



ISSN (E): 2181-4570

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ И ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИМЮЛЛЕРОВА ГОРМОНА В ПРАКТИКЕ ГИНЕКОЛОГА ДЛЯ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ

Имамов Элмурод Нуркучкарович

**Ассистент кафедры гинекологии в Термезском филиале Ташкентской
медицинской академии**

Нормуродова Шахноза Гафаровна

**Ассистент кафедры гинекологии в Термезском филиале Ташкентской
медицинской академии**

Хамидова Манзура Саттаровна

**Ассистент кафедры гинекологии в Термезском филиале Ташкентской
медицинской академии**

Аннотация: Представлены обзорные данные о физиологической роли антимюллера гормона (АМГ) в жизни человека, колебаниях его значений от рождения до репродуктивного периода у женщин, значимости его определения в диагностике и прогнозировании исходов лечения многих гинекологических заболеваний. Продукция АМГ происходит преимущественно в преантральных и ранних антральных фолликулах и снижается в процессе финального созревания и лютеинизации. АМГ играет потенциальную роль в сохранении овариального резерва путем осуществления двойственных действий. АМГ ингибирует начальный рекрутинг фолликулов, предотвращая влияние стимулирующих факторов роста для рекрутирования (К1Т-лиганд, основной фактор роста фибробластов).

С момента полового созревания АМГ снижает чувствительность первичных фолликулов к фолликулостимулирующему гормону, уменьшая вероятность их циклического рекрутирования. Приведены данные систематического обзора, отражающие характеристики овариального резерва у здорового женского населения в возрасте от 0 до 19 лет. При рождении отмечены очень низкие значения АМГ с повышением его уровня в первые 3 мес жизни с последующим ежемесячным увеличением на 31%. Выявлено значительное увеличение секреции АМГ к началу пубертата, далее большинством авторов отмечен постоянный уровень сывороточного АМГ в подростковом периоде. Уровень АМГ в сыворотке крови снижается с увеличением хронологического





возраста на 6–8% ежегодно и варьирует в течение менструального цикла. АМГ является важным диагностическим инструментом в педиатрической практике при дифференциации различных причин нарушений полового созревания, вирилизации и нарушений менструального цикла у девочек.

Ключевые слова: антимюллеров гормон, овариальный резерв, девочки-подростки.

Антимюллеров гормон (АМГ) – димерный гликопротеин, относится к суперсемейству трансформирующих факторов роста β , как и ингибины А и В, костный морфогенетический белок (Bone morphogenetic protein – BMP-4, 8, 15). При активации от молекулы АМГ отделяется биологически активный фрагмент 25 кДа. Гормон связывается со своим рецептором (АМН-R II типа), единственным гетеродимерным трансмембранным белком с серин-треонинкиназной активностью. АМН-R II типа кодируются геном, расположенным на хромосоме 12, и экспрессируются на производных мюллеровых протоков, клетках Сертоли яичка и гранулезных клетках яичника. Было идентифицировано несколько генов, регулирующих выработку АМГ, таких как SF1, GATA1, WT1, DAX1 и SOX9 [1]. АМГ оставался традиционно известен своей ролью в мужской половой дифференциации до конца 1990-х годов, когда он был впервые идентифицирован у женщин. АМГ получил свое название благодаря первой описанной его функции в эмбриональной дифференцировке половых органов по мужскому типу.

Ген этого гормона у человека находится на хромосоме 19 q13.3. Экспрессия АМГ ограничивается клетками Сертоли яичка у мужчин в эмбриональный и постнатальный период и гранулезными клетками яичников в преантральных и малых антральных фолликулах (АФ) в постнатальный период у женщин. Уровень АМГ коррелирует с числом растущих фолликулов, отражая овариальный резерв. У людей генетический пол определяется в момент оплодотворения, однако эмбриональная половая дифференциация (гонадный пол) начинается на 6-й неделе внутриутробного развития. На ранних стадиях развития эмбрионы обоих полов имеют две пары протоков – мюллеровы и вольфовы [2]. У эмбриона мужского пола клетки Сертоли яичек секретируют АМГ, а клетки Лейдига – андрогены. АМГ вызывает необратимую регрессию мюллерова протока, которая завершается к концу 9-й недели развития плода. Под воздействием андрогенов из

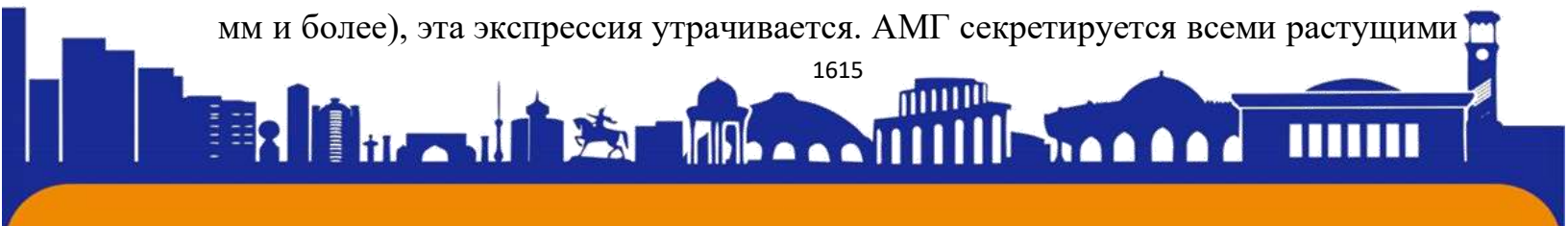




вольфовых протоков формируются внутренние органы половой системы по мужскому типу.

При дефиците АМГ у мальчиков даже в присутствии андрогенов яичек сохраняются мюллеровы протоки, которые развиваются в матку, маточные трубы и верхнюю часть влагалища. У эмбрионов женского пола недостаток АМГ позволяет мюллерову протоку развиваться дальше, а недостаток андрогенов вызывает регрессию вольфовых протоков. У плодов женского пола на 32–36-й неделе внутриутробного развития отмечается постепенное увеличение секреции АМГ. Однако даже при рождении АМГ у девочек примерно в 35 раз ниже, чем у мальчиков. Постепенное нарастание секреции АМГ в дальнейшей жизни отражает неуклонный рост числа клеток гранулезы растущих фолликулов яичников [3, 4]. Значимая корреляция АМГ с количеством растущих фолликулов подтверждается тем фактом, что его уровень очень высок при опухолях яичников и поликистозных яичниках, в то время как уровни АМГ ниже порога определения наблюдаются у пациенток с синдромом Тернера. Умеренный пик наблюдается в период полового созревания, но самый высокий уровень секреции выявлен в возрасте 23–25 лет. Впоследствии эти уровни неуклонно снижаются до тех пор, пока гормон не становится неопределяемым, что соответствует менопаузе. Показатель уровня АМГ не зависит от рациона питания и образа жизни. В связи с изложенным исследователи выделили АМГ как достоверный маркер старения яичников.

Девочки рождаются с 2 млн примордиальных фолликулов, ооциты в которых остановились в развитии на стадии диплотены профазы 1 мейоза. Количество и качество примордиальных фолликулов составляют резерв яичника, который постепенно истощается путем атрезии до 200–400 тыс. до момента инициации полового развития. Примордиальные фолликулы не секретируют АМГ, однако, как только они рекрутируются для развития в первичные, а затем переходят в стадию ранних полостных, сообщается об экспрессии и секреции АМГ. Иммуногистохимическое исследование показывает, что наибольшее количество АМГ экспрессирует АФ размером от 2 до 8 мм, что вызывает приостановку рекрутирования новых примордиальных фолликулов. Как только эти фолликулы вступают в гонадотропинзависимые стадии развития (размер от 8 мм и более), эта экспрессия утрачивается. АМГ секретируется всеми растущими

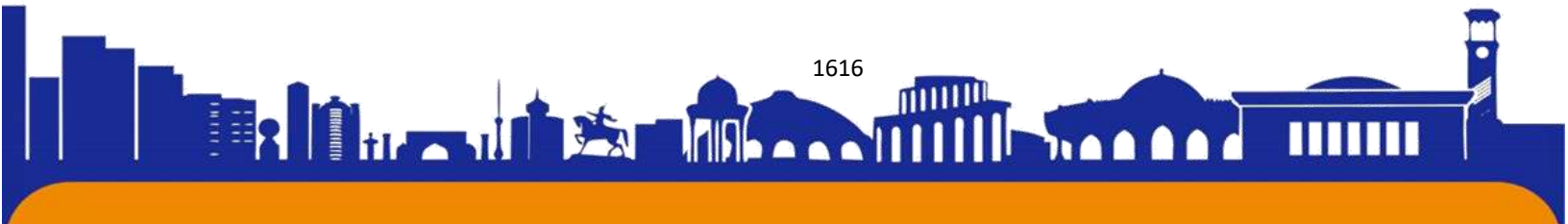




фолликулами, но его уровень в сыворотке крови отражает только секрецию фолликулов, лежащих близко к сосудистому руслу.

Это подтверждает роль АМГ как основного регулятора начального, а также циклического рекрутирования фолликулов путем поддержания их порога чувствительности к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ); [3, 6]. У АМН-null мышей, лишенных экспрессии АМГ, большее количество типов рекрутирования фолликулов приводит к выгоранию первичного пула в более раннем возрасте. Уровень АМГ в фолликулярной жидкости лучше коррелирует с компетентностью ооцитов и, следовательно, может оказаться надежным маркером качества ооцитов и исходов переноса эмбрионов [4, 6].

Таким образом, продукция АМГ происходит преимущественно в преантральных и ранних АФ (размер менее 4 мм) и снижается в процессе финального созревания и лютеинизации. Физиологическая функция АМГ в постнатальном периоде состоит в первую очередь в селекции доминантного фолликула. Это реализуется посредством ингибирования перехода примордиальных фолликулов в первичные фолликулы, а также снижения чувствительности к ФСГ преантральных и малых АФ, что повышает чувствительность к ФСГ доминантного фолликула [6]. Достижения в лечении состояний и заболеваний, влияющих на функцию яичников (генетические нарушения и рак), продемонстрировали необходимость оценки овариального резерва в детском и подростковом возрасте с целью прогнозирования фертильности и подбора вариантов при решении сложных этических задач криоконсервации овариальной ткани. Оценка овариального резерва также останется важным инструментом для консультирования, если сохранение фертильности невозможно. Уровень АМГ, количество АФ (КАФ) и сывороточный ингибин В являются маркерами, которые непосредственно отражают функцию яичников [4, 7]. ФСГ в сыворотке крови может рассматриваться как маркер функции гипофиза и, в лучшем случае, как косвенный показатель функции яичников в популяции взрослых женщин с регулярными менструальными циклами. Ингибин В вырабатывается гранулезными клетками в яичнике и также считается прямым маркером функции яичников.





Однако его использование в клинической практике ограничено из-за циклической и интрациклической изменчивости под влиянием гонадотропинов и ограниченной доступности анализа. Поскольку АМГ производится почти исключительно небольшими АФ от 5 до 8 мм и отражает гонадотропин-независимый фолликулогенез, его уровни больше связаны с фолликулярным статусом, чем с циклическими циркулирующими уровнями гонадотропинов. Некоторые исследования сообщают, что уровни АМГ могут зависеть от стероидогенной гормональной среды. АМГ и КАФ могут использоваться взаимозаменяемо, так как они оба измеряют одну и ту же биологическую сущность и показывают сильную положительную корреляцию. Определение АМГ является более легким диагностическим тестом в детском и подростковом возрасте, так как КАФ измеряется с помощью трансвагинального ультразвукового исследования. В 2019 г. опубликован систематический обзор, посвященный оценке овариального резерва посредством АМГ, КАФ и ингибина В у здорового женского населения от 0 до 19 лет [8]. Проанализированы 3097 исследований с 1996 по 2018 г. из 4 электронных баз данных, из которых в обзор включены 24 исследования. В 3 исследованиях сообщалось об очень низком показателе.

АМГ в сыворотке крови в первые 2 года после начала полового созревания. В 25 исследованиях приведены уровни АМГ в сыворотке крови между 10 и 18 годами. После временного снижения в период полового созревания большинством авторов отмечен постоянный уровень сывороточного АМГ в подростковом периоде [9, 10]. Несколькими авторами описаны пиковые уровни АМГ в возрасте 15,8 года, 18 лет и 24,5 года [11]. Уровень АМГ в сыворотке крови снижается с увеличением хронологического возраста на 6–8% ежегодно и варьирует в течение менструального цикла, причем эта вариабельность зависит от возраста [13, 14]. В возрастной группе 18–30 лет, имеющей наиболее высокие уровни АМГ, отмечаются незначительные его изменения в течение менструального цикла. В возрастной группе 31–40 лет отмечается существенная вариабельность уровня АМГ в течение менструального цикла, что может быть связано с полиовуляцией в фолликулярную фазу и более продленным периодом роста доминантного фолликула. Наибольшая концентрация АМГ регистрируется в позднюю фолликулярную фазу. Уровень АМГ в лютеиновую фазу ниже, чем в





фолликулярную. Наибольшие различия наблюдаются между поздней фолликулярной и ранней лютеиновой фазой (средняя разница уровней АМГ достигает 16%); АМГ широко используется как маркер развития гонад и репродуктивных нарушений в педиатрической возрастной группе [16]. Наряду с тестостероном он играет важную роль в дифференцировке полов и нормальном развитии яичек. Его отсутствие или более низкие уровни у мужчин предполагают дисфункциональное яичко, в то время как у женщин его присутствие в более высокой концентрации указывает на наличие тестикулярной ткани. В настоящее время АМГ используется для определения наличия ткани яичек при неправильном строении гениталий, анорхизме или крипторхизме. При синдроме Клайнфельтера он указывает на тяжесть дисфункции яичек. У детей, получавших лечение по поводу овотестиса, АМГ потенциально может быть диагностическим маркером для выявления наличия ткани яичек до и после хирургического вмешательства.

Кроме того, АМГ может быть важным диагностическим инструментом при дифференциации между различными причинами вирилизации у девочки. Установлено, что АМГ повышается в гранулезно-клеточной опухоли или тканях яичек, индуцированных вирилизацией, в то время как он является нормальным при вирилизации, вызванной врожденной гиперплазией надпочечников. АМГ повышен у 76–93% пациенток с гранулезоклеточными опухолями и служит маркером эффективности хирургического лечения и химиотерапии при этих новообразованиях. Так, повышение уровня АМГ наблюдается за 16 мес до клинического рецидива самой опухоли, что позволяет предположить его как полезный маркер активности гранулезных клеток [17]. Пациенты с синдромом Тернера склонны подвергаться более высокому риску ускорения или потери овариального резерва, в связи с чем мониторинг АМГ в таких случаях является отличным показателем преждевременной недостаточности яичников, предполагая своевременное вмешательство [18]. В клинической практике АМГ используется как маркер нарушений полового созревания. Уровень АМГ снижается при продолжительной активации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и может служить для дифференциальной диагностики преждевременного изолированного телархе и центрального преждевременного полового развития [19]. Сниженный уровень АМГ может рассматриваться как



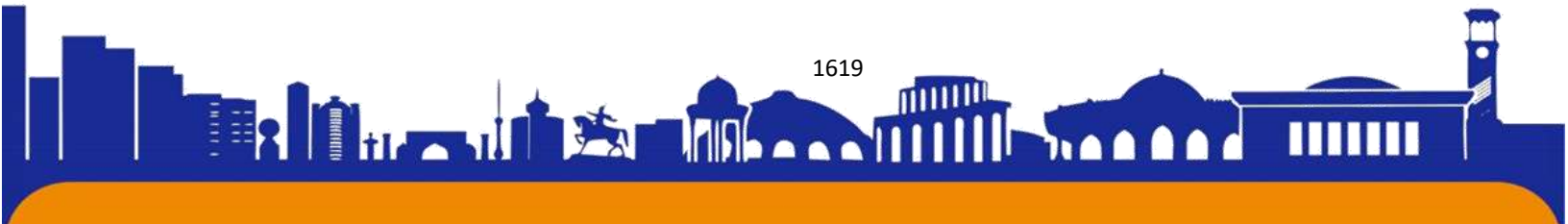


маркер прогрессирования процесса у пациенток с преждевременным половым развитием [20].

Увеличение продукции АМГ наблюдается у пациенток с синдромом поликистозных яичников до наступления менархе. Снижение уровня АМГ является наилучшим показателем старения яичников в раннем репродуктивном возрасте, тогда как базальные уровни ФСГ и ингибина В имеют такую корреляцию только у пациенток старше 40 лет. Сывороточный АМГ является автономным маркером, отражающим «ациклическую активность яичников». Сильная корреляция с числом фолликулов и точное предсказание продолжительности репродуктивной жизни делают его своевременным и надежным индикатором. В литературе имеются данные о спонтанных беременностях у пациенток с очень низким уровнем АМГ, что указывает на его неспособность влиять на качество яйцеклетки [21]. Дальнейшие исследования значимости различных уровней АМГ в фолликулярной жидкости могут проложить путь к установлению его в качестве маркера «качества ооцитов» помимо количества растущих фолликулов. Таким образом, АМГ, первоначально рассматривавшийся как мужской гормон, в повседневной практике стал бесценным инструментом для оценки функции яичников у детей, подростков и взрослых женщин. Определение уровня АМГ важно, информативно и требует дальнейшего изучения в клинической практике.

Литература:

1. Watanabe K, Clarke TR, Lane AH, et al. Endogenous expression of Mullerian inhibiting substance in early postnatal rat Sertoli cells requires multiple steroidogenic factor-1 and GATA-4-binding sites. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2000;97(4):1624-9.
2. Lindhardt JM, Hagen CP, Johannsen TH, et al. Anti-mullerian hormone and its clinical use in pediatrics with special emphasis on disorders of sex development. *Int J Endocrinol*. 2013; 2013:198698.
3. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, et al. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod*. 2013;19(8):519-27.
4. Bizzarri C, Cappa M. Ontogeny of Hypothalamus-Pituitary Gonadal Axis and Minipuberty: An Ongoing Debate? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:187.





5. Anderson RA, Nelson SM, Wallace WHB. Measuring anti-mullerian hormone for the assessment of ovarian reserve: when and for whom is it indicated? *Maturitas*. 2012;71(1):28-33.
6. Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and “burnout”; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med*. 2013;5(185):185ra62.
7. Jamil Z, Fatima SS, Ahmed K, Malik R. Anti-Mullerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers. *Dis Markers*. 2016;2016:5246217.
8. Bhide P, Pundir J, Homburg R, Acharya G. Biomarkers of ovarian reserve in childhood and adolescence: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(5):563-72.
9. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, et al. Individual serum levels of anti-Müllerian hormone in healthy girls persist through childhood and adolescence: a longitudinal cohort study. *Hum Reprod*. 2012;27(3):861-6.
10. Lashen H, Dunger DB, Ness A, Ong KK. Peripubertal changes in circulating antimullerian hormone levels in girls. *Fertil Steril*. 2013;99(7):2071-5.
11. Madison TO, Lauren C, McGrath JA, et al. AMH is Higher Across the Menstrual Cycle in Early Postmenarchal Girls than in Ovulatory Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):e1762-71.
12. Hagen CP, Mouritsen A, Mieritz MG, et al. Circulating AMH reflects ovarian morphology by magnetic resonance imaging and 3D ultrasound in 121 healthy girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):880-90.
13. Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, et al. Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4650-5.
14. Zhu J, Li T, Xing W, et al. Chronological age vs biological age: a retrospective analysis on age-specific serum anti-Müllerian hormone levels for 3280 females in reproductive center clinic. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(10):890-4.
15. Lambert-Messerlian G, Plante B, Eklund EE, et al. Levels of antimüllerian hormone in serum during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril*. 2016;105(1):208-13.e1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.09.033
16. Savas-Erdeve S, Sagsak E, Keskin M, et al. AMH levels in girls with various pubertal problems. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(3): 333-5.





ISSN (E): 2181-4570

17. Karkanaki A, Vosnakis C, Panidis D. The clinical significance of antimüllerian hormone evaluation in gynecological endocrinology. *Hormones*. 2011;10(2):95-103.
18. Visser JA, Hokken-Koelega ACS, Zandwijken GRJ, et al. Anti-Müllerian hormone levels in girls and adolescents with Turner syndrome are related to karyotype, pubertal development and growth hormone treatment. *Hum Reprod*. 2013;28(7):1899-907.
19. Sahin NM, Bayramoğlu E, Özcan HN, et al. Antimüllerian Hormone Levels of Infants with Premature Thelarche. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11(3):287-92.
20. Chen T, Wu H, Xie R, et al. Serum Anti-Müllerian Hormone and Inhibin B as Potential Markers for Progressive Central Precocious Puberty in Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(3):362-6.
21. Oh SR, Choe SY, Cho YJ. Clinical application of serum anti-Müllerian hormone in women. *Clin Exp Reprod Med*. 2019;46(2):50-9.

