980, 86, N 1, p. 79—92.
 16. Jong F. H. de. Inhibin-fact or artifact. — *Mol. and Cell. Endocrinol.* 1979, 13, N 1, p. 1—10.
 17. Krause W. Inhibin-like effects of interstitial testis fluid: Effects on serum FSH and Androgen-binding protein in epididymis. — *Endocrinologie*, 1978, 71, N 2, s. 129—134.
 18. Krueger P. M., Sherins R. J. New evidence for the role of the Sertoli cell and spermatogonia in feedback control of FSH secretion in rats. — *Endocrinology*, 1974, 95, N 3, p. 955—962.
 19. Le Lannou D., Chambon Y., Le Calve M. L'inhibine, seconde hormone testiculaire. — *J. Gynecol. Obstet. et Biol. Reprod.*, 1979, 8, N 5, p. 407—413.
 20. Lugaro G., Castellato M. M., Mazzola G. et al. Evidence for the existence of spermatozoa, a factor inhibiting the follicle stimulating hormone releasing hormone synthesis. — *Neuroendocrinology*, 1974, 15, N 2, p. 62—68.
 21. Jong F. H. de, Sharpe R. M. Evidence for inhibin-like activity in bovine follicular fluid. — *Nature*, 1976, 263, p. 71—72.
 22. Lumpkin M., Negro-Vilar A., Franchimont P., Mc Cann S. Evidence for a hypothalamic site of action of inhibin to suppress FSH release. — *Endocrinology*, 1981, 108, N 3, p. 1101—1104.
 23. Main S. J., Davies R. V., Setchell B. P. Feedback control by the testis of gonadotropin secretion: an examination of the inhibin hypothesis. — *J. Endocrinol.*, 1978, 79, N 3, p. 255—270.
 24. Main S. J., Davies R. V. Inhibin — an endocrine enigma. — *Trends Biochem. Sci.*, 1979, 4, N 6, p. 128—129.
 25. Moodbirdri S. B., Vaze A. Y., Sheth A. R. Measurement of inhibin. — *Arch. Androl.*, 1980, 5, N 4, p. 295—303.
 26. Peek J. C., Watkins W. B. Synergism between bovine seminal plasma extract and testosterone propionate in suppressing serum concentrations of gonadotropins in acutely castrated rats: A role for inhibin. — *J. Endocrinol.*, 1980, 86, N 2, p. 349—355.
 27. Ritzen E. M., Hagenas L., Hansson V. et al. Androgen binding proteins in different testis compartments. — *J. Steroid Biochem.*, 1974, 13, N 5, p. 845—854.
 28. Sairam M. R. Facteurs testicularres influencant la secretion de la follitropine. — *Union med Can. (Bull.)*, 1977, 106, N 4, p. 573—577.
 29. Setchell B. P., Sirinathsinghji D. J. Antigonadotropic activity in rete testis fluid, a possible inhibin. — *J. Endocrinol.*, 1972, 53, N 9, p. 35—57.
 30. Setchell B. P., Jacks F. Inhibin-like activity in rete testis fluid. — *J. Endocrinol.*, 1974, 62, N 4, p. 675—676.
 31. Setchell B. P. Inhibin. — *Acta eur. fert.*, 1980, 11, N 1, p. 87—93.
 32. Scott R. S., Burger H. G., Quigg H. A simple and rapid in vitro bioassay for inhibin. — *Endocrinology*, 1980, 107, N 5, p. 1536—1542.
 33. Vanage G. R., Thakur A. N., Kadam M. S., Sheth A. R. Metabolic clearance rate of inhibin in mature and immature male rats. — *Biol. Reprod.*, 1980, 23, N 3, p. 606—610.

Харьковский институт эндокринологии
и химии гормонов

Поступила в редакцию
21.08.81