

УДК 615.357:612.432

А. И. Гладкова, Л. А. Бондаренко

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ИНГИБИНА В РЕГУЛЯЦИИ ГОНАДОТРОПНОЙ СЕКРЕЦИИ

Вопросам гормональной регуляции функций половых желез посвящено значительное количество исследований. Среди них в последние годы все большее внимание привлекают работы, связанные с изучением роли ингибина. Относительно этого гормона длительное время велись споры, неоднократно подвергаясь сомнению сам факт его существования. Однако, в настоящее время ни у кого не вызывает сомнения наличие этого гормона, а обсуждение ведется по вопросам места его выработки, структуры и физиологической роли в организме.

В 1932 г. впервые было заявлено [5] о существовании фактора тестикулярного происхождения, способного тормозить секрецию гипофизарного фоллитропина. Долгое время это направление исследований находило лишь немногочисленных последователей, и только с появлением специфических тонких методов исследований, позволивших с несомненностью установить природу этого гормона, интерес к нему возобновился с новой силой.

Прежде всего возник вопрос о месте выработки гормона и его специфичности для мужчин. На последний вопрос современная наука отвечает отрицательно, поскольку параллельно с обнаружением ингибина в яичке, семенной плазме, сперматозоидах, в *rete testis fluid*, он идентифицирован в яичниках и фолликулярной жидкости. Вопрос о клеточной и субклеточной локализации субстанции, ответственной за биосинтез ингибина, все еще остается дискуссионным. Ряд авторов [22, 29, 30, 31] связывают его выработку с *rete testis fluid* (*RTF*), поскольку эта субстанция в концентрированном виде у барана и кабана ингибирует секрецию эндогенного фоллитропина. Наиболее вероятным путем включения ингибина в кровоток является головка придатка, где значительная часть *RTF* реабсорбируется. Другой возможностью попадания ингибина в кровяное русло является поступление с тестикулярной лимфой. Хотя большая часть ингибина и реабсорбируется в головке придатка яичка, некоторое его количество попадает в извержение, о чем свидетельствует наличие гормона в семенной плазме.

Однако обнаружение ингибина в семенной плазме можно объяснить и иным путем. Некоторые авторы [8, 23] считают, что ингибин вырабатывается в семенных канальцах, другие [10] приводят убедительные данные, подтверждающие его возникновение в сперматозоидах. Согласно их наблюдениям, введение кастрированным крысам-самцам семенной плазмы от нормальных или олигоспермических, но не азооспермических мужчин снижает уровень фоллитропина. Эта концепция подтверждается обнаружением ФСГ ингибирующей активности в пептидной фракции, полученной из бычих сперматозоидов [21].

Большое количество исследователей связывают выработку ингибина с клетками Сертоли. Наблюдения многих авторов [13, 14, 16, 18, 19, 20] дают основание считать, что анатомическим субстратом для выработки ингибина и осуществления контрольной обратной связи фоллитропина являются клетки Сертоли. При этом некоторые исследователи [13, 18, 28] не исключают одновременное образование ингибина в сперматогониях.

Представляет интерес сообщение [7], в котором указывается, что ингибин вырабатывается и секретируется клетками Сертоли только при температуре ниже 37°C, поскольку ингибин является термолабильным белком. Это наблюдение объясняет расстройство в системе обратной связи в условиях повышенной температуры.

Если говорить о возможности выработки ингибина клетками Сертоли, то следует учесть работы [11, 12], в которых активность ингибина ставится в зависимость 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-

ниях [1] указывается, что чески связывающий тестостерона к клеткам-мишения

В женском организме фолликулов [14, 16]. Инг человека, обладает очень в

Таким образом, вопрос о) остается открытым, о важнее на сегодняшний д определения и получения в

Пока известно, что ин стероидам, представляется со относительно низкую молекулу по данным других авторов времени [14] показано, что сой более 10 000 дальтон, (*RTF 38-I* и *RTF 38-II*) имею основание полагать, что сего несколько близких по структу

В настоящее время раз лена его аминокислотная по

Несмотря на неполноту некоторых областей его испо этого гормона.

Известно, что внутрибр лярной интерстициальной жи личение уровня плазменного

Фоллитропин-ингибирую ю гонадотропных гормонов, вы целостном организме, но и в

Ингибин тормозит пре ных дозах угнетает также ся до 24 ч.

На фоне нормального у крыс, действие ингибина не въ

В некоторых исследован роли тормозящего фактора не вызываемой различными факт зародышевых элементов; в так на. Так, не обнаруживается фоллитропина [6], но оно отчно. Эта реакция настолько [9]. Она характеризуется пода ляропина первичной монослои Уровень фоллитропина в среде симально стимулирующими ко ние 6 ч.

Несмотря на установлени рата «ингибин» до настоящего но сложной проблемой. Исслед нативные вытяжки. Поэтому пр фичности действия, так как в э ных анатомических субстратов, щенного ингибина все же не мож Поэтому очень важно сопостави В частности показано [26], что ботку люторопина, тогда как ин вать избирательность ингибирующ

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 стерондам, представляет собой пептид, разрушающийся 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], установлены 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 орхидектомией 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 радиониммунологически после воздействия максимальными 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 пропионат 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 лютropина и фоллитропина после повреждения зародышевых клеток и после кастрации стало очевидным, что андрогены семеника 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 ингибитином [23].

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

Будучи введен экзогенно, ингибитин в наибольшей мере накапливается в эпифизе и гипофизе [23]. Биологический смысл усиленного накопления ингибитина в гипофизе понятен. Относительно целесообразности аккумулирования ингибитина 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 ингибитина зависит от времени наступления половозрелости. Метаболический клиренс ингибитина 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 ингибитина у самцов проявляется в основном до наступления половой зрелости, а позднее его влияние на гонадотропные гормоны осуществляется синергично с тестостероном.

Возобновление интереса к ингибитину 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 ингибитина вызовет временное бесплодие, не влияя на либидо и половое активность, так как выработка лютropина и тестостерона при этом не пострадает [24, 28, 31].

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

До настоящего времени изучение ингибитина проводилось в основном в андрологическом аспекте. Однако сейчас некоторые исследователи [14] полагают, что ингибитин 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 ингибитина, очевидно, ограничена пубертатным периодом, тогда как у самок потребность в нем сохраняется в течение всей жизни, начиная с периода половозрелости. У самок ингибитин может играть значительную роль в регуляции роста фолликулов.

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

Список литературы

- Райцина С. С. Роль гемато-тестикулярного барьера в гормональной регуляции сперматогенеза и fertильности. — В кн.: Эндокринология мужского бесплодия (материалы I респ. симпоз.). Тбилиси: Меццинереба, 1980, с. 81—91.
- Baker H. W., G., Brenner W. J., Burger H. G. et al. Testicular control of FSH secretion. — In: Laurentian Hormone Confer. Quabec, 1975.
- Hopkinson C. R., Daume E., Sturm G. Purification of «inhibin» from human ovarian follicular fluid. — Acta endocrinol., 1979, 90, N 1, p. 157—166.
- 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.
- Mc Cullagh D. R. Dual endocrine activity of testis. — Science, 1932, 76, p. 19—20.
- 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., Kouliadi. Hormone Res., 1979, 10, p. 105—108.
8. Eddie L. W., Baker H. Inhibin: a factor inhibiting spermatogenesis in rat testes. — 9. Eddie L. W., Baker H. Inhibin: a factor inhibiting spermatogenesis in rat testes. — 10. Franchimont P. Human pituitary cell cultures. — 11. Franchimont P., Chary. Inhibin: a modulating hormone inhibiting FSH release in rat pituitary. — 12. Franchimont P., Chartbin. — In: 3-d NICHD. — 13. Franchimont P. Le rôle de l'inhibin dans la régulation de la fonction ovarienne. — Res. franc. endocrinol. — 14. Hafez E. S. E. Inhibin: a modulator of the reproductive system. — 15. Hermans W. P., van Leeuwen J. Inhibin: a modulator of the reproductive system. — 16. Jong F. H. de. Inhibin: a modulator of the reproductive system. — 17. Krause W. Inhibin-like Androgen-binding protein. — 18. Krueger P. M., Sherins. Inhibin: a modulator of the reproductive system. — 19. Le Lannou D., Chambon. Inhibin: a modulator of the reproductive system. — 20. Lugardo G., Castellato M. Inhibin: a factor inhibiting spermatogenesis. — Neuroendocrinology, 1980, 30, p. 295—303.
21. Jong F. H. de. Sharpe M. Inhibin: a modulator of the reproductive system. — 22. Lumpkin M., Negro-Vilar A. Inhibin: a modulator of the reproductive system. — 23. Main S. J., Davies R. V. Inhibin: a modulator of the reproductive system. — 24. Main S. J., Davies R. V. Inhibin: a modulator of the reproductive system. — 25. Moodbirdi S. B., Vaze S. Inhibin: a modulator of the reproductive system. — 26. Peek J. C., Watkins W. Inhibin: a modulator of the reproductive system. — 27. Ritzen E. M., Hagenas L. Inhibin: a modulator of the reproductive system. — 28. Sairam M. R. Facteurs testostérone propionate acutely castrated rats: A study of the effects of testosteron. — 29. Setchell B. P., Sirinath S. Inhibin: a modulator of the reproductive system. — 30. Setchell B. P., Jacks F. Inhibin: a modulator of the reproductive system. — 31. Setchell B. P., Inhibin: a modulator of the reproductive system. — 32. Scott R. S., Burger H. G. Inhibin: a modulator of the reproductive system. — 33. Vanage G. R., Thakur A. Inhibin: a modulator of the reproductive system. —

Харьковский институт эндокринологии и химии гормонов

- fluid on the LH-releasing factor-induced release of gonadotropin from rat anterior pituitary tissue in vitro. — *J. Endocrinol.*, 1978, **77**, N 2, p. 36—37.
7. *Demoulin A., Kouliacher L., Hustin J. et al.* Organ culture of mammalian testes. — *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 semineferous 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. Pittsburgh : Raven Press, 1976, p. 116.
 13. *Franchimont P.* Le rôle de l'inhibine dans la régulation spécifique 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. *Lugardo G., Castellato M. M., Mazzola G. et al.* Evidence for the existence of spermatocozoa, 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 testiculaires influençant la sécrétion de la follitropine. — *Union med Can. (Bull.)*, 1977, **106**, N 4, p. 573—577.
 29. *Setchell B. P., Srinathsinghi 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