



## ON THE ISSUE OF THE INFLUENCE OF INHIBIN A ON RECURRENT MARRIAGE IN HYPERPROLACTINEMIA

**Mukhammedaminova Diyora Timurovna**

Assistant of department of endocrinology with pediatric endocrinology,  
Tashkent Pediatric Medical institute

**Khodjaeva Feruza Sadikovna**

Assistant of department of endocrinology with pediatric endocrinology,  
Tashkent Pediatric Medical institute.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.11118309>

### ARTICLE INFO

Received: 23<sup>th</sup> April 2024

Accepted: 29<sup>th</sup> April 2024

Online: 30<sup>th</sup> April 2024

### KEYWORDS

*Pregnancy, analysis, aspect,  
complications, infertility.*

### ABSTRACT

*Our work highlights aspects of the influence of inhibin a  
on recurrent miscarriage with hyperprolactinemia based  
on literary sources.*

## К ВОПРОСУ ВЛИЯНИЯ ИНГИБИНА А НА ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

**Мухаммадаминова Диёра Тимуровна**

Ассистент кафедры эндокринологии с детской эндокринологией Ташкентского  
Педиатрического Медицинского института,

**Ходжаева Феруза Садыковна**

Ассистент кафедры эндокринологии с детской эндокринологией Ташкентского  
Педиатрического Медицинского института.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.11118309>

### ARTICLE INFO

Received: 23<sup>th</sup> April 2024

Accepted: 29<sup>th</sup> April 2024

Online: 30<sup>th</sup> April 2024

### KEYWORDS

*Беременность, анализ,  
аспект, осложнения,  
бесплодие.*

### ABSTRACT

*В нашей работе отмечены аспекты влияния  
ингибина а на привычное невынашивание  
беременности при гиперпролактинемии на основе  
литературных источников.*

Невынашивание беременности с патофизиологических позиций - это универсальный, интегрированный ответ женского организма на любое выраженное неблагополучие в состоянии здоровья беременной, плода, окружающей среды и многих других факторов.

Выяснение причин привычного невынашивания является чрезвычайно важным с практической точки зрения. Зная причины и понимая патогенез прерывания беременности на фоне гиперпролактинемии, можно более успешно проводить патогенетическое лечение, в противном случае оно становится симптоматическим и часто неэффективным.



Невынашивание беременности представляет собой одну из важнейших проблем репродуктивного здоровья во всем мире.

В литературных источниках отмечено, что частота преждевременного прерывания беременности колеблется в пределах от 10 до 30 % всех беременностей. Более 85 % спонтанных аборт происходит в ранние сроки беременности. Угроза прерывания является одной из наиболее частых осложнений беременности, основных причин перинатальной заболеваемости и смертности.

Если самопроизвольное прерывание беременности происходит два и более раз подряд - это уже привычное невынашивание. Его частота в популяции составляет от 2 до 5 %.

Невынашивание беременности является гетерогенной патологией, одно из основных мест в которой занимают эндокринные нарушения репродуктивной системы.

Одним из проявлений нарушений нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции женщины является гиперпролактинемия, которая встречается у 0,5 - 0,7 % женского населения в возрасте 25-40 лет. Гиперпролактинемия способствует недостаточной подготовке эндометрия к беременности и неполноценной имплантации плодного яйца, а так же может оказывать свое патологическое воздействие на выработку гонадотропных гормонов. Однако, несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению данной патологии, многие аспекты этой проблемы остаются неизученными, в частности - влияние гиперпролактинемии у женщин с привычным невынашиванием беременности на течение, ее исход для матери и плода.

Число бесплодных браков в мире с каждым годом растет. Одной из наиболее частых причин женской infertility является хроническая ановуляция, которая в 40% случаев обусловлена гиперпролактинемией, поэтому определение уровня пролактина, согласно рекомендациям ВОЗ, входит в перечень обязательных исследований при бесплодном браке.

Пролактин - древний гормон гипофиза, первый определяющийся в филогенезе у позвоночных, ген которого дал начало более чем десятку других гормонов. Он имеет общую основу с гормоном роста, пролиферинном и плацентарным лактогеном. Пролактин - гормон широкого спектра действия. Ему принадлежит более 80 различных биологических действий, и он имеет 300 точек приложения. Это больше, чем у всех других гипофизарных гормонов в совокупности. Пролактин принимает участие в адаптации организма к краткосрочному стрессу, в регуляции липидного, водно-солевого обменов и гемопоза и является иммуномодулятором на всех этапах гуморального и клеточного ответов. Пролактин - универсальный регулятор в сетевой интеграции нервной, эндокринной и иммунной системах организма. Он способствует реализации репродукции за счёт поддержки желтого тела яичника, участвует в процессах децидуализации эндометрия, подготовки его к имплантации плодного яйца, поддерживает его развитие в ранние сроки беременности и отвечает за подготовку молочных желез к лактации, формирование материнского инстинкта и поведенческих реакций.



Клиницистами отмечен тот факт, что в гинекологической практике при выявлении гиперпролактинемии у пациентки, обратившейся по поводу бесплодия, у врача закономерно возникает вопрос: «Почему повышение уровня пролактина - гормона, обладающего множеством жизненно важных влияний на организм человека и сопровождающего реализацию репродуктивной функции на всех её этапах, ассоциировано с бесплодием» Общеизвестно, что повышение уровня пролактина блокирует овуляцию. Высокая эффективность применения агонистов дофамина в снижении уровня пролактина демонстрируется более трёх десятилетий. Восстановление овуляций после нормализации уровня пролактина у инфертильных пациенток далеко не всегда завершается беременностью, а при её наступлении высок риск репродуктивных потерь. В клинической практике нередко парадоксы: при незначительном повышении уровня пролактина лечение бесплодия у пациентки продолжается годами и завершается применением вспомогательных репродуктивных технологий, тогда как при высоких уровнях пролактина и классической картине синдрома аменореи-галактореи беременность может наступить в первом месяце применения агонистов дофамина. Отсутствие связи между степенью выраженности гиперпролактинемии у пациентки и эффективностью восстановления у неё фертильности заставляют врача сомневаться в роли гиперпролактинемии, как главной причины формирования женского бесплодия.

Дальнейший анализ литературных источников показал, что когда внутри лабораторного сообщества и среди акушеров-гинекологов заходит речь об ингибине А, преобладает мнение, что это лишь часть пренатального скрининга, хотя о нем многие лишь слышали, но не все, как говорится, держали в руках. Это связано и с обновлением поколений реактивов, и со сменой производителей, которые выпускали моноклональные антитела. Расцвет ингибина пришелся на начало 2000-х годов, когда он был активно включен в пренатальный скрининг, так называемый четверной тест. Ингибин А упоминали также, когда говорили об опухолях женских гениталий. Но этот период сменился этапом, когда ингибин стал использоваться редко и не всеми лабораториями. В своем докладе мне хочется показать, что дальнейшее развитие лабораторной диагностики, биологии, медицинской науки в этой области может привести к достаточно важным, если не революционным сдвигам в понимании репродуктивной функции.

Рассмотрим регуляцию этой системы суперсемейства трофобластического фактора роста бета. Все семейство представлено гомологичными друг другу димерами. Цепь альфа и два варианта бета-цепи в разных комбинациях, как кубики или как части мозаики, образуют биологически активные соединения. Цепь альфа плюс цепь бета А - ингибин А. Цепь альфа плюс цепь бета - ингибин В. Комбинации двух бета-цепей также представляют собой три различных вида активированных. На что следует обратить внимание? В системе достаточно интересная рецепторная регуляция: различные комбинации одних и тех же факторов по-разному воздействуют на одни и те же рецепторы. В результате мы получаем фактически антагонисты. Второй особенностью этой системы является то, что она эволюционно очень стабильна. Несмотря на то, что система очень древняя, она имеет очень малую вариабельность



между различными видами. Именно эта малая вариабельность явилась одной из самых больших трудностей на пути развития реактивов для определения этих факторов, так как эти вещества присутствуют практически у всех млекопитающих (возможно, не только у млекопитающих), участвуя в двух важнейших биологических процессах: эмбриогенеза и репродукции. Невероятная эволюционная стабильность и высокая степень гомологии приводят к тому, что при образовании моноклональных антител их очень тяжело получить. Еще одной причиной, по которой было сложно получить реактивы для этих систем, является то, что в данном случае имеется целая группа соединений с достаточно разными функциями. Внутри соединений цепи связаны ковалентно, дисульфидными мостиками. И для того, чтобы получить хорошие реактивы, которые определяли бы вот эти самые соединения, необходимо было получить моноклональные антитела, которые могли бы специфично определять конфигурации этих димеров. То есть антитела не против отдельных эпитопов цепей альфа или бета, а против их комплексов. Были найдены достаточно интересные решения: обработка перекисью водорода системы, которая приводила к тому, что окисляются остатки метионина. При этом резко повышается иммуногенность системы и возможность точной диагностики похожих друг на друга димеров. Вначале формируется предшественник альфа-цепи, достаточно длинный, дальше происходит соединение с бета-цепью, получаются промолекулы ингибина А или ингибина В, после этого происходит отщепление этой бета-цепи. Определение комплекса промолекулы позволяет иногда проводить более точную диагностику источника появления ингибина в крови, потому что концентрация молекул, которые идут из яичников во время беременности и молекул из плацентарного комплекса, будет разной.

Специалистами отмечено также, что может являться источником ингибина А? Это важно отметить, в том числе, в контексте выявления синдрома Дауна. Вы все слышали, что ингибин А значительно повышается при синдроме Дауна в сыворотке крови матери. Но обратите внимание, что ген альфа-цепи находится на длинном плече 2-й хромосомы, а бета-цепи - на коротком плече 7-й хромосомы. То есть разные хромосомы участвуют в синтезе этих белков. Интересно, что задействована 2-я хромосома, наша вторая родная человеческая хромосома. По сути мутантная по отношению к другим приматам, потому что она образовалась из слияния двух хромосом, которые у остальных приматов существуют отдельно. После возникновения в нашем организме этой второй (по величине) хромосомы, у человека пропала возможность перекрестного соединения с другими приматами. Человек выделился как отдельная ветвь эволюции. Обратите внимание, что никакого отношения к 21 хромосоме эта система не имеет. Это указывает на древность этой системы и, во-вторых, на сложность регуляции. Можно предположить, что здесь участвуют генетические и эпигенетические регуляторы. Это хорошо видно на примере участия ингибина А в диагностике пузырного заноса, где работают в основном мужские гены, а женские гены эпигенетически выключены.

Чтобы понять, как работает эта система, нужно уделить особое внимание работе рецепторного аппарата. Многое здесь пока не изучено. Наверняка, в скором времени мы выясним, каким образом происходит биологическое воздействие этих гормонов,



которые очень близки к цитокинам. И не зря эти вещества называются семейством трофобластического фактора.

Итак, в рецепторном аппарате есть рецепторы активина первого типа и рецепторы активина второго типа. Все эти рецепторы имеют внеклеточный домен, с которым соединяется димер; трансмембранную область и внутриклеточный домен, который включает в себя фермент киназу. Ингибины тоже соединяются с этими рецепторами с низкой степенью афинности и отменяют действие активинов. Таким образом, эти вещества являются прямыми антагонистами, не очень жесткими, не очень сильными. Но в некоторых клетках и в некоторых тканях, в отдельные периоды функционирования клетки появляется дополнительный белок – это гликан, корецептор ингибина. Когда рядом с рецепторами активина экспрессируется рецептор корецептора ингибина, резко меняется структура димера ингибина, при этом резко повышается афинность соединения ингибина с рецепторами активина, и тогда резко усиливается биологическое действие ингибина. Поэтому существуют ситуации, когда действие ингибина и активина на рецепторы активина значительно разнесено, то есть ингибин гораздо сильнее действует на клетку, чем активин.

При половом созревании ингибин А является более консервативным по сравнению с ингибином В. Они появляются в значимом количестве у девочек в возрасте 18-24 месяцев. И потом постепенно, медленно нарастают к периоду полового созревания. Примерно в период адренархе, когда идет подготовка к менархе, идет значительное и быстрое повышение ингибина В, а ингибин А при этом не повышается. Но с момента установления у девочки нормального регулярного менструального цикла начинает значительно увеличиваться количество ингибина А.

При привычном невынашивании беременности ингибин А в первом триместре значительно ниже, чем у здоровых беременных женщин. Мы получаем некую группу конституционных пациенток, у которых резко снижается один из важных показателей плацентарной функции. Повлиять на это мы не можем. Но из этого следует достаточно много важных выводов. Возможно, здесь участвует мужской фактор, поскольку плацента работает под действием мужских генов. Именно они должны обеспечить развитие беременности. До беременности мы не можем провести такую оценку, только во время.

Таким образом подводя итоги литературного обзора, можно предположить, что выяснение механизмов индукции и прогрессирования гиперпролактинемии у бесплодных пациенток позволит найти новые эффективные подходы к их обследованию и лечению с целью не только восстановления фертильности, но и снижения репродуктивных потерь, перинатальной патологии новорожденных, а также профилактики рецидивов после родов.

## References:

1. Акинина, З. Ф. Отдаленные последствия перинатального поражения центральной нервной системы у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / З. Ф. Акинина. - Барнаул, 2004. - 23 с.



2. Балаболкин М.И. Пролактин: клинические аспекты: науч. обзор / М.И. Балаболкин, Г.А. Герасимов. М., 1998. - 67 с.
3. Вихляева Е.М. Руководство по гинекологической эндокринологии. М.: Мединформ агентство, 1997. - С. 227, 241, 360.
4. Гаспаров А.С. Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия у больных с поликистозными яичниками: автореф. дис. . д-ра. мед. наук. М., 1996.-23с.
5. Иловайская, И. А. Биология пролактина. Нейроэндокринный контроль и регуляция секреции / И. А. Иловайская, Е. И. Марова // Акушерство и гинекология. - 2000. - № 5. - С. 42-46.
6. Иловайская, И. А. Пролонгированный агонист дофамина каберголин в лечении нейроэндокринных заболеваний / И. А. Иловайская, Н. Н. Молитво-словава, Е. И. Марова // Клинич. фармакология и терапия - 2002. - №11. -С. 90-93.
7. Калинина, Е. А. Резервы повышения эффективности экстракорпорального оплодотворения при лечении бесплодия у женщин с гинекологическими заболеваниями: автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук : 14.00.01 / Е. А. Калинина. -СПб., 2005.-44 с.
8. Гиневская М.Г. Длительная терапия с применением фраксипарина у беременных с антифосфолипидным синдромом / М.Г Гиневская., А.Д. Макацария // Акушерство и гинекология. 2002. - №1. - С. 24 -27.
9. Демидова Е.М. Патогенез привычного выкидыша: автореф. дис. . док. мед. наук. М., 1993.- 18с.
10. Дедов И.И. Персистирующая галакторея-аменорея / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. М.: Медицина, 1985. - 253 с.
11. Делигеоруглу, Д.И. Арвантинос // Вестн. Рос. ассоц. акушеров и гинекологов. - 1996.-№ 4.-С. 50-52.
12. Михнюк Д.М. Взаимоотношения половых гормонов в плазме при невынашивании // Актуальные проблемы гинекологии. Минск, 1981. - С. 163168.
13. Назаренко Т.А. Женское бесплодие, обусловленное нарушением процесса овуляции (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. . д-ра мед. наук. М.,1998.-298 с.
14. Овсянникова Т.В. Патогенез, клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии у женщин с патологией: автореф. дис. . д-ра. мед. наук. М., 1990. - 36 с.
15. Хафф Р.У. Гинекологические нарушения / под ред. К.Дж. Пауэрстейна. М., 1985.-С. 166-188.
16. Хачкурузов С. Г. Ультразвуковое исследование при беременности малого срока. М: МЕДпресс-информ, 2005. - 661 с.
17. Шахместер И .Я. Новые лекарственные препараты в гинекологии / И.Я. Шахместер, Г.Я. Шварц. М., 1995. - 52 с.
18. Щедрина Р.Н. Становление эндокринной функции репродуктивной системы женского организма / Р.Н. Щедрина, Н.Д. Фанченко, В.Ф. Коколина // Нарушение репродуктивной системы в период детства и полового созревания. М., 1986. - С. 22-39.
19. Allaami С.А. Long-term follow up of Hyperprolactinaemic states / С.А. Allaami, D. Mugnolo, LL. Mitelberg et al // Gynecol Endocrinol. 1998; - Vol. 12, № 2. - P. 103.



20. Jonard S. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? / S. Jonard, Y. Robert, C. Cortet-Rudelli, P. Pigny, C. Decanter, D. Dewailly // HumReprod.-2003. -Vol. 18.-P. 598-603.
21. Kuo C.S. Surrogate estimates of insulin sensitivity in Chinese diabetic patients and their offspring / C.S. Kuo, C.M. Hwu, C.F. Kwok, L.C. Hsiao, M.J. Weih, S.H. Lee, Y.S. Lee, L.T. Ho // Diabet Med. 2002. - Vol. 19. - P. 735-740.
22. Legro R.S. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome / R.S. Legro, D. Driscoll, J.F. Strauss, J. Fox, A. Dunaif // Proc. Natl Acad Sci USA. 1998. - Vol. 95. - P. 14956-14960.
23. Magoffin D.A. Regulation of differentiated function in ovarian theca cells // Seminar Reprod. Endocrin. 1991. - Vol. 9.-P. 321.
24. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia / B.M. Biller, A. Luciano, P.G. Crosignani et al. // J. Reprod Med. - 1999. - N 44. - P. 1075-1084.
25. Halbreich, U. B. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects / U. B. Halbreich, B. J. Kinon, J. A. Gilmore // Psychoneuroendocrinology. - 2003. - N 1. - P. 53-67.