

СФЕРИ ЗАСТОСУВАННЯ СУЧАСНИХ АВТОМАТИЗОВАНИХ МЕТОДІВ ВИЗНАЧЕННЯ АНТИМЮЛЛЕРОВОГО ГОРМОНУ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ВСТУП

Заснована на спостереженнях ідея існування недиференційованої гонади та її трансформації залежно від статі висловлювалась ембріологами ще в XIX сторіччі. На початку XX століття, ще до появи ендокринології, P. Vouin та P. Ancel показали, що певна речовина, утворювана ембріональними тестикулярними клітинами, відповідальна за розвиток чоловічих статевих органів. Таким чином, у подальші роки процес ембріональної статевої диференціації пов'язували виключно з тестостероном [1]. Лише в 1953 р. A. Jost висловив припущення, що речовина, відмінна від тестостерону, викликає регрес Мюллерових проток у ембріонів чоловічої статі. A. Jost поміщав кристал тестостерону біля яєчника ембріона кроля і отримував яскравий розвиток Вольфових проток за відсутності регресії Мюллерових. В той же час регрес Мюллерових проток спостерігався лише при імплантації поряд із недиференційованою гонадою тестикулярної тканини. Вчений назвав речовину, яку він і його учні будуть вивчати протягом подальшого життя, Müllerian inhibiting substance (субстанція, що інгібує Мюллерові протоки) [2]. Сьогодні цей глікопептид β -сімейства трансформуючих факторів росту ши-

роко відомий як антимюллерів гормон (АМГ) і застосовується в багатьох медичних сферах: діагностиці рідкісних форм порушень і затримки статевого розвитку, диференційної діагностики пухлин статевого тяжа, а також оцінки оваріального резерву (ОР). Значимість оцінки ОР не обмежується репродуктивними технологіями – його використовують у комплексній оцінці прогнозу настання менопаузи, складних випадках диференційної діагностики некласичних форм синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), передчасної яєчничкової недостатності, гіпонадотропного гіпогонадизму; в програмах збереження фертильності при лікуванні онкологічних захворювань (рис. 1) [2, 3]. Розширюється розуміння біологічної ролі АМГ в нормі і при патології, наприклад, при СПКЯ [3].

У цей огляд включені результати аналізу сучасних літературних джерел щодо синтезу та біологічної ролі АМГ у жінок і чоловіків; факторів, що впливають на його рівень; можливостей і обмежень клінічного застосування визначення рівня АМГ в дитячій ендокринології/урогінекології, репродуктології, діагностиці СПКЯ та інших дисгормональних станів, програмах онкофертильності та діагностиці пухлин статевого тяжа. Також розглянуто питання еволюції методів ла-

О.А. БУРКА

к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
ORCID: 0000-0003-0133-9885

Т.М. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
ORCID: 0000-0002-3003-3650

О.М. КУДЛАЙ

к. мед. н., лікар акушер-гінеколог, начальник гінекологічного відділення у військовій частині, м. Київ
ORCID: 0000-0002-7118-5976

Т.В. ШЕВЧУК

к. мед. н., лікар гінеколог-ендокринолог, клініка Medical Club GRACE, м. Київ
ORCID: 0000-0001-8919-5702

О.В. ПРОЦЕНКО

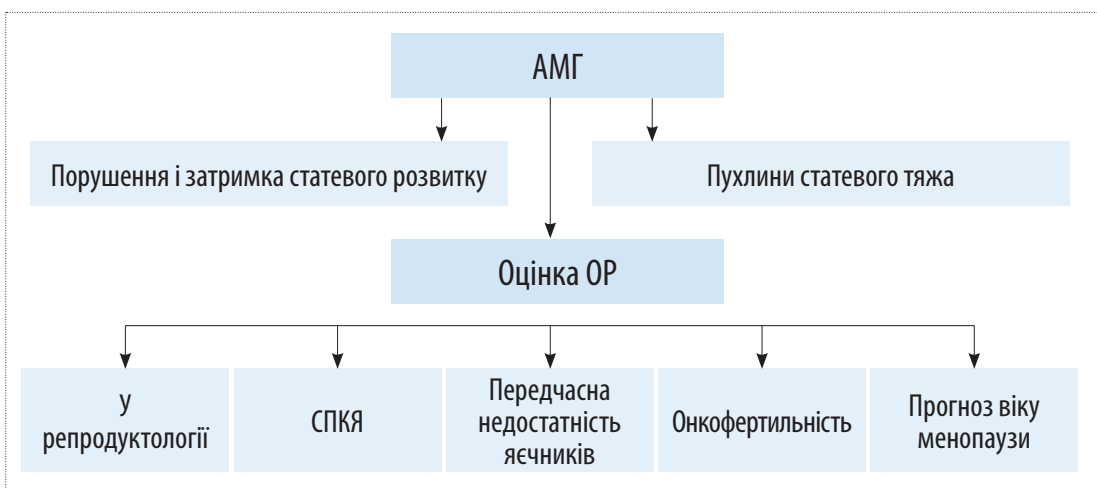
лікар акушер-гінеколог, Чернівецький обласний ендокринологічний центр, м. Чернівці
ORCID: 0000-0002-2917-6494

О.М. МАКАРОВЕЦЬ

лікар акушер-гінеколог, КП «Обласний перинатальний центр» Рівненської міської ради, м. Рівне
ORCID: 0000-0002-8396-1733

Контакти:

Тутченко Тетяна Миколаївна
Медична лабораторія «ДІЛА»
01042, Київ, бул. Дружби Народів 19
Тел.: +38 (067) 127 01 42
email: t.tutchenko@dila.com.ua



Рисунки 1. Сфери застосування АМГ в діагностиці

бораторної оцінки АМГ, що є важливим фактором впливу на клінічне і наукове застосування даного дослідження.

СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧНА РОЛЬ АМГ У ЖІНОК І ЧОЛОВІКІВ

Важлива участь АМГ в регуляції ембріонального розвитку статевих органів була першою його вивченою функцією, яка довго вважалась єдиною. До періоду диференціації гонад у зародків жіночої і чоловічої статі наявні по 2 пари репродуктивних проток: парамезонефральні (Мюллерові) і мезонефральні (Вольфові) протоки [4].

В ембріонів із чоловічим генотипом синтезований незрілими клітинами Сертолі АМГ активує в клітинах парамезонефральних проток систему лізосом, що призводить до аутолізу Мюллерових проток. У жінок система лізосом в клітинах Мюллерових проток пригнічується, і вони продовжують диференціацію: з дистальних ділянок формуються маткові труби, а проксимальні зливаються і утворюють матку і верхню частину піхви [4]. З часом розкриваються нові грані функцій і клінічних застосувань АМГ у постембріональному періоді.

У чоловіків пренатально синтез АМГ незрілими клітинами Сертолі починається рано – з 44 дня гестації. В постнатальному періоді рівень АМГ поступово знижується з максимального в неонатальному періоді до нижчого в пубертаті в міру дозрівання клітин Сертолі, початку синтезу тестостерону і початку сперматогенезу. У дорослих чоловіків рівень АМГ продовжує поступово знижуватись з віком [5, 6] (рис. 2). Слід зазначити, що клітини Сертолі – це найбільш ранній тип клітин, який з'являється в ембріональних гонадах. У передпубертатний період ці клітини складають більше 75% маси яєчка. Порушення функції проліферації клітин Сертолі або їхнього дозрівання може в подальшому призвести до зниженого сперматогенезу, в якому синтезовані ними регулюючі фактори відіграють важливу роль [7, 8].

У жінок пренатально синтез АМГ клітинами гранульози преантральних фолікулів починається з 36 тижня гестації. Дані щодо постнатальної динаміки зниження АМГ різняться в залежності від досліджуваної популяції. Так, у масштабному дослідженні Kelsey (2011) було продемонстровано, що після невеличкого піку в мініпубертаті рівень АМГ поступово зростає до пубертату і досягає свого максимуму в середньому у 24,5 років, після чого відбувається його прогресивне зниження [9]. У дослідженні китайської когорти (6763 жінок) було встановлено досягнення максимального рівня АМГ у віці 18 років з прогресуючим зниженням до 50 років і збереженням плато дуже низького рівня в подальші роки [10].

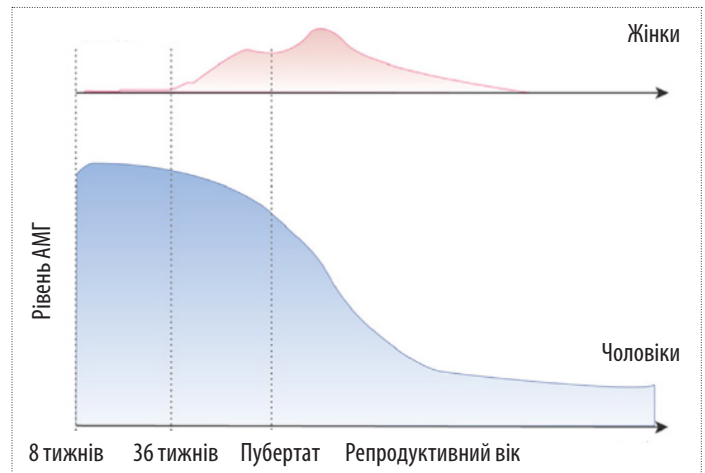
Динаміка АМГ у здорових жінок і чоловіків показана на рисунку 2.

В організмі жінки були описані наступні ефекти АМГ:

- стримування вступання примордіальних фолікулів у ріст [11];
- контроль чутливості фолікулів до фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в залежності від стадії їхнього розвитку [12];
- можливо, саме АМГ визначає стадію розвитку фолікула, в якій він набуває чутливості до ФСГ [13];
- участь разом із естрадіолом та інгібіном В у селекції домінантного фолікула [14];
- пригнічення активності ароматази в гранульозних клітинах фолікула до моменту його селекції [15];

- регуляція роботи генератора імпульсів гонадотропного релізинг-гормону (ГнРГ), потрапляння ГнРГ в гіпофіз. Доведено утворення і наявність рецепторів АМГ в центральній нервовій системі, зокрема в ГнРГ-нейронах [16–18].

Таким чином, сучасні наукові дані про роль АМГ в жіночому організмі виходять далеко за рамки показника кількості дрібних фолікулів і дозволяють розглядати його як ключовий регулятор фолікулогенезу в межах яєчника (паракринна регуляція) і на рівні гіпоталамус-гіпофіз.



Рисунки 2. Динаміка АМГ у здорових жінок і чоловіків

ФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОЛОГІЧНІ СТАНИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РІВЕНЬ АМГ У ЖІНОК

Як було зазначено вище, після досягнення максимуму в ранньому репродуктивному віці рівень АМГ знижується. Темпи цього зниження залежать від генетичних факторів, а також супутньої патології, ятрогенних і довколишніх впливів протягом життя (таблиця).

Таблиця. Фізіологічні та патологічні фактори, що впливають на рівень АМГ у жінок	
↓ АМГ	↑ АМГ
<ul style="list-style-type: none"> ■ Вікове зниження ОР (перименопауза) ■ Транзиторне зниження на фоні гормональної контрацепції, агоністів ГнРГ тощо ■ Незворотне зниження через ятрогенні фактори (операції на яєчниках, хіміотерапія, радіотерапія) ■ Передчасний апоптоз і прискорене дозрівання фолікулів через хромосомні, генні патології або ідіопатично ■ Ендометріоз (?) ■ Дефіцит вітаміну D (?) ■ Ожиріння (?) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Гранульозоклітинні пухлини ■ СПКЯ ■ Функціональна гіпоталамічна аменорея ■ Рідкісні форми передчасної яєчкової недостатності (внаслідок мутації рецепторів ФСГ, лютеїнізуючого гормону (ЛГ), аутоімунні)

Генетичні фактори, що обумовлюють передчасну редукацію фолікулярного апарату

Хромосомна патологія – моносомія Х (синдром Тернера). При повній моносомії Х втрата ооцитів починається ще в пренатальному періоді, призводячи до значно редукованого ОР на момент народження, що зазвичай обумовлює затримку статевого розвитку і первинну аменорею. В тих випадках, коли при мозаїчних формах синдрому Тернера на момент народження певний пул примордіальних фолікулів збережений, протягом життя відбувається його прискоре-

не виснаження, що призводить до передчасної яєчникової недостатності у віці до 30 років [19, 20]. Аналогічним чином прискорена атрезія фолікулів, що супроводжується швидшими темпами зниження АМГ з віком і врешті розгорнутою клінічною картиною передчасної яєчникової недостатності, має місце при Тернер-подібних каріотипах (делеції 46,XX,del(q24) та 46,X,idel(X)(q24), каріотип 47,XXX) [21, 22].

Найрозповсюдженішою генною причиною прискорення атрезії фолікулів і прискореного виснаження ОР є премутація FMR1 – збільшена кількість CGG повторів в 5'-нетрансльованій ділянці FMR1-гена X-хромосоми. Також причиною первинного і вторинного порушення ОР є синдроми: природжений дефект глікозилювання, галактоземія, полігландулярні аутоімунні синдроми [22].

Зв'язок мутацій генів BRCA1/BRCA2 з прискореною втраченою ОР поки що є суперечливим і потребує подальшого дослідження [23].

Інші стани, що супроводжуються зниженням АМГ у жінок

Ізольована недостатність ГнРГ з аносмією та без неї супроводжується оборотним зниженням рівня АМГ, оскільки при цьому має місце лише сповільнення росту фолікулів, а не їх апоптоз [24, 25].

Зареєстровано, що сама по собі наявність **ендометріозу** (без оперативного лікування) призводить до прискорених темпів зниження АМГ з віком [26, 27]. В той же час було продемонстровано, що при великих ендометріомах може мати місце ефект «хибно нормального» або підвищеного рівня АМГ. Це явище пояснюють стимуляцією ендометріозом виходу в ріст більшої кількості фолікулів, також можлива участь ендометріоз-асоційованого запалення і ангиогенезу [28].

Дані щодо характеру впливу **ожиріння, дефіциту вітаміну D** є суперечливими внаслідок неоднорідності контингенту обстежених жінок [29, 30].

Застосування **гормональних контрацептивів, агоністів та антагоністів ГнРГ** призводить до оборотного зниження рівня АМГ, яким також можуть супроводжуватись деякі види хіміотерапії [23].

Ятрогенні причини зниження АМГ

Найбільш розповсюдженими і значимими ятрогенними причинами стійкого зниження АМГ внаслідок втрати ОР є хіміотерапія, радіотерапія і хірургічне лікування (ендометріомі, інші кісти яєчників). Довготривалі наслідки залежать від віку пацієнтки і ОР до лікування, виду хіміотерапії, її тривалості та застосовуваних в процесі лікування заходів для зменшення гонадотоксичності. Найбільшим гонадотоксичним ефектом володіють алкілюючі агенти. Вплив нових видів протипухлинної терапії вивчений недостатньо. Радіотерапія також чинить дозозалежний ефект на ОР: фракційне застосування малих доз менш шкідливе порівняно з великими монодозами [31, 32].

Стани, що супроводжуються вищими за популяційні рівнями АМГ

СПКЯ – розповсюджений складний ендокринний синдром з не до кінця зрозумілим походженням порушення фолікулогенезу. Доведено, що середні рівні АМГ у жінок ре-

продуктивного віку з СПКЯ є вищими порівняно з жінками без СПКЯ [33]. У хворих на СПКЯ пізніше настає менопауза, а також є спостереження про покращення фертильності жінок із СПКЯ з віком, що пояснюють нормалізацією попередньо високих рівнів АМГ і відповідним відновленням фолікулогенезу [34, 35]. Сьогодні АМГ розглядається як один із ключових факторів порушення фолікулогенезу при СПКЯ. Хронічно високі рівні АМГ унеможливають вихід в ріст первинних фолікулів, натомість триває персистенція великої кількості фолікулів діаметром 2–6 мм. Саме вони забезпечують хронічно високі концентрації АМГ, замикаючи хибне коло [12, 36, 37]. Нещодавно була запропонована ще одна гіпотеза щодо участі АМГ у патогенезі СПКЯ: впливаючи на АМГ-рецептори в ГнРГ-нейронах, АМГ призводить до збільшення активності генератора імпульсів ГнРГ і відповідно до підвищених рівнів ЛГ [16].

Є повідомлення про вищі рівні АМГ у дівчат із **функціональною гіпоталамічною аменореєю** порівняно з дівчатами з нормальною менструальною функцією [38–41]. Це явище пояснюють наявністю великої кількості дрібних (< 2 мм) фолікулів, що не візуалізуються при УЗД, але сукупно забезпечують високі рівні АМГ.

Рідкісні форми **передчасної яєчникової недостатності** (внаслідок мутацій рецептора ЛГ і аутоімунні форми) також можуть супроводжуватись високими, а не низькими рівнями АМГ, що на перший погляд парадоксально поєднуються з високими рівнями гонадотропнів і низькими значеннями естрадіолу [42, 43].

Значно підвищені рівні АМГ спостерігаються при **гранулозоклітинних пухлинах яєчників** [44, 45].

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВИКОРИСТАННЯ АМГ В ДІАГНОСТИЦІ

АМГ в діагностиці репродуктивної патології у чоловіків

У чоловіків показники АМГ використовуються для діагностики:

- виду порушення статевого розвитку (синдром персистенції Мюллерової протоки);
- диференційної діагностики конституційної затримки пубертату та вродженого гіпогонадотропного гіпогонадизму;
- в комплексній діагностиці синдрому Клайнфельтера (47,XXY);
- необструктивної азооспермії, синдрому Мак-К'юна-Олбрайта.

Синдром персистенції Мюллерової протоки є наслідком мутації синтезу чи рецептора АМГ, що призводить до наявності у новонародженого чоловічої статі недорозвинутої матки та крипторхізму. У таких дітей нормальні рівні ЛГ і тестостерону, а в залежності від мутації в білку, що відповідає за синтез АМГ та рецептори, рівні АМГ відповідно знижені або підвищені.

У новонароджених хлопчиків концентрація АМГ дозволяє диференціювати **анорхію** (дуже низький рівень АМГ) від **крипторхізму** (нормальний для цього віку рівень АМГ) без інвазивних методів.

При **конституційній затримці пубертату** рівні АМГ знаходяться в межах вікової норми, а при вродженому гіпогонадотропному гіпогонадизмі – різко знижені.

При синдромі Клайнфельтера значення АМГ залишається в межах вікової норми до пубертату, але з настанням віку статевої зрілості його зниження не відбувається. У дорослих із синдромом Клайнфельтера рівень АМГ нижчий від норми.

Низька концентрація АМГ характерна для необструктивної азооспермії.

Синдром Мак-К'юна-Олбрайта супроводжується високими рівнями АМГ [6, 46, 47].

АМГ у діагностиці репродуктивної патології в жінок **Оцінка ОР у жінок із непліддям** **при плануванні стимуляції овуляції**

ОР є комплексним клінічним феноменом, що залежить від віку, генетичних факторів та інших різних ендогенних і екзогенних чинників [48].

Згідно з позицією практичного комітету Американського товариства репродуктивної медицини (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, ASRM), опублікованою в 2020 р., **під ОР розуміють кількість ооцитів, наявних в яєчнику. При цьому поняття ОР не є тотожним поняттю якості ооцитів та відповідно потенціалу до запліднення і живонародження** [49].

З 2002 р. АМГ включений до досліджень, що дозволяють оцінити ОР [48, 50]. Проведені дотепер дослідження дозволяють розглядати АМГ як найчутливіший метод оцінки ОР. Доведена сильна кореляція рівня АМГ з кількістю антральних фолікулів за даними УЗД, проте є дані про 30% дискордантних результатів рівня АМГ і кількості антральних фолікулів при УЗД [51]. При цьому хороша результативність стимуляції овуляції краще корелювала з вищими рівнями АМГ [51].

Згідно із сучасними клінічними настановами, **оцінка ОР у жінок із непліддістю має проводитись для визначення відповіді на контрольовану стимуляцію овуляції (бідна/надмірна відповідь)**. Для оцінки ОР у жінок із непліддістю рекомендується використовувати рівень АМГ або підрахунок антральних фолікулів при УЗД. За рекомендаціями Європейського товариства репродукції людини й ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) від 2020 р. слід віддавати перевагу саме АМГ або підрахунку антральних фолікулів перед іншими способами оцінки ОР (ФСГ, інгібін В, тести з кломіфеном) [52].

В позиції практичного комітету ASRM наголошується, **що результати визначення ОР корисні лише для прогнозу відповіді на контрольовану стимуляцію овуляції і прийняття рішення про її різновид. При цьому результати оцінки ОР не дають інформативних відповідей про репродуктивний потенціал жінки з непліддістю (вірогідність живонародження)** [49].

Таким чином, АМГ є важливим показником при прийнятті рішень в сфері допоміжних репродуктивних технологій.

Оцінка ОР у жінок без діагнозу непліддям (визначення репродуктивного віку/репродуктивного потенціалу)

В проспективних когортних дослідженнях маркери ОР, включаючи АМГ, не показали достатньої діагностичної цінності для оцінки здатності завагітніти в даному циклі,

вірогідності вагітності загалом і ризику непліддям [53, 54]. Практичний комітет ASRM (2020) не рекомендує використовувати маркери ОР для прогнозу репродуктивного потенціалу в жінок без діагнозу «неплідність». Також не рекомендується ґрунтувати рішення про соціальну кріопрезервацію ооцитів на основі лише даних оцінки ОР. Такі рішення мають прийматись на основі сукупності соціальних та медичних умов [49].

АМГ у комплексній діагностиці СПКЯ

Як зазначалося вище, сучасні уявлення про роль АМГ в патогенезі СПКЯ значно розширились і тепер його підвищені рівні розглядаються як один з ключових факторів порушення регуляції фолікулогенезу і, як наслідок, гіперандрогенії [16]. Статистично значущо вищий рівень АМГ у жінок із СПКЯ порівняно з жінками з нормальною функцією яєчників продемонстрований багатьма дослідженнями [55, 56].

АМГ не входить до діагностичних критеріїв СПКЯ і не повинен використовуватись як альтернатива ультразвукової оцінці полікістозного морфотипу яєчників відповідно до сучасних настанов та мета-аналізу 2018 р. [57, 58]. Незважаючи на це, оцінка рівня АМГ може підвищити ефективність діагностики СПКЯ, особливо його неklasичних фенотипових форм (нормоандрогенної, овуляторної) за умови врахування показників гонадотропінів, андрогенів, глобуліна, що зв'язує статеві стероїди, та клінічних даних [55, 59]. Це важливо з точки зору складних випадків диференційної діагностики з функціональною гіпоталамічною аменореєю, при якій теж може мати місце полікістозний морфотип яєчників і помірно високі рівні АМГ. Основною диференційною ознакою в таких випадках є монотонно низький рівень ЛГ при функціональній гіпоталамічній аменореї на відміну від хронічно високого при СПКЯ [38, 39].

АМГ у комплексній діагностиці передчасної яєчкової недостатності

Передчасна яєчкова недостатність – клінічний синдром, основним проявом якого є припинення функції яєчників у віці до 40 років, що супроводжується порушенням менструальної функції (оліго-/аменорея), підвищенням рівня гонадотропінів і зниженням концентрації естрадіолу. Діагностичним критерієм передчасної яєчкової недостатності є ФСГ > 25 МО/мл двічі з інтервалом у 4 тижні [22].

Рівень АМГ значно знижений при більшості форм передчасної яєчкової недостатності, проте існують рідкісні форми, коли він підвищений (нечутливість яєчників до ЛГ внаслідок мутації рецептора, деякі аутоімунні форми) [60]. Саме тому АМГ не входить до діагностичних критеріїв, але ефективно використовується в діагностиці цієї патології. Оцінка рівня АМГ дозволяє діагностувати передчасну яєчкову недостатність до розвитку оліго-/аменореї [61–63].

На сьогодні не рекомендовано оцінювати рівень АМГ у жінок репродуктивного віку для прогнозування передчасної яєчкової недостатності. Проте дослідження в цьому напрямку продовжуються [63, 64].

Використання АМГ як предиктора віку природної менопаузи

Проведені дотепер дослідження показали, що АМГ не може використовуватись для індивідуального прогнозу віку настання менопаузи [65]. В той же час визначення рівня АМГ може входити в комплекс досліджень для пояснення причин порушень менструального циклу або аномальних маткових кровотеч у перименопаузальних жінок [59].

АМГ у програмах збереження фертильності при лікуванні онкологічних захворювань

Питання збереження фертильності після лікування онкопатології стає все актуальнішим через збільшення ранньої діагностики раку, вдосконалення методів лікування і відповідно прогнозів. Можливості забезпечення дітородження жінками, які перенесли рак, останніми роками значно розширились і включають: заходи для захисту від гонадотоксичних впливів (медикаментозне пригнічення фолікулогенезу на період лікування, виведення яєчників із зони дії гонадотоксичних факторів тощо), кріопресервацію ооцитів/яєчничкової тканини перед лікуванням. Сьогодні обговорення з пацієнтками питання збереження фертильності при встановленні діагнозу вже є стандартом онкологічної практики. Оцінка ОР з використанням АМГ дозволяє прогнозувати ризик яєчничкової недостатності в результаті лікування (при нижчих рівнях до лікування ризик необоротних змін вищий, і навпаки), визначити можливість застосування кріотехнологій за потреби [3, 66].

АМГ у діагностиці пухлин статевого тяжа

Значно підвищений рівень АМГ (має місце у 76–93% випадків) є надійним діагностичним маркером гранульозоклітинних пухлин яєчників, що використовується в первинній діагностиці та моніторингу ефективності лікування [3]. За даними мета-аналізу 2021 р., чутливість АМГ для діагностики гранульозоклітинних пухлин склала 0,89 (95% довірчий інтервал 0,78–0,95), специфічність – 0,93 (95% довірчий інтервал 0,83–0,97) [67].

Близько 70% гранульозоклітинних пухлин яєчників є гормонально активними. Їх симптоматика відрізняється в залежності від віку (передчасний пубертат у дітей) – аномальні маткові кровотечі, симптоми гіперестрогенії, рідше

гіперандрогенії в репродуктивному і менопаузальному періоді [68].

МОЖЛИВОСТІ Й ОБМЕЖЕННЯ ОЦІНКИ РІВНІВ АМГ

Довгий час обмеження застосування АМГ в клінічній діагностиці були пов'язані з відсутністю стандартизації методик. Окрім цього, перші неавтоматизовані системи імуноферментного аналізу мали низку технічних недоліків, що призводило до часто незадовільної варіабельності результатів. З появою більш досконалих автоматизованих тест-систем результати оцінки АМГ стали значно точнішими і відтворюваними. Проте для тест-систем АМГ все ще не створено стандартний калібратор. Через це порівняння результатів, отриманих на різних автоматизованих тест-системах, досі пов'язане з певними складнощами. Ця ж причина значно обмежує можливості визначення та імплементацію в клінічну практику порогових рівнів для тих чи інших патологій, оскільки дослідження популяційних рівнів АМГ і порогових значень для певних патологій проводяться з використанням різних методів [69, 70]. Виходами з цієї ситуації на сьогоднішній день є: систематична робота з однією і тією ж автоматизованою тест-системою, виведення вікоспецифічних популяційних референтних показників.

ВИСНОВКИ

Визначення рівня АМГ є цінною складовою діагностики різних патологій: порушення статевого розвитку, розладів фертильності та гранульозоклітинних пухлин.

Рівень АМГ є важливою ланкою при визначенні лікувальної тактики, зокрема в репродуктології.

Незважаючи на значне вдосконалення технічних характеристик тест-систем для визначення рівня АМГ, існують обмеження використання цього діагностичного маркера, пов'язані в першу чергу з відсутністю стандартизації. Подолання цього недоліку може бути досягнуте шляхом дотримання наступних принципів:

- не ґрунтувати важливі клінічні рішення лише на рівні АМГ, а використовувати цей показник у сукупності з іншими лабораторними показниками і клінічними даними;
- практикувати послідовне використання однієї автоматизованої тест-системи до введення в лабораторну практику стандарту.

Пропозиції МЛ ДІЛА



Нова повністю автоматизована платформа біотин-незалежного імунохемілюмінесцентного аналізу рівнів АМГ*

* АМГ – антимюллерів гормон

Висока точність як нижнього, так і верхнього референсів АМГ

Вікові референси для жінок і чоловіків

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Josso, N.
"Professor Alfred Jost: The builder of modern sex differentiation." *Sex Dev* 2 (2008): 55–63. DOI: 10.1159/000129690
2. Josso, N.
"Women in reproductive science Anti-Müllerian hormone: A look back and ahead." *Reproduction* 158 (2019): F81–F89. DOI: 10.1530/REP-18-0602
3. Xu, H., Zhang, M., Zhang, H., et al.
"Clinical Applications of Serum Anti-Müllerian Hormone Measurements in Both Males and Females: An Update." *Innov Stat* 2 (2021): 100091. DOI: 10.1016/j.xinn.2021.100091
4. Sobel, V., Zhu, Y.S., Imperato-McGinley, J.
"Fetal hormones and sexual differentiation." *Obstet Gynecol Clin North Am* 31 (2004): 837–56. DOI: 10.1016/j.ogc.2004.08.005
5. Mamsen, L.S., Ernst, E.H., Borup, R., et al.
"Temporal expression pattern of genes during the period of sex differentiation in human embryonic gonads." *Sci Rep* 7 (2017): 1–16. DOI: 10.1038/s41598-017-15931-3
6. Xu, H.Y., Zhang, H.X., Xiao, Z., et al.
"Regulation of anti-Müllerian hormone (AMH) in males and the associations of serum AMH with the disorders of male fertility." *Asian J Androl* 21 (2019): 109–14. DOI: 10.4103/ajaj.ajaj_83_18
7. Neto, F.T.L., Bach, P.V., Najari, B.B., et al.
"Spermatogenesis in humans and its affecting factors." *Semin Cell Dev Biol* 59 (2016): 10–26. DOI: 10.1016/j.semdcb.2016.04.009
8. Goldberg, E., Zirkin, B.R.
"Spermatogenesis: Overview." In: *Encycl. Reprod. Elsevier* (2018): 13–8. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.64422-7
9. Kelsey, T.W., Wright, P., Nelson, S.M., et al.
"A validated model of serum Anti-Müllerian hormone from conception to menopause." *PLoS One* 6 (2011): e22024. DOI: 10.1371/journal.pone.0022024
10. Cui, L., Qin, Y., Gao, X., et al.
"Antimüllerian hormone: correlation with age and androgenic and metabolic factors in women from birth to postmenopause." *Fertil Steril* 105 (2016): 481–485.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.017
11. Visser, J.A., de Jong, F.H., Laven, J.S.E., Themmen, A.P.N.
"Anti-Müllerian hormone: A new marker for ovarian function." *Reproduction* 131 (2006): 1–9. DOI: 10.1530/rep.1.00529
12. Dewailly, D., Robin, G., Peigne, M., et al.
"Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during follicular development in the human normal and polycystic ovary." *Hum Reprod Update* 22 (2016): 709–24. DOI: 10.1093/humupd/dmw027
13. Durlinger, A.L.L., Visser, J.A., Themmen, A.P.N.
"Regulation of ovarian function: The role of anti-Müllerian hormone." *Reproduction* 124 (2002): 601–9. DOI: 10.1530/rep.0.1240601
14. Grynberg, M., Pierre, A., Rey, R., et al.
"Differential regulation of ovarian anti-müllerian hormone (AMH) by estradiol through α - and β -estrogen receptors." *J Clin Endocrinol Metab* 97 (2012). DOI: 10.1210/jc.2011-3133
15. Grossman, M.P., Nakajima, S.T., Fallat, M.E., Siow, Y.
"Müllerian-inhibiting substance inhibits cytochrome P450 aromatase activity in human granulosa lutein cell culture." *Fertil Steril* 89 (2008): 1364–70. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.066
16. Cimino, I., Casoni, F., Liu, X., et al.
"Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion." *Nat Commun* 7 (2016): 1–12. DOI: 10.1038/ncomms10055
17. Yan, B.
"Role of Anti-Müllerian Hormone (AMH) in Regulating Hypothalamus-Pituitary Function." In: *ACM Int. Conf. Proceeding Ser. Association for Computing Machinery* (2020): 82–6. DOI: 10.1145/3444884.3444899
18. Silva, M.S.B., Giacobini, P.
"New insights into anti-Müllerian hormone role in the hypothalamic–pituitary–gonadal axis and neuroendocrine development." *Cell Mol Life Sci* 78 (2021): 1–16. DOI: 10.1007/s00118-020-03576-x

19. Gravholt, C.H., Andersen, N.H., Conway, G.S., et al.
"Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: Proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting." *Eur J Endocrinol* 177 (2017): 61–670. DOI: 10.1530/EJE-17-0430
20. Oktay, K., Bedoschi, G., Berkowitz, K., et al.
"Fertility Preservation in Women with Turner Syndrome: A Comprehensive Review and Practical Guidelines." *J Pediatr Adolesc Gynecol* 29 (2016): 409–16. DOI: 10.1016/j.jpaa.2015.10.011
21. Brambila-Tapia, A.J.L., Rivera, H., García-Castillo, H., et al.
"47,XXX/45,X/46,XX mosaicism in a patient with Turner phenotype and spontaneous pubertal development." *Fertil Steril* 92 (2009): 1747.e5–1747.e7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.07.1008
22. Webber, L., Davies, M., Anderson, R., et al.
"ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency." *Hum Reprod* 31 (2016): 926–37. DOI: 10.1093/humrep/dew027
23. Oh, S.R., Choe, S.Y., Cho, Y.J.
"Clinical application of serum anti-Müllerian hormone in women." *Clin Exp Reprod Med* 46 (2019): 50–9. DOI: 10.5653/ce.2019.46.2.50
24. Boehm, U., Bouloux, P.M., Dattani, M.T., et al.
"Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism–pathogenesis, diagnosis and treatment." *Nat Rev Endocrinol* 11 (2015): 547–64. DOI: 10.1038/nrendo.2015.112
25. Young, J., Xu, C., Papadakis, G.E., et al.
"Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism." *Endocr Rev* 40 (2019): 669–710. DOI: 10.1210/er.2018-00116
26. Tian, Z., Zhang, Y., Zhang, C., et al.
"Antral follicle count is reduced in the presence of endometriosis: a systematic review and meta-analysis." *Reprod Biomed Online* 42 (2021): 237–47. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.014
27. Kasapoglu, I., Ata, B., Uyaniklar, O., et al.
"Endometrioma-related reduction in ovarian reserve (ERRO): a prospective longitudinal study." *Fertil Steril* 110 (2018): 122–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.015
28. Younis, J.S., Nelson, S.M.
"Does large endometrioma per se increase AMH level?" *Reprod Biomed Online* 42 (2021): 691–3. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.01.016
29. Moslehi, N., Shab-Bidar, S., Ramezani Tehrani, F., et al.
"Is ovarian reserve associated with body mass index and obesity in reproductive aged women? A meta-analysis." *Menopause* 1 (2018). DOI: 10.1097/GME.0000000000001116.
30. Moridi, I., Chen, A., Tal, O., Tal, R.
"The association between vitamin D and anti-müllerian hormone: A systematic review and meta-analysis." *Nutrients* 12 (2020): 1567. DOI: 10.3390/nu12061567
31. Oktay, K., Harvey, B.E., Partridge, A.H., et al.
"Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update." *J Clin Oncol* 36 (2018): 1994–2001. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.1914
32. Lambertini, M., Peccatori, F.A., Demeestere, I., et al.
"Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines." *Ann Oncol* 31 (2020): 1664–78. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.006
33. Ramezani Tehrani, F., Solaymani-Dodaran, M., Hedayati, M., Azizi, F.
"Is polycystic ovary syndrome an exception for reproductive aging?" *Hum Reprod* 25 (2010): 1775–81. DOI: 10.1093/humrep/deq088
34. Forslund, M., Landin-Wilhelmsen, K., Schmidt, J., et al.
"Higher menopausal age but no differences in parity in women with polycystic ovary syndrome compared with controls." *Acta Obstet Gynecol Scand* 98 (2019): 320–6. DOI: 10.1111/aogs.13489
35. Minooee, S., Ramezani Tehrani, F., Rahmati, M., et al.
"Prediction of age at menopause in women with polycystic ovary syndrome." *Climacteric* 21 (2018): 29–34. DOI: 10.1080/13697137.2017.1392501
36. Seifer, D.B., Merhi, Z.
"Is AMH a regulator of follicular atresia?" *J Assist Reprod Genet* 31 (2014): 1403–7. DOI: 10.1007/s10815-014-0328-7

37. Webber, L.J., Stubbs, S., Stark, J., et al.
"Formation and early development of follicles in the polycystic ovary." *Lancet* 362 (2003): 1017–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14410-8
38. Makolle, S., Gatteau-Jonard, S., Robin, G., Dewailly, D.
"Revisiting the serum level of anti-Müllerian hormone in patients with functional hypothalamic anovulation." *Hum Reprod* 36 (2021): 1043–51. DOI: 10.1093/humrep/deab024
39. Robin, G., Gallo, C., Gatteau-Jonard, S., et al.
"Polycystic ovary-like abnormalities (PCO-L) in women with functional hypothalamic amenorrhea." *J Clin Endocrinol Metab* 97 (2012): 4236–43. DOI: 10.1210/jc.2012-1836
40. Alemyar, A., van der Kooij, A.L.L.F., Laven, J.S.E.
"Anti-Müllerian hormone and ovarian morphology in women with hypothalamic hypogonadism." *J Clin Endocrinol Metab* 105 (2020): e2008–e2014. DOI: 10.1210/clinem/dgaa116
41. Carmina, E., Frazzetta, F., Lobo, R.A.
"Features of polycystic ovary syndrome (PCOS) in women with functional hypothalamic amenorrhea (FHA) may be reversible with recovery of menstrual function." *Gynecol Endocrinol* 34 (2018): 301–4. DOI: 10.1080/09513590.2017.1395842
42. Chun, S., Koo, Y.H., Na, Y.J.
"Two Cases of Primary Ovarian Insufficiency Accompanied by High Serum Anti-Müllerian Hormone Levels and Preservation of Ovarian Follicles." *J Menopausal Med* 26 (2020): 143. DOI: 10.6118/jmm.20004
43. Pradervand, P.-A., Antaki, R., Phillips, S., et al.
"Fertility Preservation in Premature Ovarian Insufficiency (POI) Secondary to FSH Receptor Gene (FSHR) Mutation: Is There a New Hope?" *Case Reports Clin Med* 06 (2017): 274–80. DOI: 10.4236/crcm.2017.610030
44. Karkanaki, A., Vosnakis, C., Panidis, D.
"The clinical significance of anti-müllerian hormone evaluation in gynecological endocrinology." *Hormones* 10 (2011): 95–103. DOI: 10.14310/horm.2002.1299
45. Rey, R.A., Lhomme, C., Marcellac, I., et al.
"Antimüllerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: Comparative study with serum α -inhibin and estradiol." *Am J Obstet Gynecol* 174 (1996): 958–65. DOI: 10.1016/S0002-9378(96)70333-2
46. Urrutia, M., Grinspon, R.P., Rey, R.A.
"Comparing the role of anti-Müllerian hormone as a marker of FSH action in male and female fertility." *Expert Rev Endocrinol Metab* 14 (2019): 203–14. DOI: 10.1080/17446651.2019.1590197
47. Matuszczak, E., Hermanowicz, A., Komarowska, M., Debek, W.
"Serum AMH in physiology and pathology of male gonads." *Int J Endocrinol* 2013 (2013). DOI: 10.1155/2013/128907
48. Tal, R., Seifer, D.B.
"Ovarian reserve testing: a user's guide." *Am J Obstet Gynecol* 217 (2017): 129–40. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.02.027
49. Penzias, A., Azziz, R., Bendikson, K., et al.
"Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion." *Fertil Steril* 114 (2020): 1151–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.134
50. La Marca, A., Sighinolfi, G., Radi, D., et al.
"Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART)." *Hum Reprod Update* 16 (2009): 113–30. DOI: 10.1093/humupd/dmp036
51. Li, H.W.R., Lee, V.C.Y., Lau, E.Y.L., et al.
"Ovarian response and cumulative live birth rate of women undergoing in-vitro fertilisation who had discordant anti-müllerian hormone and antral follicle count measurements: A retrospective study." *PLoS One* 9 (2014): e108493. DOI: 10.1371/journal.pone.0108493
52. Bosch, E., Broer, S., Griesinger, G., et al.
"ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI." *Hum Reprod Open* 2020 (2020): 1–13. DOI: 10.1093/hropen/hoaa009
53. Steiner, A.Z., Pritchard, D., Stanczyk, F.Z., et al.
"Association between biomarkers of ovarian reserve and infertility among older women of reproductive age." *JAMA* 318 (2017): 1367–76. DOI: 10.1001/jama.2017.14588
54. Ripley, M., Lanes, A., Léveillé, M.C., Shmorgun, D.
"Does ovarian reserve predict egg quality in unstimulated therapeutic donor insemination cycles?" *Fertil Steril* 103 (2015): 1170–5.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.018

55. Li, H.W.R., He, Y.L., Li, R., et al.
"Age-specific reference ranges of serum anti-müllerian hormone in healthy women and its application in diagnosis of polycystic ovary syndrome: a population study." *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 127 (2020): 720–8. DOI: 10.1111/1471-0528.16147
56. Sova, H., Unkila-Kallio, L., Tiitinen, A., et al.
"Hormone profiling, including anti-Müllerian hormone (AMH), for the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) and characterization of PCOS phenotypes." *Gynecol Endocrinol* (2019): 1–6. DOI: 10.1080/09513590.2018.1559807
57. Gilbert, E.W., Tay, C.T., Hiam, D.S., et al.
"Comorbidities and complications of polycystic ovary syndrome: An overview of systematic reviews." *Clin Endocrinol (Oxf)* 89 (2018): 683–99. DOI: 10.1111/cen.13828
58. Teede, H., Misso, M., Tassone, E.C., et al.
"Anti-Müllerian Hormone in PCOS: A Review Informing International Guidelines." *Trends Endocrinol Metab* 30 (2019): 467–78. DOI: 10.1016/j.tem.2019.04.006
59. Capuzzo, M., La Marca, A.
"Use of AMH in the Differential Diagnosis of Anovulatory Disorders Including PCOS." *Front Endocrinol (Lausanne)* 11 (2021). DOI: 10.3389/fendo.2020.616766
60. La Marca, A., Marzotti, S., Brozzetti, A., et al.
"Primary ovarian insufficiency due to steroidogenic cell autoimmunity is associated with a preserved pool of functioning follicles." *J Clin Endocrinol Metab* 94 (2009): 3816–23. DOI: 10.1210/jc.2009-0817
61. Guzel, Y., Aba, Y.A., Yakin, K., Oktem, O.
"Menstrual cycle characteristics of young females with occult primary ovarian insufficiency at initial diagnosis and one-year follow-up with serum AMH level and antral follicle count." *PLoS One* 12 (2017). DOI: 10.1371/journal.pone.0188334
62. Jiao, X., Meng, T., Zhai, Y., et al.
"Ovarian Reserve Markers in Premature Ovarian Insufficiency: Within Different Clinical Stages and Different Etiologies." *Front Endocrinol (Lausanne)* 12 (2021). DOI: 10.3389/fendo.2021.601752
63. Anderson, R.A., Nelson, S.M.
"Anti-Müllerian Hormone in the Diagnosis and Prediction of Premature Ovarian Insufficiency." *Semin Reprod Med* 38 (2020): 263–99. DOI: 10.1055/s-0040-1722319
64. Desongnis, S., Robin, G., Dewailly, D., et al.
"AMH assessment five or more years after an initially low AMH level." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 256 (2021): 70–4. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.053
65. Depmann, M., Eijkemans, M.J.C., Broer, S.L., et al.
"Does AMH relate to timing of menopause? results of an individual patient data meta-analysis." *J Clin Endocrinol Metab* 103 (2018): 3593–600. DOI: 10.1210/jc.2018-00724
66. Sonigo, C., Beau, I., Binart, N., Grynberg, M.
"Anti-Müllerian Hormone in Fertility Preservation: Clinical and Therapeutic Applications." *Clin Med Insights Reprod Health* 13 (2019): 117955811985475. DOI: 10.1177/1179558119854755
67. Chen, S., Yang, B., Fan, J.
"Diagnostic value of Anti-Müllerian hormone in ovarian granulosa cell tumor: A meta-analysis." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 253 (2020): 266–72. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.011
68. Dridi, M., Chraïet, N., Batti, R., et al.
"Granulosa Cell Tumor of the Ovary: A Retrospective Study of 31 Cases and a Review of the Literature." *Int J Surg Oncol* 2018 (2018). DOI: 10.1155/2018/4547892
69. Fauser, B.C.J.M., Nelson, S.M.
"Next steps toward AMH as a robust biomarker for assessing ovarian aging in individual women." *J Clin Endocrinol Metab* 105 (2020): 2643–4. DOI: 10.1210/clinem/dgaa220
70. Bungum, L., Tägevi, J., Jokubkiene, L., et al.
"The impact of the biological variability or assay performance on AMH measurements: A prospective cohort study with AMH tested on three analytical assay-platforms." *Front Endocrinol (Lausanne)* 9 (2018): 1–10. DOI: 10.3389/fendo.2018.00603

СФЕРИ ЗАСТОСУВАННЯ СУЧАСНИХ АВТОМАТИЗОВАНИХ МЕТОДІВ ВИЗНАЧЕННЯ АНТИМЮЛЛЕРОВОГО ГОРМОНУ

Огляд літератури

О.А. Бурка, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
Т.М. Тутченко, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
О.М. Кудлай, к. мед. н., лікар акушер-гінеколог, начальник гінекологічного відділення у військовій частині, м. Київ
Т.В. Шевчук, к. мед. н., лікар гінеколог-ендокринолог, клініка Medical Club GRACE, м. Київ
О.В. Проценко, лікар акушер-гінеколог, Чернівецький обласний ендокринологічний центр, м. Чернівці
О.М. Макаровець, лікар акушер-гінеколог, КП «Обласний перинатальний центр» Рівненської міської ради, м. Рівне

Антимюллерів гормон (АМГ) — глікопептид β-сімейства трансформуючих факторів росту, застосовується в багатьох медичних сферах. Розширюється розуміння біологічної ролі АМГ в нормі і при патології, наприклад, при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ). В даний огляд включені результати аналізу сучасних літературних джерел щодо синтезу та біологічної ролі АМГ у жінок і чоловіків; факторів, що впливають на його рівень; можливостей і обмежень клінічного застосування рівнів АМГ в дитячій ендокринології/урогінекології, репродуктології, діагностиці СПКЯ та інших дисгормональних станів, програмах онкофертильності та діагностиці пухлин статевого тяжа.

Ефекти АМГ в організмі жінки: стримування вступання примордіальних фолікулів у ріст, контроль чутливості фолікулів до фолікулостимулюючого гормону, участь у селекції домінантного фолікула, пригнічення активності ароматази в гранульозних клітинах фолікула, регуляція роботи генератора імпульсів гонадотропного рилизинг-гормону.

АМГ є важливою складовою прогнозу відповіді на стимуляцію овуляції у безплідних жінок, діагностики некласичних форм СПКЯ, передчасної яєчничкової недостатності до розвитку аменореї, інших дисгормональних захворювань, гранулезоклітинних пухлин, прийняття рішень про можливість збереження репродуктивної функції після лікування онкологічних захворювань. В даний час АМГ не може використовуватись як інструмент індивідуалізованого прогнозування віку настання менопаузи, фертильності. Не рекомендовано приймати рішення про застосування криопрезервації ооцитів на підставі лише рівня АМГ.

Також розглянуто питання еволюції методів лабораторної оцінки АМГ, що є важливим фактором впливу на клінічне і наукове застосування дослідження. Незважаючи на значне вдосконалення технічних характеристик тест-систем для визначення рівня АМГ, існують обмеження використання цього діагностичного маркера, пов'язані з відсутністю стандартизації. Подолати цей недолік можна шляхом дотримання наступних принципів: не ґрунтувати важливі клінічні рішення лише на рівні АМГ, а використовувати цей показник у сукупності з іншими лабораторними показниками і клінічними даними; дотримуватись послідовного використання однієї автоматизованої тест-системи до введення в лабораторну практику стандарту.

Ключові слова: передчасна менопауза, овариальний резерв, гранулезоклітинні пухлини, синдром полікістозних яєчників, функціональна гіпоталамічна аменорея, затримка статевого розвитку.

APPLICATION AREAS OF MODERN AUTOMATED METHODS OF ANTI-MÜLLERIAN HORMONE EVALUATION

Literature review

O.A. Burka, PhD, associate professor at the Obstetrics and Gynaecology Department No. 1, Bogomolets National Medical University, scientific consultant of "DILA" Medical Laboratory, Kyiv
T.M. Tutchenko, PhD, senior researcher of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Department of Reproductive Health of SSI "CIMT of the NAS of Ukraine", scientific consultant of "DILA" Medical Laboratory, Kyiv
O.M. Kudlai, PhD, obstetrician-gynecologist, head of the gynecological department in the military unit, Kyiv
T.V. Shevchuk, PhD, endocrinologist-gynecologist, Medical Club GRACE Clinic, Kyiv
O.V. Protsenko, obstetrician gynecologist, Regional Endocrinological Centre, Chernivtsi
O.M. Makarovets, obstetrician gynecologist, Regional Perinatal Centre of Rivne City Council, Rivne

Anti-Müllerian hormone (AMH) is a glycopeptide of the transforming growth factors β-family, used in many medical fields. Understanding of the biological role of AMH at norm and at pathology such as polycystic ovary syndrome (PCOS) is expanding. This review includes the literature analysis on the synthesis and biological role of AMH in women and men; factors influencing its level; possibilities and limitations of clinical use of AMH in pediatric endocrinology/urogynecology, reproductive medicine, diagnosis of PCOS and other dysgynecological conditions, oncofertility programs and diagnosis of genital tumors.

Effects of AMH in women: inhibiting the entry of primordial follicles into growth, control of follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone, participation in the selection of the dominant follicle, inhibition of aromatase activity in granulosa cells of the follicle, regulation of the gonadotropic generator of gonadotropic releasing hormone.

AMH is an important component of predicting the response to ovulation stimulation in infertile women, diagnosis of nonclassical forms of PCOS, premature ovarian failure to the development of amenorrhea, other hormonal diseases, granulosa cell tumors, decisions about the possibility of maintaining reproductive function after cancer treatment. Currently, AMH cannot be used as a tool for individualized prediction of the age of menopause, fertility. It is not recommended to decide on the use of cryotechnologies based only on the AMH level.

Evolution of laboratory estimation of AMH as an important factor of impact on clinical and scientific application of research is also considered. Despite significant improvements in the technical characteristics of test systems for determining the AMH level, there are limitations in the use of this diagnostic marker due to the lack of standardization. This shortcoming can be overcome by following principles: do not base important clinical decisions only at the AMH level, and use this indicator in conjunction with other laboratory parameters and clinical data; adhere to the consistent use of one automated test system until the introduction of the standard in laboratory practice.

Keywords: premature menopause, ovarian reserve, granulosa cell tumors, polycystic ovary syndrome, functional hypothalamic amenorrhea, delayed sexual development.

СФЕРЫ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИМЮЛЛЕРОВОГО ГОРМОНА

Обзор литературы

О.А. Бурка, к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, научный консультант медицинской лаборатории «ДІЛА», г. Киев
Т.М. Тутченко, к. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ІПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», отдела репродуктивного здоровья ГНУ «ЦІМТ НАН Украины», научный консультант медицинской лаборатории «ДІЛА», г. Киев
Е.Н. Кудлай, к. мед. н., врач акушер-гинеколог, начальник гинекологического отделения в воинской части, г. Киев
Т.В. Шевчук, к. мед. н., врач гинеколог-эндокринолог, клиника Medical Club GRACE, г. Киев
О.В. Проценко, врач акушер-гинеколог, Черновицкий областной эндокринологический центр, г. Черновцы
О.М. Макаровець, врач акушер-гинеколог, КП «Областной перинатальный центр» Ровенского городского совета, г. Ровно

Антимюллеров гормон (АМГ) — гликотептид β-семејства трансформирующих факторов роста, применяется во многих медицинских сферах. Расширяется понимание биологической роли АМГ в норме и при патологии, например, при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). В данный обзор включены результаты анализа современных литературных источников относительно синтеза и биологической роли АМГ у женщин и мужчин; факторов, влияющих на его уровень; возможностей и ограничений клинического применения уровней АМГ в детской эндокринологии/урогинекологии, репродуктологии, диагностике СПКЯ и других дисгормональных состояний, программах онкофертильности и диагностике опухолей полового тяжа.

Эффекты АМГ в организме женщины: сдерживание вхождения примордиальных фолликулов в рост, контроль чувствительности фолликулов к фолликулостимулирующему гормону, участие в селекци домінантного фолликула, подавление активности ароматазы в гранулезных клетках фолликула, регуляция работы генератора импульсов гонадотропного рилизинг-гормона.

АМГ является важной составляющей прогноза ответа на стимуляцию овуляции у бесплодных женщин, диагностики неклассических форм СПКЯ, преждевременной яичниковой недостаточности до развития аменореи, других дисгормональных заболеваний, гранулезоклеточных опухолей, принятия решений о возможности сохранения репродуктивной функции после лечения онкологических заболеваний. В настоящее время АМГ не может использоваться как инструмент индивидуализированного прогнозирования возраста наступления менопаузы, фертильности. Не рекомендуется принимать решение о применении криопрезервации ооцитов на основе только уровня АМГ.

Также рассмотрены вопросы эволюции методов лабораторной оценки АМГ, что является важным фактором влияния на клиническое и научное применение исследования. Несмотря на значительное усовершенствование технических характеристик тест-систем для определения уровня АМГ, существуют ограничения использования этого диагностического маркера, связанные с отсутствием стандартизации. Преодолеть этот недостаток можно путем соблюдения следующих принципов: не основывать важные клинические решения только на уровне АМГ, а использовать этот показатель в совокупности с другими лабораторными показателями и клиническими данными; придерживаться последовательного использования одной автоматизированной тест-системы до введения в лабораторную практику стандарта.

Ключевые слова: преждевременная менопауза, овариальный резерв, гранулезоклеточные опухоли, синдром поликистозных яичников, функциональная гипоталамическая аменорея, задержка полового развития.