

Ингибин А как маркер репродуктивной функции и функции плаценты

И. И. Гузов, к. м. н.

Клиники и лаборатории ЦИР

Российский конгресс лабораторной медицины
Москва, 30 сентября 2015

Ингибины и активины

Суперсемейство ТГФ-бета:
димеры, связанные дисульфидным
МОСТИКОМ:

$\alpha + \beta_A =$ ингибин А

$\alpha + \beta_B =$ ингибин В

$\beta_A + \beta_A =$ активин А

$\beta_B + \beta_B =$ активин В

$\beta_A + \beta_B =$ активин АВ

Гены

α : 2q (длинное плечо 2-й хр.)
 β : 7p (короткое плечо 7-й хр.)

Рецепторы

- Рецепторы активина I типа
- Рецепторы активина II типа

внеклеточный домен
трансмембранная область
внутриклеточный домен (серин/треониновая
киназа)

Ко-рецептор ингибина:
бетагликан, усиливает связь ингибина с
рецепторами активина

Проведение сигнала

- Ингибины блокируют действие активинов
- Наличие на клеточной мембране ко-рецептора ингибина обеспечивает независимое от активинов действие ингибина

Действие ингибина

- Эндокринное (блокада выделения ФСГ)
- Паракринное (регуляция функции яичника)
- Аутокринное (регуляция функции клеток, синтезирующих ингибин)

Ингибин А: источники синтеза

- Клетки гранулезы и теки предовуляторного фолликула
- Клетки желтого тела
- Трофобласт

Ингибин А в яичнике

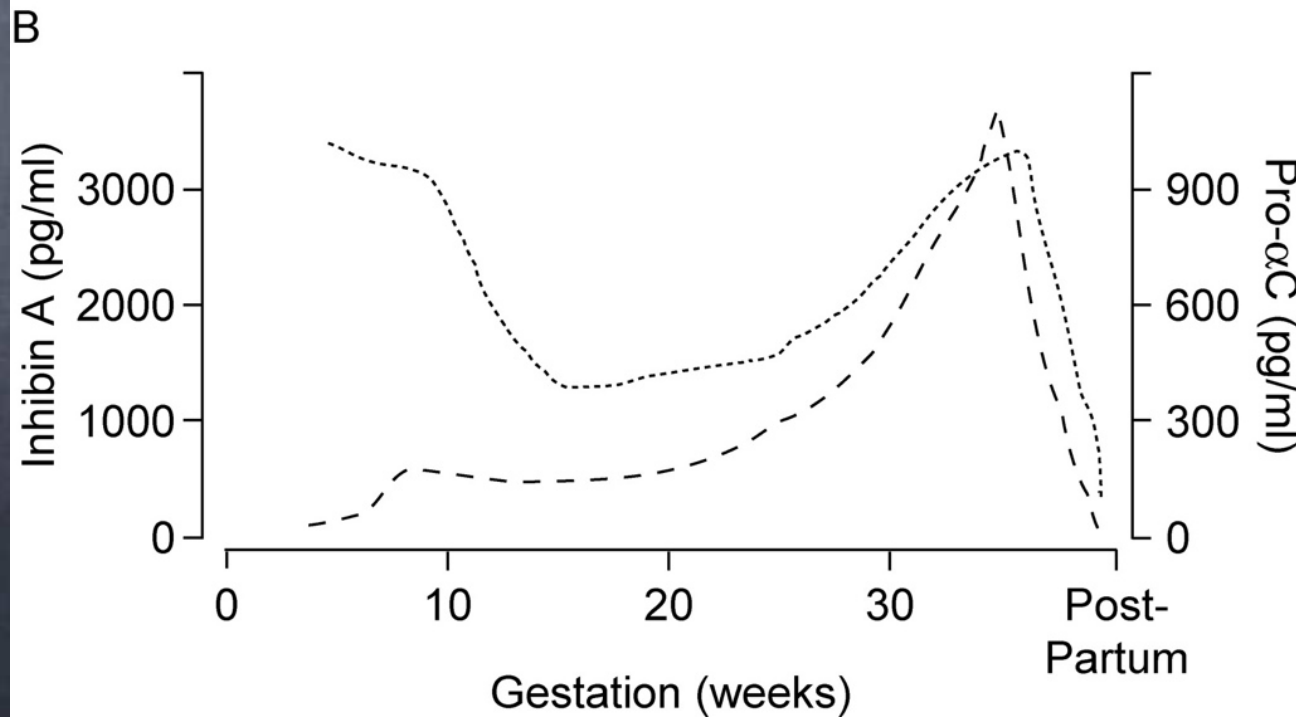
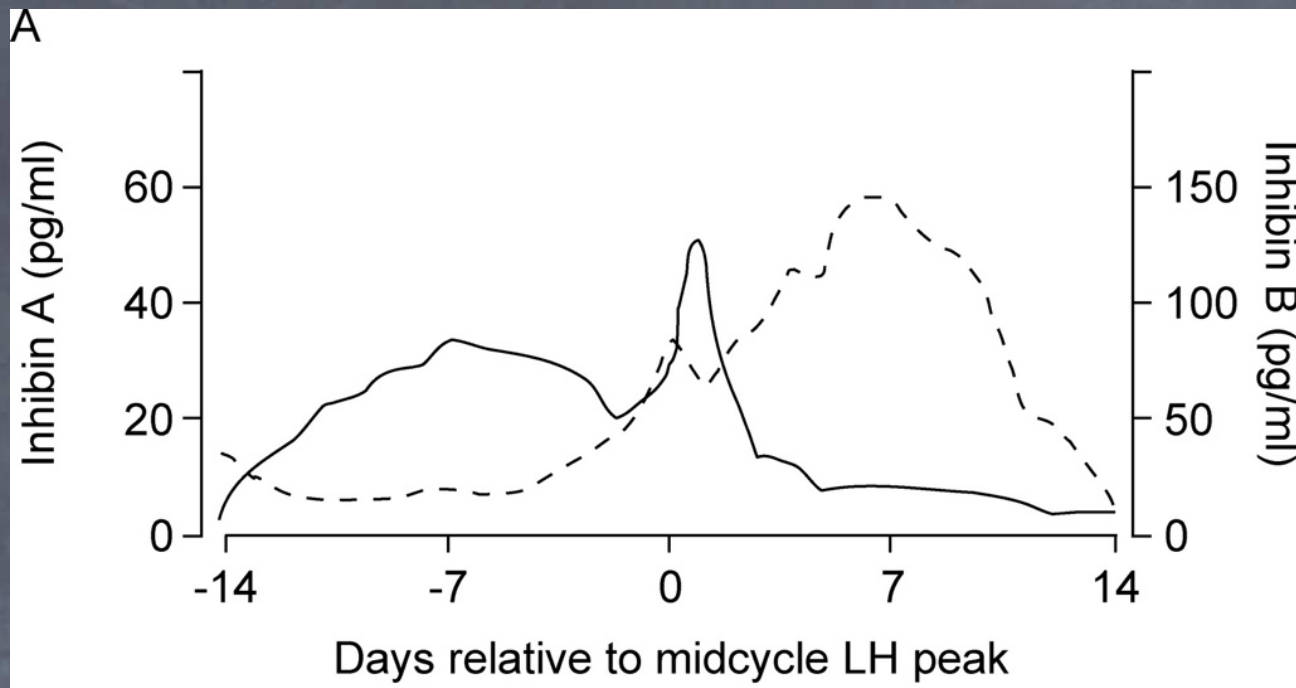
- Выделяется клетками гранулезы в фолликулярную жидкость
- Усиливает синтез андрогенов клетками теки под действием ЛГ
- Подавление пролиферации клеток гранулезы под действием ФСГ/активина (аутокринное действие)

Половое созревание

- Ингибин А появляется в значимых концентрациях в возрасте девочки 18-24 месяцев
- Постепенное повышение концентрации с возрастом
- В отличие от ингибина В, резкое повышение концентрации ингибина А только после установления регулярной овуляции

Менструальный цикл

- Ингибин А, в отличие от ингибина В, резко повышается на стадии зрелого фолликула



Возрастные изменения

- Постепенное снижение с возрастом концентрации ингибина А в среднюю фолликулярную фазу
- Менопауза: ингибин А не обнаруживается

Преждевременное снижение овариального резерва

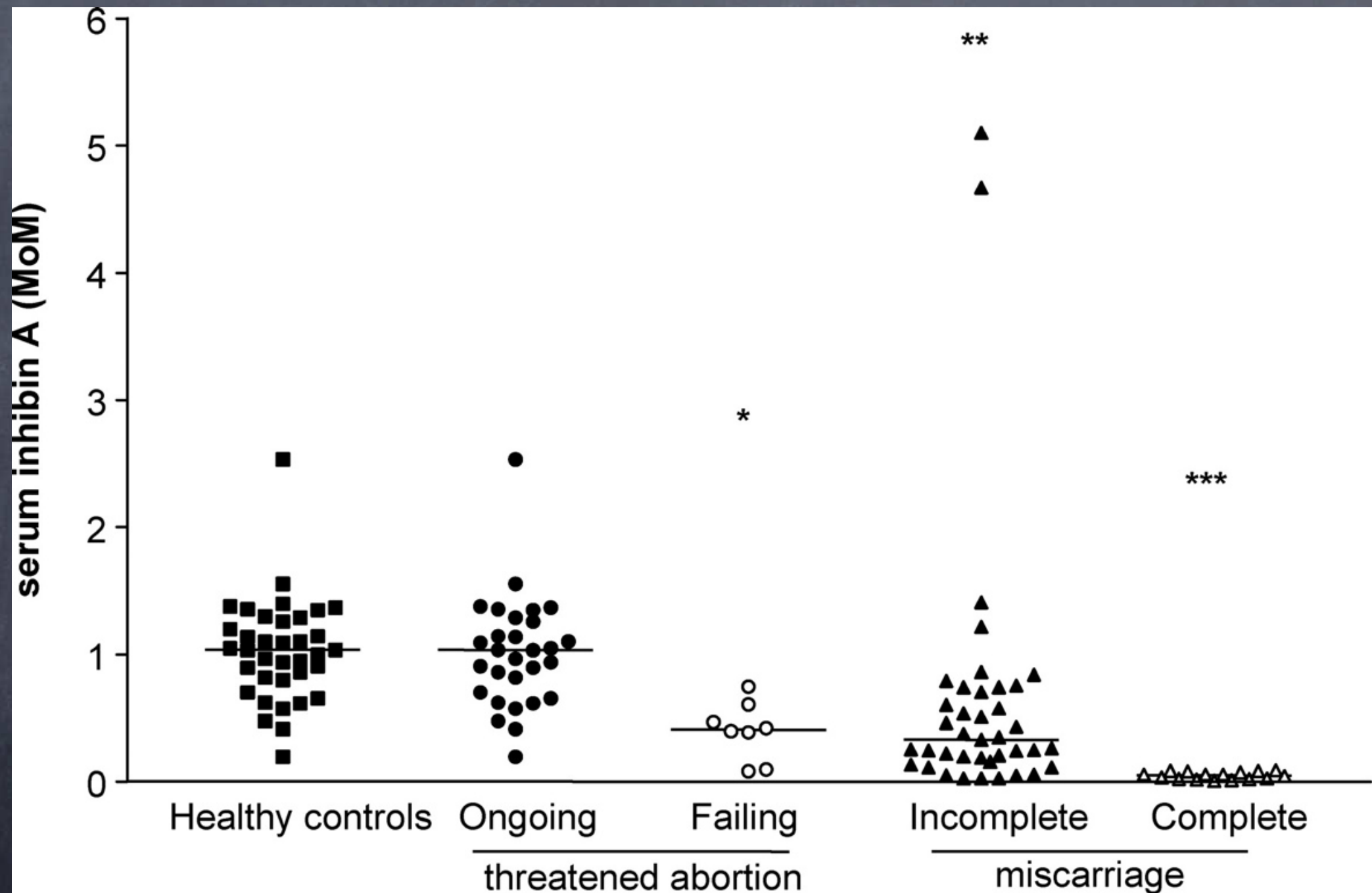
- Снижаются концентрации ингибина А и ингибина В
- Восстановление концентрации ингибина А после химиотерапии является благоприятным прогностическим признаком сохранности резерва яичников

Беременность малого срока

- Концентрация ингибина А постепенно повышается, а ингибина В — не меняется

Угрожающий выкидыш

- Нормальные значения ингибина А указывают на благоприятный прогноз для беременности
- Снижение ингибина А ниже 0,5 МоМ при нормальном уровне ХГЧ — неблагоприятный прогноз



Привычное невынашивание беременности

- При привычном невынашивании беременности уровни ингибина А в I триместре беременности значимо ниже, чем у здоровых женщин
- Снижение ингибина А обнаруживается до появления первых клинических признаков нарушения развития беременности

Ингибин А на сроке 4 недели в норме и патологии

In press

Ингибин А на сроке 5 недель в норме и патологии

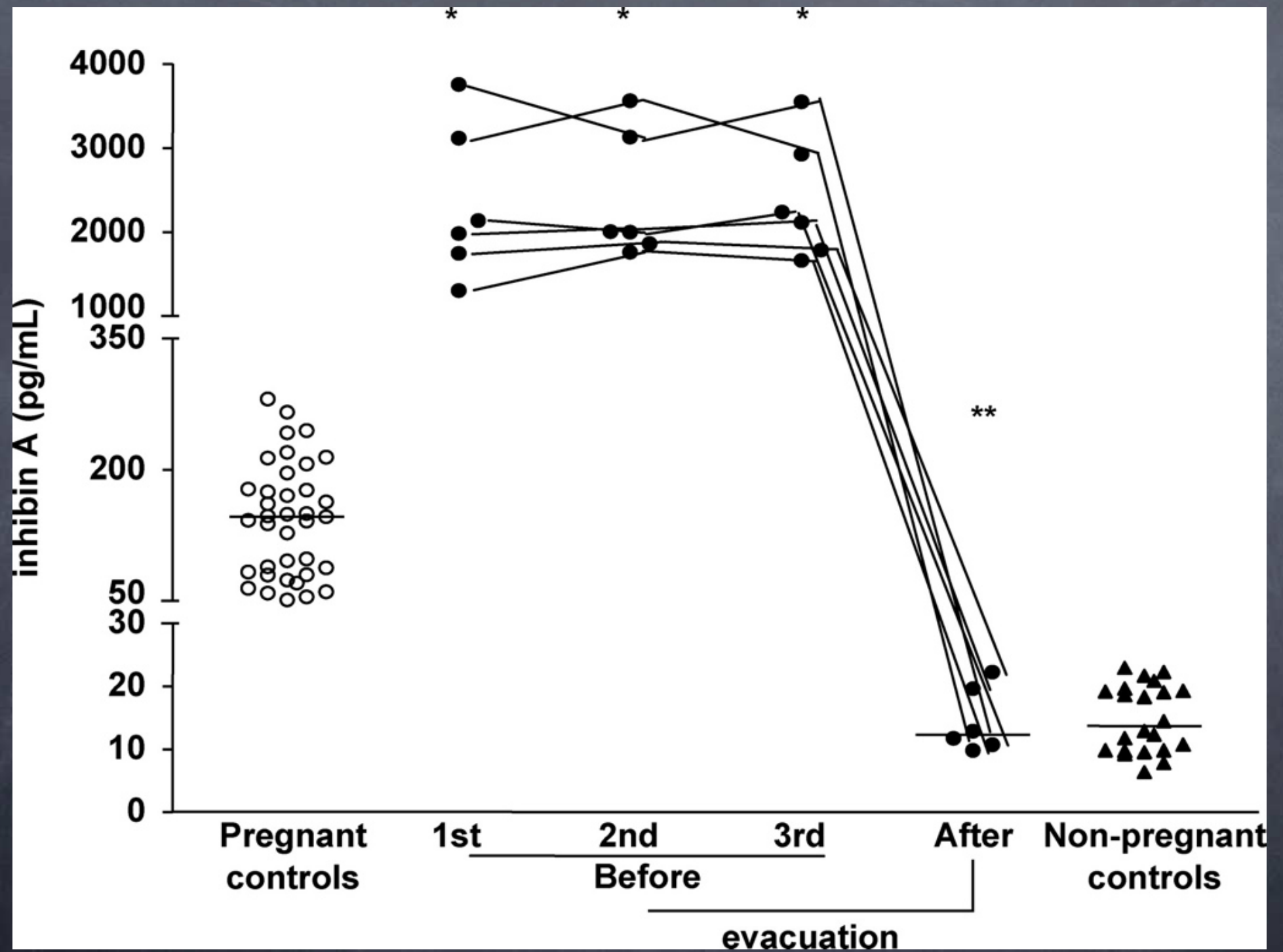
In press

Ингибин А на сроке 6 недель в норме и патологии

In press

Пузырный занос

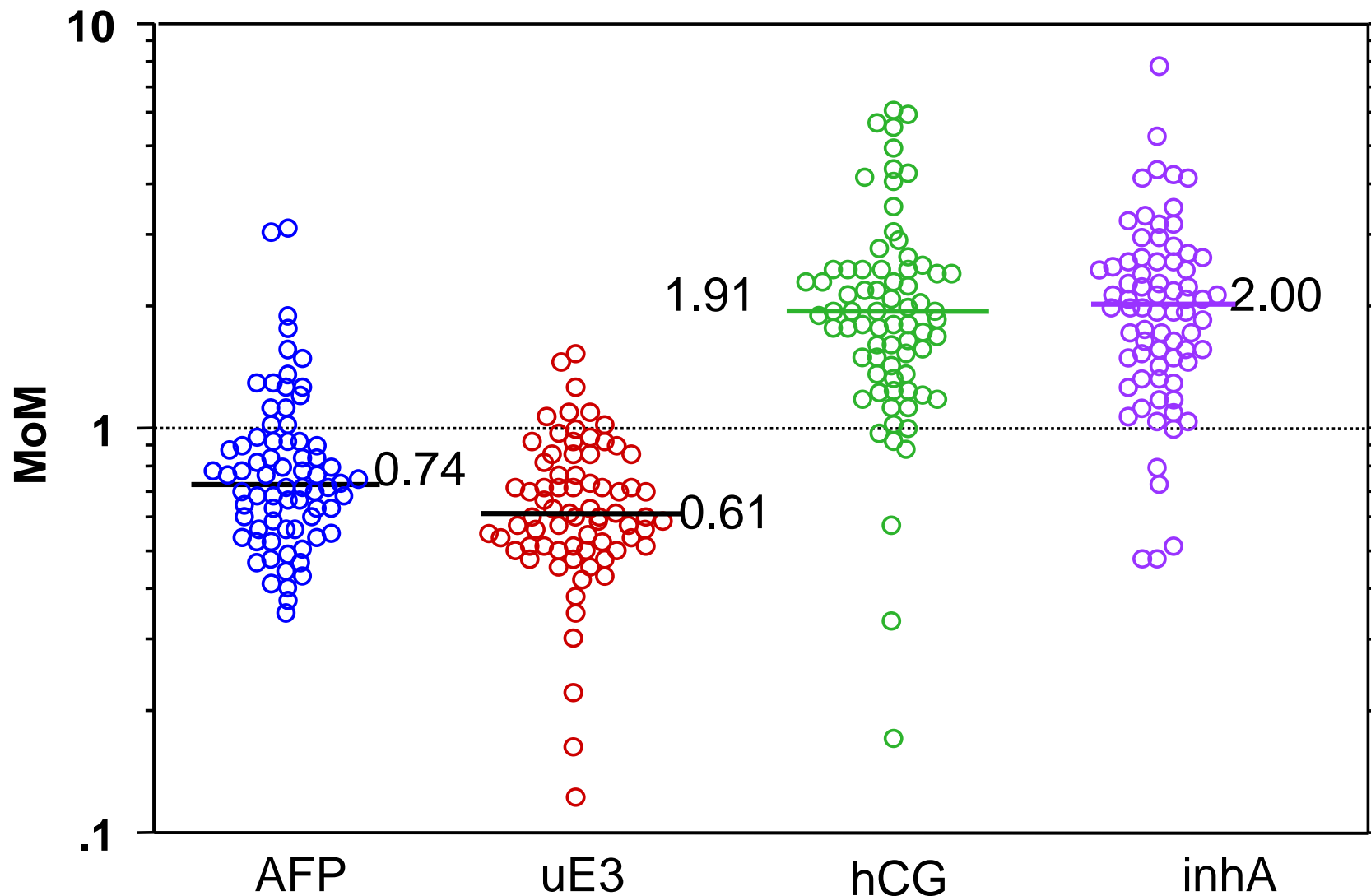
- Ингибин А — более надежный биохимический маркер, чем ХГЧ (неперекрывающиеся зоны значений)
- Падение уровня ингибина А до нормальных значений — надежный признак отсутствия остатков хорионической ткани



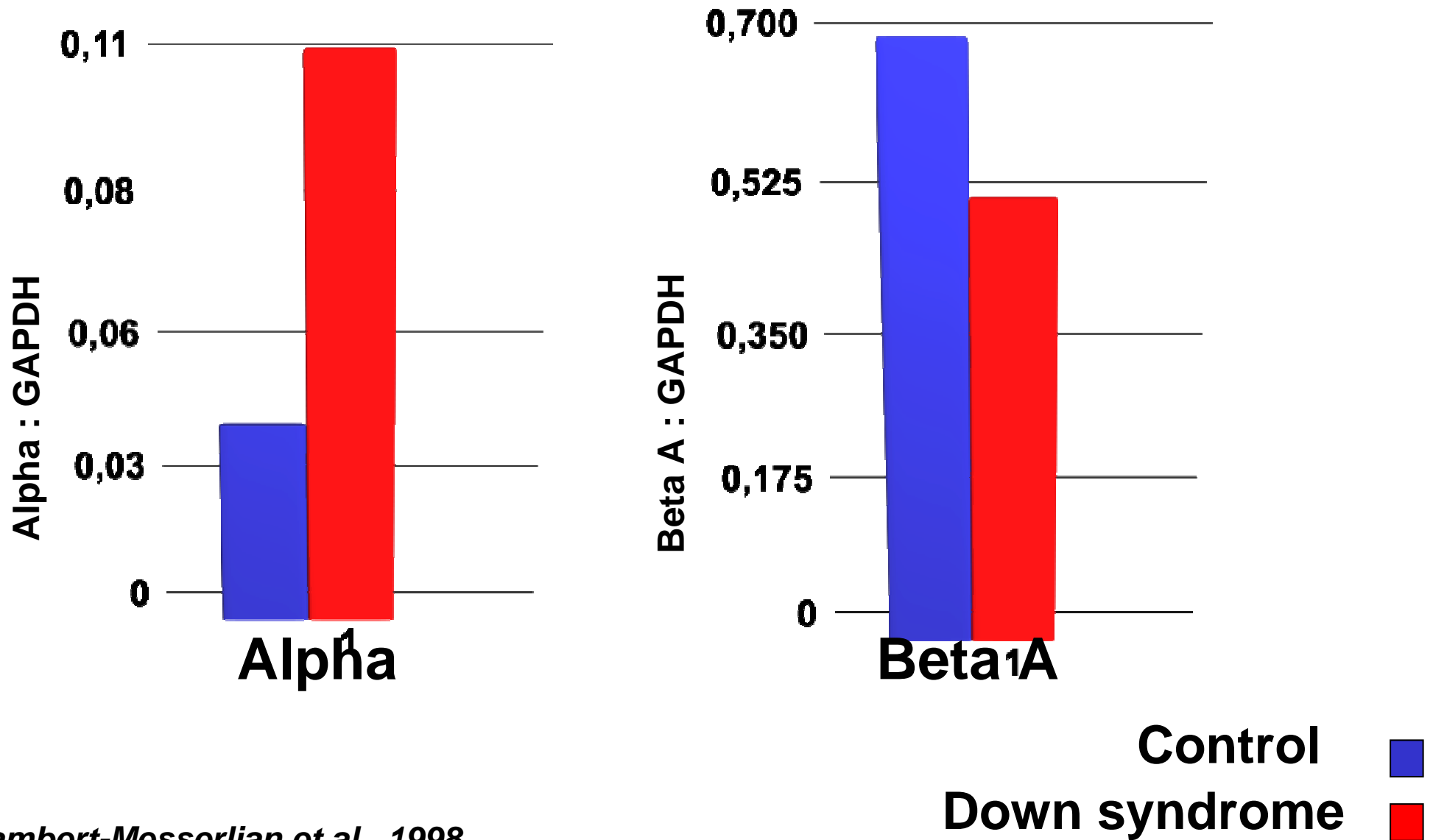
Синдром Дауна

- Значимое повышение значений ингибина А — четверной тест второго триместра и интегральный тест

Second Trimester Markers in 73 Down Syndrome Cases



Placental Inhibin A Subunit mRNA Levels



Lambert-Messerlian et al., 1998

Стимуляция овуляции

- Беременность в циклах ЭКО наступает чаще при более высоких концентрациях ингибина А и ингибина В в середине цикла стимуляции овуляции

Онкология

- Ингибин А повышается при гранулезоклеточной опухоли и гонадобластоме

Markers secreted by germ cell and sex cord-stromal tumors of the ovary

	AFP	hCG	LDH	E2	Inhibin	Testost	Andro	DHEA
Germ cell tumors								
Dysgerminoma	-*	±•	+	±	-	-	-	-
Embryonal	±	+	±	±	-	-	-	-
Immature teratoma	±	-	±	±	-	-	-	±
Choriocarcinoma	-	+	±	-	-	-	-	-
Endodermal sinus	+	-	+	-	-	-	-	-
Gonadoblastoma Δ	-	-	-	±	±	±	±	±
Polyembryona	±	+	-	-	-	-	-	-
Mixed germ cell	±	±	±	-	-	-	-	-
Sex cord-stromal tumors								
Thecoma-fibroma	-	-	-	-	-	-	-	-
Granulosa cell	-	-	-	±	+	±	-	-
Sertoli-Leydig	±	-	-	±	±	±	±	±

AFP: alpha-fetoprotein; hCG: human chorionic gonadotrophin; LDH: lactate dehydrogenase; E2: estradiol; testost: testosterone; andro: androstenedione; DHEA: dihydroepiandrosterone.

* Borderline elevations in case reports (<16 ng/ml).

• Low level seen in dysgerminomas with either nondysgerminomatous elements of syncytiotrophoblastic cells.

Δ Type of germ cell-sex cord stromal tumor consisting of neoplastic germ cells and sex cord-stromal derivatives.

Ингибин А в дифференциальной диагностике

- Маточные кровотечения
- Гиперпластические процессы эндометрия
- Опухоли яичников при гинекологическом осмотре и/или УЗИ

Спасибо за внимание!