

ЗНАЧИМОСТЬ АМГ В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Н.К. Казиева, Д.Ф. Курбанова, А.Ф. Исмаилова, Р.М. Мамедова, Г.Р. Багирова, А.С. Гасанова
Научно-Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии

Ключевые слова: АМН, репродуктивный возраст, бесплодие

Бесплодным считается брак, в котором по тем или иным причинам, происходящим в организме женщины или мужчины либо обоих партнеров, беременность не наступает при регулярной половой жизни без применения каких-либо противозачаточных средств в течение 12 месяцев при условии детородного возраста супругов. (1)

Согласно результатам эпидемиологических исследований, частота бесплодия в браке колеблется от 8 до 29%. В отдельных регионах мира частота бесплодных браков превышает определенный группой экспертов ВОЗ (1993) критический уровень 15%, при котором бесплодие может рассматриваться как фактор, значительно влияющий на демографические показатели в стране и представляющие собой государственную проблему. (2) По оценке специалистов, в Европе бесплодными являются около 10% супружеских пар, а в США – от 8 до 15%, в Канаде – около 17%, в Австралии – 15,4%. Доля бесплодных браков на территории России колеблется от 8 до 17,5% и в настоящее время не имеет тенденции к снижению. При этом от 42 до 65% случаев бесплодия в браке обусловлено нарушениями репродуктивной функции женщины, в 28-48% - нарушениями у обоих супругов. Приблизительно в 2-10% случаев причину бесплодия выявить не удаётся. По мнению Пшеничниковой Т.Я. бесплодие неясного генеза может быть диагностировано при положительном посткоитальном тесте, проходящих маточных трубах у женщин с регулярными овуляторными менструальными циклами при условии фертильности супруга. (3,4)

В последние годы, как и во всем мире, процент бесплодия в Азербайджане меняется. Так, показатель женского бесплодия составлял 17,9 на 100 000 в 2000 году, 37,0 в 2008 году, 49,0 в 2013 году и 37,3 в 2018 году. С использованием вспомогательных репродуктивных технологий при лече-

нии бесплодия можно влиять на данный показатель. Однако, бесплодие является одной из основных причин разводов. (35)

Различают абсолютное бесплодие, когда в организме женщины имеются необратимые патологические изменения (отсутствие матки, маточных труб, яичников) и относительное, при которых причины могут быть устранены. Кроме того, различают первичное бесплодие, когда у женщины никогда не было беременности, и вторичное, когда зачатие не наступает, но в прошлом были беременности. (5)

В настоящее время выделяют, в основном, эндокринную, трубно-перитонеальную и анатомическую формы бесплодия. В структуре причин бесплодного брака на долю эндокринного женского бесплодия приходится приблизительно 30-40%. Эндокринное женское бесплодие характеризуется полиморфностью клинических и лабораторных проявлений, тем не менее, существует признак, объединяющий все его формы, - отсутствие овуляции (ановуляция). Ановуляция может быть обусловлена многими причинами – как поражениями на различных уровнях репродуктивной системы, так и расстройством функции других эндокринных желёз, однако во всех случаях её патогенез связан с нарушением связей в системе гипоталамус – гипофиз – яичники (6,7).

Установлено, что одной из ведущих причин этой патологии является эндокринные нарушения яичников, такие как СПКЯ (синдром поликистозных яичников), изменения овариального резерва, СГЯ (синдром гиперстимуляции яичников), ГКО (гранулезно - клеточные опухоль яичников), ПИЯ (преждевременное истощение яичников) и др. (1, 2,8).

В настоящее время для диагностики этих патологических состояний широко изучается и применяется определение анти-мюллера гормона АМГ (3, 6, 8)

Анти – Мюллеров гормон (АМГ) или ингибирующее вещество Мюллера (ИВМ) – димерный гликопротеин, с молекулярным весом 140 кД-а относящихся к семейству β -трансформирующих факторов роста – β (ТФР- β) включенных в процессы роста и дифференцировки тканей. Ген этого гормона находится на хромосоме 19 р 13,3 – р 13,2. (9,10,11,12).

Так, в середине XIX века немецкий анатом Йохан Мюллер описал эмбриональный проток предшественник матки, маточных труб и верхний трети влагалища. Этот проток был назван Мюллеров. Другой немецкий и русский анатом Каспар Вольф описал другой проток, предшественник семявыводящих путей, эпидидимиса и семейных пузырьков - этот проток называли Вольфов. (13,14)

Позднее в XX веке в результате экспериментов на эмбриональных яичниках была выделена субстанция, вызывающая рассасывание мюллеров протока. Это вещество получило название «антимюллеров гормон» (15,16).

В мужском организме АМГ продуцируется в семенных канальцах клетками Сертоли в яичках плода. В период эмбрионального развития АМГ вместе с тестостероном, необходимым для нормального формирования внутренних половых органов, вызывает редукцию у мужского эмбриона Мюллерового протока, который рассасывается на 8-10-й неделе (17,18,19, 20).

Физиологическая роль АМГ в женском организме долгое время была неизвестна и еще сегодня изучается.

Это можно объяснить тем, что нестероидный гормон вырабатывается только клетками гранулёзы фолликулов от пренатальной стадии до стадии больших антральных фолликулов, т.е. в стероидне-зависимый период. У девочек первые признаки продукции АМГ появляются в пренатальном периоде (32-36 недель беременности). У новорожденных уровень АМГ пониженный, затем постепенно повышается с возрастом. Максимальный уровень установлен к расцвету репродуктивной функции (20-30 лет) и остается стабильным на протяжении всего репродуктивного цикла снижается к менопаузе до нуля (14, 15).

В отличие от гипофизарных гонадотропинов, ингибинов, уровень АМГ в течение менструального цикла остается постоянным, это дает возможность провести одиночное измерение в любой день цикла. (17)

Многочисленные экспериментальные (11) и клинические исследования по изучению роли АМГ в фолликулогенезе указывают на то, что максимальное количество АМГ вырабатывается только клетками гранулёзы пре – и антральных фолликулов диаметром 4 мм. В фолликулах большего размера 6-8 мм уровень АМГ снижается, но возрастает активность ароматазы и увеличивается количество эстрадиола. (10)

Авторы этих данных считают, что АМГ может защитить примордиальные фолликулы от выхода из покоящегося состояния. (13)

Есть данные о низких уровнях АМГ в доминантных и атретических фолликулах.

У женщин с полиморфизмом в гене рецептора к АМГ (АМН – R-II) при снижении уровня этого гормона и происходит более интенсивный рост доминантного фолликула. Эти данные подтверждают тот факт, что АМГ защищает растущий фолликул от избыточного влияния ФСГ. (14, 21)

На сегодняшний день, снижение уровня АМГ является наиболее ранним и достоверными показателем старения репродуктивной системы. Есть данные, которые указывают на то, что исследование разных факторов старение яичников в возрасте от 24-46 лет только уровень АМГ и количество антральных фолликулов имеет корреляцию с возрастом женщин, тогда как уровень ФСГ, ингибина имеет корреляционную связь только после 40 лет, а уровень эстрадиола вообще не имеет значимой корреляции. (22,23,24,25)

В 1980 группой ВОЗ исследователей Американского общества репродуктивного старение (STRAN) проведено подробное изучение репродуктивного старения (30), и было предложено разделение репродуктивного периода на три стадии: ранняя, пик и поздняя. Переход к менопаузе: на ранний и поздний.

Также Американские исследователи, изучив уровни базального ингибина В и АМГ до наступления менопаузы выявили, что крайне низкие уровни этих гормонов достоверно могут быть маркерами снижения репродуктивной функции яичников, однако АМГ является более достоверным (31).

В последние десятилетие измерение уровня АМГ широко используется в гинекологической практике для диагностики различных причин бесплодия, таких как: овариального резерва, СПКЯ, ПИЯ, СГЯ, ГКО. (26,27,28,29)

Под овариальным резервом понимают функциональный резерв яичников, который выявляет возможность его к развитию фолликула с полноценной яйцеклеткой и адекватному ответу на овариальную стимуляцию, оценке числа функционального активных фолликулов в яичниках женщин, показатель в диагностике и мониторинге женщин с нормогонадотропным бесплодием, показатель опухолевых процессов в гранулезных клетках яичников. (2,3)

Впервые измерение АМГ как метод определения овариального резерва был предложен Seifer D. et al. в 2002 году. Авторы обнаружили, что у пациенток с числом полученных ооцитов 6 и менее, по сравнению с пациентками, у которых было получено 11 и более ооцитов, статистически различаются уровни АМГ, измеренного перед началом стимуляции, $1,0 + 0,4$ нг/мл и $2,5 + 0,3$ нг/мл соответственно. (30)

Авторы установили, что у женщин с низким количеством ооцитов (6 и меньше) уровень АМГ ниже ($1,0 \pm 0,4$ нг/мл) чем у пациенток, у которых было получено 11 и более ооцитов уровень АМГ более высокий ($2,5 \pm 0,3$ нг/мл) Назаренко Т.К. исследовав уровень АМГ у 30 здоровых и 240 пациенток с бесплодием так же выявили увеличение числа женщин с низким показателем АМГ. Авторы сделали вывод, что измерение АМГ можно использовать, как показатель овариального резерва (29).

Много работ посвящено изучению клинического значения определения уровня АМГ в программе ЭКО (14, 18, 25, 27, 28). Van Rooj и соавторы провели исследование определения клинического значения уровня АМГ в программе ЭКО. Авторы обнаружили, что уровень АМГ коррелирует с возрастом женщины, с базальным уровнем ФСГ, с уровнем ингибина В, с числом антральных фолликулов и числом ооцитов. Анализ влияния АМГ на частоту плохого ответа на стимуляцию соответствовал данному состоянию, независимо от уровня ФСГ и ингибину В. (33) Fanchin R и соавторы установили, что АМГ больше коррелирует с числом антральных фолликулов, чем уровнем ФСГ, ЛГ, эстрадиолом. (31,32,33,34)

Все исследователи делают вывод о большом клиническом значении определения уровня АМГ как прогнозе плохого ответа на овариальную стимуляцию, так и чрезмерного ответа, что делает измерение данного гормона желательным

в плане лечения в программе ЭКО. Для пациенток с высоким риском уменьшенного и чрезмерного ответа на стимуляцию авторы предлагают исследовать схемы с антагонистами люниберина и высокими или низкими начальными дозами ФСГ (16, 23, 27).

Кроме изучения роли уровня АМГ как показателя овариального резерва, интенсивно изучено и еще изучаются причины такого грозного осложнения овариальной стимуляции, как гиперстимуляция яичников. Установлено, что у пациенток с уровнем АМГ выше 7 нг/мл крайне часто развивается синдром гиперстимуляции и у таких пациенток возникает необходимость прекращать стимуляцию (25). Lee T. и др. выявили что пороговый уровень для риска развития СГЯ является значение АМГ выше 3,3 нг/мл. (24)

Авторы утверждают, что измерение АМГ может служить важным фактором при подборе дозы ФСГ у женщин с риском СПКЯ (7, 22, 24).

Еще одно гинекологическое заболевание – синдром поликистозных яичников (СПКЯ), признаками которой являются: аменорея, гирсутизм, гиперандрогения яичникового генеза (21, 28, 30). Выявляется у 6-8% женщин репродуктивного возраста с бесплодием.

При СПКЯ уровень АМГ в крови повышен в 2-3 раза (18). Изучение литературных данных показало, что причина повышения АМГ в сыворотке крови с СПКЯ остается невыявленной. Повышение его уровня может быть следствием воздействия ряда факторов, играющих ведущую роль в патогенезе этого заболевания, например, гиперандрогемия. Помимо гиперандрогемии, гиперинсулинемия также может претендовать на эту роль. Изучается вопрос, является ли повышение уровня АМГ вторичным по отношению к гипоталамо-гипофизарным повреждениям, приводящим к ановуляции. Дальнейшие исследования, направленные на изучение связи АМГ и овариальной ароматазы, помогут ответить на этот вопрос.

То, небольшое количество работ, приведенных в данном обзоре указывает на то, что АМГ является одним из наиболее значимых показателей репродуктивной функции женщин. Появившаяся возможность измерять уровень этого гормона в крови, дала возможность по-новому взглянуть на диагностику овариального резерва, и других гинекологических заболеваний в репродуктивном возрасте.

XÜLASƏ

Reproduktiv yaşda qadınlarda sonsuzluğun etiologiyasında və patogenezinə AMH-nin əhəmiyyəti

*N.K. Qaziyeva, C.F. Qurbanova,
A.F. İsmayilova, R.M. Məmmədova,
Q.R. Bağırova, A.S. Həsənova*
Elmi- Tədqiqat Məmalıq və
Ginekologiya İnstitutu

Açar sözlər: AMH, reproduktiv yaş, sonsuzluq

Təqdim olunan ədəbiyyat icmalında aparılan tədqiqat işlərində AMH-nin qadınlarda reproduktiv funksiyasının ən əhəmiyyətli göstəricilərindən biri olduğunu göstərir. Qanda bu hormonun səviyyəsini ölçmək üçün imkanın yaranması, yumurtalıqların ehtiyatının təyini və reproduktiv yaşda olan digər ginekoloji xəstəliklərə yeni bir nəzər salmağa imkan verdi. Lakin, bu hormonun digər hormonlarla hansı korrelyasiya təşkil etməsi daha dərin araşdırmaların aparılmasını tələb edir.

SUMMARY

Significance of AMH in the etiology and pathogenesis of infertility in women at reproductive age

*N.K. Qaziyeva, J.F. Qurbanova,
A.F. İsmayilova, R.M. Mammadova,
Q.R. Bagirova, A.S. Hasanova*
Scientific- Research institute of
Obstetrics and Gynecology

Keywords: AMH, reproductive age, infertility

Researchers conducted in the literature review shows that AMH is one of the most important indicators of women's reproductive function. The possibility of measuring the level of this hormone in the blood allowed a new looks at ovarian reserve and other gynecological diseases of reproductive age. However, the extent how this hormone correlates with other hormones requires further investigation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берия З.Н., Орлов В.М., Гаджиева Т.С. новый взгляд на патогенез синдрома поликистозных яичников. В кн. Новые подходы к решению проблем женского здоровья. Изд-во СПбМАПО, СПб, 2000, стр. 11-18.
2. Боярский К.Ю. Фолликулогенез и современная овариальная стимуляция (обзор). Проблемы репродукции, т 8, №3, стр. 43-49, 2002.
3. Боярский К.Ю. Роль антимюллерова гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях (К.Ю.Боярский, С.Н.Гайдуков) (Жур. Акушерства и гинекологических болезней – 2009, - Т 58, вып. 3- с. 74-83).
4. Назаренко Т.А. Женское бесплодие, обусловленное нарушением процесса овуляции (Клиника, диагностика, лечение). Автореф. дисс. д.м.н, М. 1998.
5. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г., Фанченко П.Д. Роль антимюллерова гормона в оценке овариального резерва. Проблемы репродукции №6, 2005.
6. Николаенков И.П., Потин В.В., Тарасова М.А. Антимюллеров гормон и синдром поликистозных яичников. Журнал акушерства и гинекологических болезней. 2013 – Т LXII – выпуск 6, с. 55-61.
7. Николаенков И.П., Потин В.В., Тарасова М.А. и др. Активность овариальной ароматозы у больных синдромом поликистозных яичников //Жур. Акушерства и гинекологических болезней, 2014, Т LXIII – выпуск 1, с. 10-15.
8. Мишиева Н.Г. бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва. Автореф. дисс. д.м.н. Москва – 2008.
9. Anttonen M, Ankina F., Heredity H. Anti-Müllerim hormone inhibits growth of AMH type.
10. Broekmans F.J., Visser J.A, Laven J.S. et al. Anti-Mullerian hormone and ovarian dysfunction. Trend Endocrinol Metab. 2008. Nov: 19 (9): 340-7.
11. Chang M, Brown C, Matruk M. Genetic analysis of the mammalian transforming growth facto – beta super family. Endocrine reviews. V. 29, p. 787-23, 2002.

12. Cohen – Hguenener O, Picard J, Mattei M. Et al. Mapping of the gene for anti-mullerian hormone to the short arm of human chromosome. 19 *Cytohenet. Cell Genet.* 44: 8-6, 1987.
13. Cook CL, Siow Y, Breneer AG, et al. Relationship between serum mullerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertile Steril.* 2002. *Yan*, 77 (1): 141-6.
14. Durlinger A.L., Ciruijters M.J., Kramer P. et al. Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology.* 2002, 143: 1076-84.
15. Doffienux X., Antoine J.M. Inhibins, activins and anti-mullerian hormone: structure, signaling pathways, roles and predictive value in reproductive medicine.
16. Donahor P., Clarke T., Texira J Et al. Enhanced purification of Mullerian inhibiting substance for therapeutik applications. *Mol. Cell Endocr.* V 211, p 37-41, 2003.
17. Fanchin R, Mendez Lozano DH, Taieb J. et al. Anti-mullerian hormone: clinical insights into a promising biomarker of ovarian follicular status. *Reprod. Biomed Online*, 2006. Jun: 12(6):695-703.
18. Hehenkamh WJ, Looman C.N. Themme A.P. et al. Anti-mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2006 Oct, 91 (10).
19. Josso N. Transduction pathway of anti-mullerian hormone, a sex-specific member of the TAF- β family (N Josso, N.di Clemente N //Trends Endocrinal. Metab. – 2003. N14 – p. 91-97).
20. Josso N, Picard J.Y., Rey R., di Clemente N. Et al. Testicular anti –Mullerian hormone: history, genetics, regulation and clinical applications //Podiatry Endocrinal Rev., 2006, V4. p. 347-58.
21. Kerenaar M.E, Themmen A.P., Van Kerkwijk AJ, Valkenburg O, et al. Variants in the ACVR 1 gene are associated with AMH levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2009 Jan: 24 (1): 241-9.
22. Kevenaar M.E., Themmen A.P., Rivadeneira F. et al. A polymorphism in the AMH type //receptor gene is associated with age at menopause in interaction with parity. *Hum Reprod* 2007 Sep 22(9): 2382-8.
23. Kwell J., Schats R., Mc Donnell J., Themmen A. Et al. Evaluation of anti-Mullerian hormone as a test for prediction of ovarian reserve. *Fertile Steril.* 2008. Sep. 90(3): 757-43.
24. Lee TH., Liu C.H., Huang C.C. et al. serum anti-mullerian hormone and estradiol levels as predictions of ovarian hyper stimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod.* 2008. *Yan*. 29 (1): 160-7.
25. La Marka, Giulinis, Tirelli A., Bortucci E. Et al. Anti-mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology *Hum. Reprod.* 2007, Mar: 22 (3): 766-71.
26. Nardo L.G., Gelbada T.A., Welkinson H, Vates A et al. Curculating basal anti-mullerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008 doi 10.1016. *J. Fertnstert* 2008.08.127 (in pess).
27. Nelson LM. Clinical practice – Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009 Fbb 5: 360 (6): 606-14.
28. Rotterdam E. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertile Steril*, 2004: 81(1): 19-25.
29. Mazout, Bouchard P., Seifer DB. et al. Serum antimullerian hormone/mullerian inhibiting substance appears to be e more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than folluculestimulating hormone, inhibin B, or estrasiol. *Fertile Steril.* 2004. Nov, 82(5). 1323-9.
30. Seifer DB., Mac Laughli D.T., Christian B.P. et al. Early follicular serum mullerian – inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil steril*, 2002. Mar 77(3): 468-71.
31. Soules M.R., Sherman S, Parrott E, Rebar R et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging workshop (STRAW). *Fertil Sretil.* 2001 Nov: 76 (5): 874-8.
32. Sowers MR, Eyvazzaden A.D, McConnell D. et al. Anti-mullerian hormone and inhibin B-in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Sep: 93(9): 3478-83.
33. Teixeira J., Maheswaran S., Donahoe P.K., Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr. Rev.* 2001 Oct: 22 (5) 657-74.
34. Van Rooij I.A., Broekmans F.J., Scheffer G.L., et al. Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertile Sterile.* 2005 Apr: 83 (4): 979-84.
35. <https://www.stat.gov.az/>