

АНТИМЮЛЛЕРОВ ГОРМОН КАК МАРКЕР РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИНЫ

Хроническая ановуляция – одно из наиболее частых расстройств, встречающихся в гинекологической практике. Зачастую хроническая ановуляция наблюдается у женщин с расстройствами менструального цикла в виде вторичной аменореи, олигоменореи или нерегулярных кровотечений. Однако наиболее существенным расстройством при этом является нарушение репродуктивной функции

Антимюллеров гормон (АМГ) – один из новых и наиболее перспективных маркеров репродуктивной системы женщины. В середине XIX в. немецкий анатом Йохан Мюллер описал эмбриональный проток, который является предшественником матки, маточных труб и верхней трети влагалища. Позднее, в XX в., в результате экспериментов на эмбриональных яичках была выделена субстанция, вызывающая рассасывание мюллерова протока. Это вещество и получило название «антимюллеров гормон» [2, 21]. В настоящее время известно, что АМГ, или ингибирующее вещество Мюллера (MIS), – это гомодимерный гликопротеин, состоящий из 535 аминокислот и относящийся к семейству β -трансформирующих факторов роста (TGF- β). В 1986 г. Кейт и соавт. установили ген, кодирующий АМГ, который расположен на коротком плече 19-й хромосомы (p13.3-13.2) [16] и оказывает действие через два типа рецепторов: АМГ RI и АМГ RII, которые находятся на органах-мишенях АМГ (гонады и мюллеровы протоки) [19].

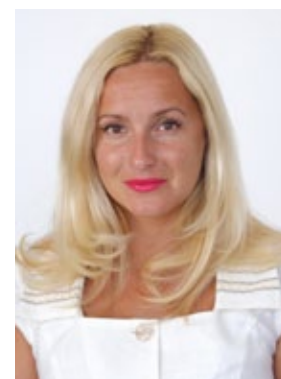
У мужчин АМГ вырабатывается клетками Сертоли в яичках плода с 7-й недели беременности и отвечает за регресс мюллеровых протоков на 8-10-й неделе [14]. Нарушение функции АМГ у мужчин сохраняет дериваты мюллеровых протоков, что клинически проявляется крипторхизмом, паховыми грыжами, нарушением репродуктивной функции (синдром персистенции мюллеровых протоков – [3]).

Физиологическая роль АМГ в женском организме долгое время была неизвестна и сегодня до конца не изучена. Этот нестероидный гормон у женщин вырабатывается только клетками гранулезы фолликулов от

преантральной стадии до стадии больших антральных фолликулов, т.е. в стероиднезависимом периоде. Синтез АМГ происходит постоянно от момента рождения до менопаузы, первые признаки его продукции в яичниках девочки появляются в пренатальном периоде (32-36 нед). У новорожденных уровень АМГ минимальный и практически не определяется, в период полового созревания он повышается, достигая максимума в активном репродуктивном возрасте (20-30 лет), оставаясь стабильным на протяжении всего репродуктивного цикла. После 35 лет уровень АМГ постепенно снижается и к менопаузе равняется нулю [12].

В отличие от гонадотропинов, стероидов и ингибинов уровень АМГ практически не меняется на протяжении менструального цикла (МЦ), что дает возможность определять его концентрацию в любой день цикла [9]. Некоторые авторы указывают на незначительные колебания уровня АМГ в разные фазы МЦ [19]. В фолликулярной фазе максимальное его значение фиксируется за четыре дня до овуляторного пика лютеинизирующего гормона (ЛГ), минимальное – на четвертый день после пика ЛГ. В течение первой половины лютеиновой фазы МЦ уровень АМГ повышается и остается стабильным вплоть до середины фолликулярной фазы следующего цикла [20]. Однако данные изменения концентрации минимальны и статистически незначимы.

Роль АМГ в фолликулогенезе также недостаточно изучена. Известно, что максимальное количество данного гормона выделяется клетками гранулезы преантральных и антральных фолликулов диаметром 4 мм. В фолликулах



О.В. БУЛАВЕНКО

д.мед.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова

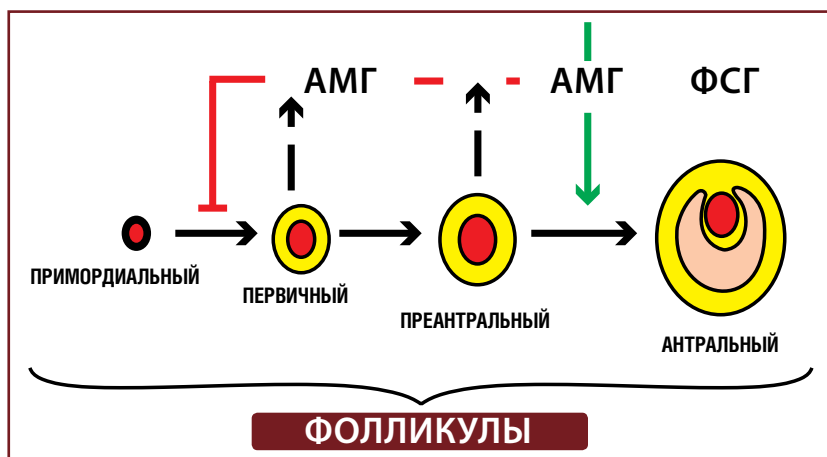


РИСУНОК.
СХЕМА СОЗРЕВАНИЯ ФОЛЛИКУЛОВ

большого диаметра (6-8 мм) секреция данного вещества прекращается. В дальнейшем уровень АМГ резко падает, что приводит к росту активности ароматазы и увеличению продукции эстрадиола [5]. Это говорит о существовании механизма обратной связи между синтезом гранулезой преантрального фолликула эстрадиола и АМГ.

АМГ имеет преимущественно два типа воздействия на яичник: подавляет первичные стадии роста фолликулов и фолликулостимулирующий (ФСГ) гормонально-зависимый рост и селекцию преантральных и небольших антральных фолликулов (рисунок) [10].

Существуют данные о низких значениях АМГ в доминантных и атретических фолликулах [7]. У пациенток с полиморфизмом в гене рецептора к АМГ (AMH-R11) при снижении уровня этого гормона происходит более быстрый рост доминирующего фолликула [4]. Эксперименты на животных показали, что выключение функции АМГ повышает скорость перехода фолликулов из состояния покоя в фазу роста. Позднее было доказано, что у женщин со сниженной активностью АМГ наблюдается более раннее наступление менопаузы, чем в популяции. Данные исследования легли в основу теории о защите гранулезной ткани растущих фолликулов при помощи АМГ от избыточного влияния ФСГ [1].

Интересные данные получены итальянскими учеными, которые исследовали уровень

ответствует значениям до беременности. Это позволило им сделать вывод о том, что плацента не продуцирует и не секретирует АМГ в материнский кровоток. Кроме того, АМГ вырабатывается исключительно в гранулезных клетках преантральных и малых антральных фолликулов, что свидетельствует о сохранении исходного фолликулярного резерва во время беременности [5].

Снижение уровня АМГ является наиболее ранним и достоверным показателем старения женской репродуктивной системы. При исследовании различных факторов старения яичников у 81 женщины в возрасте 24-46 лет (уровень АМГ, количество антральных фолликулов, базальные уровни ФСГ, ингибина В и эстрадиола) обнаружено, что только уровень АМГ и количество антральных фолликулов имеют четкую корреляцию с возрастом у женщин всех возрастных групп (см. таблицу), тогда как уровни ФСГ и ингибина В обладали такой корреляционной связью только у пациенток после 40 лет, а уровень эстрадиола вообще не имел корреляционной связи [18].

Эти данные подтверждают выводы Hale et al. о том, что самым ранним маркером, манифестирующим переход от пика репродуктивной функции к позднему репродуктивному периоду, является падение уровня АМГ в десять раз, во время как базальные уровни гонадотропинов, ингибинов и прогестерона могут оставаться неизменными [14].

Голландские ученые на основе популяционного исследования создали модель, которая позволяет установить возможное время наступления менопаузы по однократному измерению АМГ. Все эти данные свидетельствуют об огромной роли АМГ в оценке репродуктивного потенциала женщины, который позволяет выяснить его снижение до изменения стероидных и гонадотропных гормонов [2, 18].

Особая роль отводится АМГ в оценке овариального резерва. Впервые измерение АМГ в качестве метода определения овариального резерва было предложено в 2002 г. [2]. Позднее группа исследователей обнаружила, что уровень АМГ может быть фактором, демонстрирующим не только число ооцитов, полученных в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), но и их качество [11]. Преимущества данного маркера заключаются в том, что наряду с высокой точностью в определении овариального резерва, уровень данного гормона может быть измерен в любой день МЦ и при приеме КОК [8].

Концентрация АМГ у женщин коррелирует с числом антральных фолликулов, возрастом женщины и наиболее достоверно отражает снижение репродуктивной функции у здоровых женщин с доказанной фертильностью.

Таблица.

Пол	Возраст или стадия полового созревания	Концентрация АМГ, среднее ± SD, нг/мл
Женский	0 – 9 лет	3,5 ± 1,8 (всегда < 10)
	Репродуктивный возраст (15-41 год)	2,1-7,3
	Снижение функционального резерва яичников	< 1,1
	Резкое снижение функционального резерва яичников	< 0,8

ТАБЛИЦА.
РЕФЕРЕНТНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ АМГ*
*Указаны ориентировочные значения, которые могут отличаться в разных лабораториях

АМГ во время беременности и в раннем послеродовом периоде. Они установили, что на протяжении всей беременности уровень данного гормона остается стабильным, без достоверных гендерных отличий; в раннем послеродовом периоде концентрация АМГ со-

Показания к проведению анализа следующие:

- выявление преждевременного или замедленного полового созревания;
- установление пола в сомнительных случаях;
- подтверждение диагноза крипторхизма и анорхизма;
- оценка мужской половой функции в любом возрасте;
- исследование овариального резерва и преме-нопаузальных изменений у женщин;
- диагностика и контроль гранулезоклеточного рака яичника;
- неудачные попытки ЭКО, недостаточный ответ на стимуляцию;
- бесплодие неясного генеза;
- проблемы оплодотворения;
- пограничные или повышенные значения ФСГ;
- аутопересадка ткани яичника;
- химиотерапия в качестве маркера овариальной функции;
- подтверждение наличия тестикулярной ткани;
- оценка эффективности антиандрогенной терапии.

Женщинам исследование проводят в любой день МЦ (можно на третий день вместе с приемом гонадотропинов). Метод определения – иммуноферментный анализ.

Повышение значений анализа свидетельствует об опухоли в гранулезных клетках яичников, задержке полового развития, дефектах рецептора ЛГ, билатеральном крипторхизме, нормогонадотропном ановуляторном бесплодии, поликистозе яичников, антиандрогенной терапии. Снижение значений говорит об уменьшении овариального резерва, ожирении в позднем репродуктивном возрасте, менопаузе, дисгенезии гонад, гипогонадотропном гипогонадизме, анорхизме, преждевременном половом развитии.

На сегодняшний день многие специалисты считают перспективным изучение роли АМГ в диагностике овариального резерва, синдромов преждевременного истощения яичников и гиперстимуляции яичников, синдрома поликистозных яичников, гипоталамической аменореи, эндометриоза, гранулезоклеточных опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боярский К. Ю. Фолликулогенез и современная овариальная стимуляция (обзор литературы) / К. Ю. Боярский // Проблемы репродукции. – 2002. – Т. 8, №3. – С. 43-49.
2. Боярский К. Ю. Роль антимюллерова гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях / К. Ю. Боярский, С. Н. Гайдуков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т.58. – Вып. 3. – С. 74-83.
3. Nathalie Josso, Corinne Belville, Nathalie di Clemente, Jean-Yves Picard / AMH and AMH receptor defects in persistent Mullerian duct syndrome // Human Reproduction Update. – 2005. – Vol. 11(4). – P. 351-356.
4. Kevenaar M. E., Themmen A. P., Laven J. S. et al. / Anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian hormone type II receptor polymorphisms are associated with follicular phase estradiol levels in normo-ovulatory women // Hum Reprod. – 2007. – Vol. 22(6). – P. 1547-1554.

5. Broekmans F. J., Visser J. A., Laven J. S. et al. // Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction / Trends Endocrinol Metab. – 2008. – Vol. 19(9). – P. 340-347.
6. La Marca A., Giulini S., Orvieto R. et al. // Anti-Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy / Human Reproduction. – 2005. – Vol. 20 (6). – P. 1569-1572.
7. Weenen C., Laven J. S., Von Bergh A. R. et al. //Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment / Mol Hum Reprod. – 2004. – Vol. 10(2). – P. 77-83.
8. Somunkiran A., Yavuz T., Yucel O., Ozdemir I. // Anti-Müllerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome / Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2007. – Vol. 34(2). – P. 196-201.
9. Hehenkamp W. J., Looman C. W., Themmen A. P. et al. //Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation / J. Clin Endocrinol Metab. – 2006. – Vol. 91(10). – P. 4057-4063.
10. La Marca A., Broekmans F. J., Volpe A. et al. //Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know? / Human Reproduction. – 2009. – Vol. 24(9). – P. 2264-2275.
11. Ebner T., Sommergruber M., Moser M. et al. //Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles / Hum Reprod. – 2006. – Vol. 21(8). – P. 2022-2026.
12. Deffieux X. Inhibins, activins and anti-Müllerian hormone: structure, signalling pathways, roles and predictive value in reproductive medicine /X. Deffieux, J. M. Antoine // Gynecol Obstet Fertil. – 2003. – Vol. 31(11). – P. 900-911.
13. Hale G. E., Zhao X., Hughes C. L. et al. // Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system / J Clin Endocrinol Metab. – 2007. – Vol. 92(8). – P. 3060-3067.
14. Josso N. Transduction pathway of anti-Müllerian hormone, a sex-specific member of the TGF- β family / N. Josso, N. di Clemente // Trends Endocrinol Metab. – 2003. – № 14. – P. 91-97.
15. La Marca A. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? / A. La Marca, A. Volpe // Clin Endocrinol. – 2006. – Vol. 64. – P. 603-610.
16. Cohen-Haguenaer O., Picard Mattei J. Y., Mattei M. G. et al. // Mapping the gene for anti-Müllerian hormone to the short arm of human chromosome 19 / Cytogenet Cell Genet. – 1987. – Vol. 44. – P. 2-6.
17. van Disseldorp J., Faddy M. J., Themmen A. P. et al. // Relationship of serum antimüllerian hormone concentration to age at menopause / J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – Vol. 93(6). – P. 2129-2134.
18. van Rooij I. A., Broekmans F. J., Scheffer G. J. et al. // Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study /Fertil Steril. – 2005. – Vol. 83(4). – P. 979-987.
19. La Marca A., Stabile G., Carducci Artensio A., Volpe A. // Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle / Human Reproduction. – 2006. – Vol.21 (12). – P. 3103-3107.
20. Wunder D. M., Bersinger N. A., Yared M. et al. //Statistically significant changes of antimüllerian hormone and inhibin levels during the physiologic menstrual cycle in reproductive age women / Fertil Steril. – 2008. – Vol. 89(4). – P. 927-933.
21. Teixeira J. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications / J. Teixeira, S. Maheswaran, P. K. Donahoe // Endocr Rev. – 2001. – № 22 (5). – P. 657-674.



Изучение роли АМГ в диагностике овариального резерва, синдрома преждевременного истощения яичников, гиперстимуляции яичников, синдрома поликистозных яичников, гипоталамической аменореи, эндометриоза, гранулезоклеточных опухолей – на сегодняшний день, многие специалисты считают перспективным