

Антимюллеров гормон и его прогностическая значимость для оценки качества ооцитов

Н.В. Александрова✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

✉alexandrova.ncagip@gmail.com

Аннотация

В статье систематизирована информация о диагностических возможностях современных клинико-лабораторных маркеров овариального резерва. Обсуждены диагностические возможности антимюллерова гормона (АМГ) в качестве маркера овариального резерва, позволяющие проводить подбор дозы гормональных препаратов и прогнозировать ответ яичника на стимуляцию в программах вспомогательных репродуктивных технологий. В работе впервые обсуждается роль АМГ в оценке качества ооцитов и последующих эмбрионов. Несмотря на недостаточные литературные данные, дальнейшее изучение АМГ, а также проведение полномасштабных исследований в данном направлении представляется крайне перспективным.

Ключевые слова: качество ооцитов, стимуляция яичников, овариальный резерв, маркеры, вспомогательные репродуктивные технологии, диагностика.

Для цитирования: Александрова Н.В. Антимюллеров гормон и его прогностическая значимость для оценки качества ооцитов. Гинекология. 2020; 22 (6): 21–26. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200473

Review

Anti-Müllerian hormone and its predictive value for assessing oocyte quality

Natalia V. Aleksandrova✉

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

✉alexandrova.ncagip@gmail.com

Abstract

The article systematizes information on the diagnostic capabilities of modern clinical and laboratory markers of ovarian reserve. The diagnostic capabilities of anti-Müllerian hormone (AMH) as a marker of ovarian reserve are discussed, which make it possible to adjust the dose of hormonal drugs and predict the response of the ovary to stimulation in programs of assisted reproductive technologies. This paper discusses for the first time the role of AMH in assessing the quality of oocytes and subsequent embryos. Despite insufficient literature data, further study of AMH, as well as full-scale research in this direction, seems to be extremely promising.

Key words: oocyte quality, ovarian stimulation, ovarian reserve, markers, assisted reproductive technologies, diagnostics.

For citation: Aleksandrova N.V. Anti-Müllerian hormone and its predictive value for assessing oocyte quality. Gynecology. 2020; 22 (6): 21–26. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200473

Введение

Антимюллеров гормон (АМГ, AMH) в настоящее время считается самым ранним и наиболее чувствительным маркером овариального резерва. Преимуществами данного маркера по сравнению с другими маркерами овариального резерва, такими как фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и количество антральных фолликулов (КАФ), являются возможность проводить анализ в любой день менструального цикла, практически отсутствие вариативности результатов у разных исследователей и высокая надежность, несмотря на отсутствие международных стандартов диагностического теста [1]. АМГ впервые обнаружен Альфредом Жостом в 1947 г. как тестикулярный фактор, отличный от тестостерона, который отвечает за регрессию мюллерова протока в ходе развития плода. Изначально считалось, что функция АМГ ограничена лишь внутриутробной половой дифференциацией плода. Исследования конца XX в. показали, что АМГ играет важную роль в постнатальной биологии яичников. О его клинической ценности как прогностического фактора ответа яичников в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) впервые сообщалось в 2002 г. [2]. Точность АМГ в прогнозировании ответа яичников на контролируемую овариальную стимуляцию (КОС) послужило его широчайшему клиническому применению в современной практике для персонализации протоколов стимуляции ВРТ, подбора оптимальной дозы и профилактики риска гиперстимуляции яичников.

Помимо возможности прогнозирования результатов ВРТ АМГ имеет и другие клинически значимые области применения в репродуктивной медицине. Установлено, что АМГ также является прогностическим маркером времени на-

ступления менопаузы [3], а у женщин репродуктивного возраста с низким уровнем АМГ он ассоциирован с риском ранней менопаузы. Кроме того, измерение уровня АМГ также применяется для диагностики синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), при котором уровни АМГ коррелируют со степенью тяжести проявлений СПКЯ и риском синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) [4]. Анализ уровня АМГ у женщин с впервые выявленными онкологическими заболеваниями является ценным инструментом при разработке стратегий сохранения фертильности. Наконец, определение уровня АМГ помогает разработать стратегию сохранения фертильности у женщин перед оперативным вмешательством на органах малого таза, в программах отложенного материнства, при диагностике преждевременной недостаточности яичников и др. Учитывая, что клинические факторы риска при преждевременной недостаточности яичников выявляются лишь у 50% женщин, мониторинг уровня АМГ у женщин репродуктивного возраста может своевременно диагностировать снижение овариального резерва и ориентировать пациенток на реализацию репродуктивной функции или криоконсервацию ооцитов/эмбрионов.

Для прогнозирования ответа яичников на КОС применяется несколько клинических маркеров, включая возраст женщины, уровни ФСГ и эстрадиола, а также КАФ. Так, аналитическая работа A. La Marca и соавт. показала, что АМГ в целом является лучшим прогностическим маркером ответа яичников на КОС, чем возраст, уровни ФСГ, эстрадиол и ингибин В [5]. Последующие проспективные многоцентровые исследования продемонстрировали также преимущество АМГ по сравнению с КАФ в прогнозировании ответа яични-

ков на стимуляцию. Зависимое от возраста снижение успешности ВРТ в основном обусловлено снижением не только количества, но и качества ооцитов. И если в случае количественной оценки овариального резерва мы ориентируемся на ряд параметров (возраст женщины, уровень АМГ, ФСГ, эстрадиола, КАФ), то оценка качества полученных ооцитов проводится лишь по субъективным параметрам – на основании установленных морфологических критериев. В идеале же оценка качества ооцитов должна проводиться на основании объективных маркеров, поэтому в последнее время все большее количество исследований посвящается изучению взаимосвязи различных маркеров и качества ооцитов, в том числе и АМГ.

Цель обзора – обобщение современных данных по клинической ценности АМГ в прогнозировании не только количественных, но и качественных результатов ВРТ.

АМГ и физиология яичников

АМГ представляет собой гликопротеин, принадлежащий к суперсемейству трансформирующих факторов роста β , который продуцируется у женщин исключительно гранулезными клетками мелких и крупных преантральных и мелких антральных фолликулов яичников. Это суперсемейство включает активины, ингибины, костные морфогенетические белки, а также факторы роста и дифференциации. АМГ влияет на экспрессию более 700 генов и действует опосредованно через рецепторы АМГ 2-го типа, BMPR1a (Alk3), BMPR1b (Alk6) или ACVR1 (Alk2). Этот маркер участвует в регуляции активации и роста фолликулов и скорости возобновления мейоза ооцитов.

Яичники плода женского пола начинают продуцировать АМГ примерно на 36-й неделе внутриутробного развития, затем уровень повышается на протяжении пубертатного периода, достигая пика в возрасте 25 лет, после чего начинает постепенно снижаться практически до недиагностируемых уровней в период менопаузы [6].

Как известно, у человека пол формируется непосредственно в момент оплодотворения, а вот эмбриональная половая дифференциация начинается на 6-й неделе гестации. У эмбриона мужского пола клетки Сертоли яичек секретируют АМГ и андрогены, под воздействием последних из вольфовых протоков формируется половая система по мужскому типу. АМГ вызывает необратимую регрессию мюллерова протока, которая завершается к концу 9-й недели гестации. В отсутствие АМГ мюллеровы протоки дифференцируются в матку, фаллопиевы трубы и верхнюю часть влагалища. У эмбрионов женского пола дефицит АМГ позволяет мюллерову протоку развиваться дальше, в то время как недостаток андрогенов вызывает регрессию вольфовых протоков, что приводит к формированию внутренних органов половой системы по женскому типу.

АМГ также регулирует процессы фолликулогенеза за счет сдерживания рекрута примордиальных и преантральных фолликулов. Это происходит опосредованно за счет снижения экспрессии фактора роста фибробластов, фактора роста кератиноцитов, фактора стволовых клеток в фолликулах. Когда преантральные фолликулы превращаются в более крупные антральные фолликулы, продукция АМГ снижается, фолликулы становятся более чувствительными к ФСГ, и формируется доминантный фолликул. A. Durlinger и соавт. [7] продемонстрировали, что у мышей с дефицитом АМГ отмечается усиление рекрутирования примордиальных фолликулов с одновременным усилением атрезии и ранним истощением овариального резерва фолликулов. Так как АМГ экспрессируется на фолликулах, у которых отсутствуют рецепторы к ФСГ, то его уровень относительно независим от уровня гонадотропинов, что позволяет определять уровень АМГ в любой день менструального цикла. Некоторые исследования показывают, что значения АМГ могут незначительно колебаться на протяжении менструального цикла, при этом наибольшие отклонения отмечаются у молодых женщин с более высоким базальным АМГ по сравнению с женщинами старшего репродуктивного возраста, у которых выявляются более низкие базальные

уровни АМГ [8]. Возможны также незначительные колебания уровня АМГ при измерении этого параметра в различных менструальных циклах.

На уровень АМГ оказывает влияние целый ряд факторов. Так, например, при СПКЯ диагностируются повышенные уровни АМГ [9], причина данного факта до конца не изучена. Повышенное содержание этого параметра в сыворотке может быть следствием воздействия ряда факторов, играющих ведущую роль в патогенезе СПКЯ, например гиперандрогенемии. Помимо гиперандрогенемии, гиперинсулинемия может выступить фактором повышенного синтеза АМГ. Принимая во внимание тот факт, что при СПКЯ происходит усиленная секреция андрогенов клетками гранулезы и теки под воздействием инсулина [10], нельзя исключить опосредованное влияние инсулина на синтез АМГ. Прием комбинированных оральных контрацептивов или введение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона могут снижать уровень АМГ, который обычно возвращается к исходным значениям через 3–4 мес после отмены препаратов. К факторам, снижающим уровень АМГ, относят эндометриоз, операции на органах малого таза (яичниках), генетические факторы (как премутация FMR1 и мутация BRCA1) [11–13]. Кроме того, на уровень АМГ могут оказывать влияние факторы окружающей среды и образ жизни пациентки. Так у курящих женщин отмечено более раннее начало менопаузы и более быстрое снижение уровня АМГ, предположительно, за счет истощения антральных фолликулов [14]. Отмечена также прямая зависимость между концентрацией АМГ в сыворотке и уровнем 25-гидроксивитамина D [15], что позволяет предположить участие витамина D в регуляции овариального резерва.

Прогнозирование количественных результатов ВРТ

В 2002 г. D. Seifer и соавт. впервые сообщили о взаимосвязи между уровнем циркулирующего АМГ и ответом яичников на лечение гонадотропином. Они обнаружили, что более высокий уровень АМГ в сыворотке в 3-й день стимуляции коррелировал с большим количеством полученных ооцитов. В частности, у женщин с хорошим ответом на КОС (получено ≥ 11 ооцитов) средние концентрации АМГ в сыворотке в 2,5 раза выше таковых, чем у женщин, у которых получено ≤ 6 ооцитов [16]. Позднее многочисленные исследования подтвердили, что уровни АМГ в сыворотке сильно коррелируют с количественными результатами ВРТ [17].

На протяжении последнего десятилетия увеличивается доля пациенток в программах ВРТ с бедным ответом яичников на КОС [18], который может быть обусловлен как снижением овариального резерва, так и недостаточным ответом яичников на стимуляцию при сохранном овариальном резерве. В любом случае, у пациенток отмечается более низкая частота наступления беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) по сравнению с женщинами того же возраста с нормальным ответом. Возможность точно просчитать слабый ответ на КОС критически важна, так как она помогает врачам надлежащим образом прогнозировать сниженную вероятность наступления беременности, а также оптимизировать протоколы для слабого ответа с целью улучшения результатов. Метаанализ 28 исследований с участием женщин, проходивших программу ЭКО, показал, что уровень АМГ является более точным прогностическим маркером бедного ответа на овариальную стимуляцию по сравнению с возрастом женщины [19]. Сочетание двух показателей (АМГ и возраст) не дало повышения точности прогноза. Дальнейшее углубленное изучение прогностической значимости АМГ с участием более 700 пациенток показало, что этот маркер более достоверен в прогнозировании слабого ответа яичников на стимуляцию по сравнению с КАФ и ингибином В ($p < 0,001$) [20].

Особый интерес у репродуктологов вызывает возможность прогнозирования результатов КОС у женщин со сниженным овариальным резервом. Систематический обзор,

проведенный A. La Marca и соавт., показал, что низкие пороговые значения АМГ (0,1–1,66 нг/мл) демонстрируют чувствительность, равную 76%, и специфичность – 79% [21]. Недостаточно высокий уровень специфичности может приводить к ложным прогнозам на КОС, поэтому уровень АМГ не должен использоваться как повод для отказа женщине в лечении.

Избыточный ответ яичников на стимуляцию гонадотропинами возникает примерно в 7% циклов ЭКО, а у женщин моложе 30 лет риск гиперстимуляции возрастает до 15% [22]. Установлено, что факторами риска развития СГЯ являются низкий индекс массы тела, молодой возраст и СПКЯ, но наиболее прогностически ценным фактором является наличие 15 и более фолликулов диаметром более 10 мм в день введения триггера хорионического гонадотропина человека [23]. Применение маркеров овариального резерва, таких как АМГ, для прогнозирования гиперстимуляции яичников может помочь репродуктологу в выборе соответствующего протокола КОС и при необходимости скорректировать дозу гонадотропина, а также своевременно проводить профилактические мероприятия СГЯ, такие как замена триггера, сегментация цикла и т.д.

В систематическом обзоре четырех исследований, в которых на основании уровня АМГ проводилось прогнозирование чрезмерного ответа на стимуляцию гонадотропинами, установлено, что высокие пороговые значения АМГ (3,36–5,0 нг/мл) обладают достаточной чувствительностью и специфичностью (53–90,5 и 70–94,9% соответственно) для прогнозирования СГЯ [24]. Метаанализ данных более 1 тыс. женщин, проведенный S. Broeg и соавт., показал, что АМГ является надежным прогностическим маркером избыточного ответа яичников на стимуляцию даже в случаях назначения низких доз гонадотропинов [25]. Полученные результаты свидетельствуют о надежности АМГ в качестве прогностического маркера КОС на введение гонадотропинов и подбора персонализированных протоколов овариальной стимуляции.

Особый интерес, на наш взгляд, представляют исследования, в которых анализируется взаимосвязь между уровнем АМГ и качеством ооцитов, эмбрионов и последующая частота имплантации, что позволяет позиционировать АМГ как маркер качества ооцитов.

Качество ооцитов и эмбрионов

Целый ряд исследований посвящен изучению взаимосвязи уровня АМГ с качеством ооцитов, качеством эмбрионов и/или частотой имплантации [26, 27]. В одном из первых исследований, изучавших потенциальную связь между АМГ и качеством ооцитов в циклах ЭКО/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), T. Ebner и соавт. обнаружили, что высокие и низкие уровни АМГ ассоциированы со сниженным качеством ооцитов. В группе пациенток с нормальным уровнем АМГ регистрировалось 50% ооцитов высокого качества, тогда как в группах пациенток с высоким и низким уровнем АМГ – лишь 30%.

При морфологическом исследовании ооцитов в группе пациенток с низким уровнем АМГ обнаруживалась темная центральная грануляция в цитоплазме, тогда как у пациенток с высоким уровнем АМГ отмечена агрегация гладкого эндоплазматического ретикулаума. В том же исследовании обнаружили, что уровни АМГ не коррелировали с частотой оплодотворения или качеством эмбрионов, оцениваемых на стадии дробления или бластоцисты [28]. Взаимосвязь между уровнем АМГ с качеством ооцитов, частотой оплодотворения ооцитов и последующей имплантацией эмбрионов подтверждена в работе E. Borges и соавт. Уровень АМГ в сыворотке ассоциирован такими морфологическими характеристиками ооцитов, как присутствие агрегатов гладкого эндоплазматического ретикулаума, крупного перивителлинового пространства, гранулярности перивителлинового пространства и др. [29].

Интересно, что в двух недавних исследованиях продемонстрирована взаимосвязь между уровнем АМГ и плоидностью эмбриона. Так A. La Marca и соавт. [30] сообщили о сильной взаимосвязи, которая не зависела от возраста пациентки, между уровнем АМГ и частотой формирования



**BECKMAN
COULTER**

ТЕСТ ACCESS АМН — ДОСТОВЕРНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ С ОБОСНОВАННОЙ ИНТЕРПРЕТАЦИЕЙ



Компания Beckman Coulter, Inc.:

- Разработчик теста на определение **Антимюллера гормона (АМГ)**
- Ручной и автоматический тест АМГ для любого потока лаборатории
- Держатель патента на антитела к АМГ
- 20-летний опыт в лабораторной оценке фертильности

ИСПОЛЬЗУЙТЕ РЕФЕРЕНСНЫЕ
ИНТЕРВАЛЫ АМГ ДЛЯ
РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ*

Для получения референсных интервалов
обращайтесь
askbeckmanrussia@beckman.com

www.beckmancoulter.com

*референсные интервалы разработаны для анализаторов Beckman Coulter

эуплоидных blastocysts в программах ЭКО/ИКСИ. Увеличение уровня АМГ на 1 нг/мл повышало на 27% вероятность получения эуплоидной blastocysts для последующего переноса в полость матки. В своем исследовании X. Ji-ang и соавт. [31] выявили закономерность, что сниженный уровень АМГ (<1,50 нг/мл) ассоциируется с повышенным риском анеуплоидии эмбрионов лишь у женщин старшего репродуктивного возраста (>35 лет), у более молодых женщин такой закономерности не выявлено. Возможно, данный факт связан с большей вероятностью получения анеуплоидных эмбрионов у женщин старше 35 лет. Полученные данные свидетельствуют о том, что низкий уровень АМГ может быть прогностическим фактором риска анеуплоидии эмбрионов. Возможно, что низкие уровни АМГ отражают не только сокращение фолликулярного резерва, но также снижение продукции АМГ отдельными фолликулами, что может указывать на низкое качество ооцитов. Так, исследовательской группой под руководством R. Fanchin и соавт. при изучении взаимосвязи между способностью гранулезных клеток продуцировать АМГ и имплантационным потенциалом последующего эмбриона установлено наличие выраженной корреляции между фолликулярным уровнем АМГ и имплантацией эмбрионов [32]. Более того, несмотря на то, что АМГ секретируется в основном гранулезными клетками преантральных и мелких антральных фолликулов, экспрессия АМГ отмечается в кумулюсных клетках, окружающих преовуляторный ооцит. Кумулюсные клетки, как известно, также информативны в отношении оценки качества ооцита, так как их профиль экспрессии генов, уровень апоптоза и длина теломер ассоциированы с качеством последующих эмбрионов и их имплантационным потенциалом. Кроме того, нужно отметить, что установлена также взаимосвязь между базальными уровнями АМГ и целостностью и жизнеспособностью ДНК кумулюсных клеток, что также свидетельствует о возможности маркера прогнозировать качество ооцитов.

Так как АМГ синтезируется ооцитами, потенциально способными к оплодотворению, то интересны также работы, анализирующие его уровень с частотой оплодотворения ооцитов и последующей имплантацией эмбрионов. Так, в своей работе K. Majumder и соавт. [33] обнаружили выраженную корреляцию между уровнем АМГ и количеством оплодотворенных ооцитов. Ретроспективный анализ E. De Conto и соавт. [34] показал прямую зависимость между уровнем АМГ и частотой формирования blastocysts ($p < 0,002$), не зависящей от возраста пациенток. Аналогичные результаты получены в последующем ретроспективном исследовании, где у пациенток как моложе, так и старше 35 лет высокий уровень АМГ коррелировал с высокой частотой формирования blastocysts [35]. Дальнейшее изучение тематики продолжилось по оценке взаимосвязи между уровнем АМГ и вынашиванием беременности. Так, B. Lyttle Schumacher и соавт. провели проспективное когортное исследование с участием более 500 женщин, у которых перед наступлением самопроизвольной беременности измеряли уровень АМГ. После поправки на возраст матери, индекс массы тела, расовую принадлежность, наличие выкидышей в анамнезе установлено, что у женщин с АМГ=0,4 нг/мл и менее риск невынашивания беременности повышается в 2,3 раза по сравнению с пациентками с уровнем АМГ=1,0 нг/мл и выше [36]. Полученные результаты согласуются с недавним проспективным когортным исследованием, которое показало наличие обратно пропорциональной взаимосвязи между риском невынашивания беременности и уровнем АМГ. Эта взаимосвязь подтверждена как в группе пациенток до 35 лет, так и старшего репродуктивного возраста (старше 35 лет) [37]. B. Tarasconi и соавт. [38] провели аналогичное исследование, но с участием большего числа пациенток ($n=1060$), и также установили обратно пропорциональную взаимосвязь между уровнем АМГ и частотой невынашивания беременности, которая также не зависела от возраста женщины. Напротив, чрезмерно высокие уровни АМГ ассоциированы с повышенным риском выкидыша, что показано в работе N. Gleicher и соавт. [39]. В целом нужно отметить, что уро-

вень АМГ обратно пропорционален риску невынашивания беременности, что свидетельствует о том, что АМГ отражает также качество ооцитов и последующих эмбрионов.

Очевидно, что представленные данные не являются достаточными, и необходимо проводить дальнейшие исследования по изучению роли АМГ в оценке качества ооцитов и эмбрионов.

Диагностические тест-системы для определения уровня АМГ

За последние 20 лет произошла значительная эволюция методов лабораторного определения АМГ. В широкую клиническую практику определение уровня АМГ вошло в 1999 г., когда разработали первые диагностические тест-системы массового использования – Immunotech (IOT) и Diagnostic Systems Lab (DSL). Поток исследований АМГ был практически поровну поделен между этими двумя методами, что представляло некоторую сложность в интерпретации результатов, так как в тест-системах использовались разные антитела и стандарты прослеживаемости, соответственно, разница между получаемыми результатами была значительная. После того, как компании Immunotech и Diagnostic Systems Lab вошли в состав международной компании Beckman Coulter Inc., данная проблема решилась путем разработки новой микропланшетной тест-системы для иммуноферментного анализа (ИФА) – АМН Gen II, объединившей два метода определения АМГ в один, с сохранением наиболее перспективных характеристик каждой. Таким образом, на рынке появился единый метод тестирования АМГ, где использованы антитела DSL и стандарт IOT, что позволило добиться единообразия результатов [40]. Далее на смену тест-системе АМН Gen II, выполняемой в режиме «ручного» ИФА, ожидаемо пришел полностью автоматический иммунохемилюминесцентный анализ, также разработанный Beckman Coulter Inc. – Access АМН. Использование тех же антител позволило говорить о взаимозаменяемости результатов при повышении аналитических характеристик тестирования, таких как повышение чувствительности теста в 16 раз, ускоренное получение результатов (в 4 раза быстрее при автоматизации процесса) и сокращение трудозатрат до 80%. На сегодняшний день на рынке существует несколько диагностических тестов для определения АМГ, ключевыми из которых являются Access АМН (Beckman Coulter Inc.) и Roche АМН Plus (Roche Diagnostics International Ltd), причем последний также использует адаптированные антитела метода АМН Gen II (Beckman Coulter Inc.) и прослеживается к его внутреннему стандарту. Это важно в том числе для эффективного продолжения процесса международной стандартизации метода определения АМГ [41]. Со всем недавно одна из таких автоматизированных платформ получила разрешение Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для определения резерва яичников (<http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-cle-to-roche-anti-mullerian-hormone-test-elec-sys>). В то же время возникает вопрос о взаимозаменяемости результатов, полученных на разных диагностических платформах. Результаты исследования A. La Marca и соавт. (2020 г.) показали, что данные, полученные методом Access АМН и Elecsys АМН для определения стартовой дозы фоллитропина дельта, в программах КОС в целом сопоставимы (разница составляет лишь 12%) [41].

Заключение

В последние 15 лет АМГ завоевал лидерство в качестве наиболее информативного биохимического маркера, отражающего состояние яичников. Он считается самым ранним и наиболее чувствительным маркером репродуктивного старения, коррелируя с пулом первичных фолликулов, помогает определить стартовую дозу гонадотропинов при КОС. Точность АМГ в прогнозировании реакции яичников на стимуляцию, возможно, привела к его наиболее широкому использованию в клинике на сегодняшний день: индивидуализация подбора протоколов стимуляции и профилактика рисков гиперстимуляции яичников, консульти-

рование по планированию беременности и сохранению фертильности.

Несмотря на подтвержденную способность АМГ представлять количественную информацию о состоянии яичников, в настоящее время лишь накапливаются знания о его возможности отражать качество ооцитов. Углубленное изучение патофизиологии АМГ, возможно, приведет к разработке новых фармакологических подходов к лечению с использованием агонистов и/или антагонистов АМГ для решения широкого спектра проблем в области репродукции. Необходимо также проводить дальнейшее изучение роли АМГ при различных гинекологических заболеваниях, затрагивающих гормональную функцию яичников.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

1. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 129–40.
2. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP et al. Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002; 77: 468–71.
3. Depmann M, Eijkemans MJ, Broer SL et al. Does AMH Relate to Timing of Menopause? Results of an Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103 (10): 3593–600. DOI: 10.1210/clinem.2018-00724
4. Garg D, Tal R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome *Reproductive BioMedicine Online* 2016; 33 (1): 15–28.
5. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010; 16: 113–1305.
6. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N et al. Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (10): 3836–44.
7. Durlinger AL, Kramer P, Karels B et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999; 140: 5789–579.
8. Sowers M, McConnell D, Gast K et al. Anti-Mullerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles. *Fertil Steril* 2010; 94: 1482–6.
9. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2011; 26 (11): 3123–9.
10. Lin YH, Chiu WC, Wu CH et al. Anti-mullerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011; 96 (1): 230–5.
11. Beden J, Vrtacnik-Bokal E, Virant-Klun I. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility. *J Assist Reprod Genet* 2020; 37: 89–100.
12. Pacheco A, Cruz M, Iglesias C et al. Very low anti-mullerian hormone concentrations are not an independent predictor of embryo quality and pregnancy rate. *Reprod Biomed Online* 2018; 37: 113–9.
13. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2011; 26: 1768–74.
14. Sowers MR, McConnell D, Yosef M et al. Relating smoking, obesity, insulin resistance, and ovarian biomarker changes to the final menstrual period. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1204: 95–103.
15. Dennis NA, Houghton LA, Jones GT et al. The level of serum anti-Mullerian hormone correlates with vitamin D status in men and women but not in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (7): 2450–5.
16. Seifer DB, Mac Laughlin D, Christian BBA et al. Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002; 77 (3): 468–7.
17. Hayes E, Kushnir V, Ma X et al. Intra-cellular mechanism of anti-Mullerian hormone (AMH) in regulation of follicular development. *Mol Cell Endocrinol* 2016; 433: 56–65.
18. Назаренко Т.А. Эндокринные факторы женского и мужского бесплодия. Принципы гормонального лечения: монография. М., 2017. [Nazarenko T.A. Endocrine factors of female and male infertility. Principles of hormonal treatment: monograph. Moscow, 2017 (in Russian).]
19. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 26–36.
20. Arce JC, La Marca A, Mirner Klein B et al. Antimullerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. *Fertil Steril* 2013; 99: 1644–53.
21. Александрова Н.В., Марченко Л.А. Современные подходы к оценке овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2007; 13 (2): 22–9. [Aleksandrova N.V., Marchenko L.A. Sovremennye podkhody k otsenke ovarial'nogo rezerva u zhenshchin s prezhdevremennoi nedostatochnost'iu iaichnikov (obzor literatury). *Problemy reproduksii*. 2007; 13 (2): 22–9 (in Russian).]
22. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 124–40.
23. Tarlatzi TB, Venetis CA, Devreker F et al. What is the best predictor of severe ovarian hyperstimulation syndrome in IVF? A cohort study. *J Assist Reprod Genet* 2017; 34: 1341–51.
24. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010; 16: 113–30.
25. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 26–36.
26. Melado Vidales L, Fernandez-Nistal A, Martinez Fernandez V et al. Anti-Mullerian hormone levels to predict oocyte maturity and embryo quality during controlled ovarian hyperstimulation. *Minerva Ginecol* 2017; 69: 225–32.
27. Yao L, Zhang W, Li H et al. The role of serum AMH and FF AMH in predicting pregnancy outcome in the fresh cycle of IVF/ICSI: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 1755–67.
28. Ebner T, Sommergruber M, Moser M et al. Basal level of anti-Mullerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2006; 21: 2022–6.
29. Borges E, Braga D, Setti A et al. The predictive value of serum concentrations of anti-Mullerian hormone for oocyte quality, fertilization, and implantation. *JBRA Assist Reprod* 2017; 21: 176–82.
30. La Marca A, Minasi MG, Sighinolfi G et al. Female age, serum anti-mullerian hormone level, and number of oocytes affect the rate and number of euploid blastocysts in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2017; 108: 777.e772–83.e772.
31. Jiang X, Yan J, Sheng Y et al. Low anti-Mullerian hormone concentration is associated with increased risk of embryonic aneuploidy in women of advanced age. *Reprod Biomed Online* 2018; 37: 178–83.
32. Fanchin R, Mendez Lozano DH, Frydman N et al. Anti-Mullerian hormone concentrations in the follicular fluid of the preovulatory follicle are predictive of the implantation potential of the ensuing embryo obtained by in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1796–802.
33. Majumder K, Gelbaya TA, Laing I, Nardo LG. The use of anti-Mullerian hormone and antral follicle count to predict the potential of oocytes and embryos. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150: 166–70.
34. De Conto E, Genro VK, da Silva DS et al. AMH as a prognostic factor for blastocyst development. *JBRA Assist Reprod* 2015; 19: 131–4.
35. Kavoussi SK, Odenwald KC, Boehnlein LM et al. Antimullerian hormone as a predictor of good-quality supernumerary blastocyst cryopreservation among women with levels <1 ng/mL versus 1–4 ng/mL. *Fertil Steril* 2015; 104: 633–6.
36. Lyttle Schumacher BM, Jukic AM, Steiner AZ. Anti-Mullerian hormone as a risk factor for miscarriage in naturally conceived pregnancies. *Fertil Steril* 2018; 109: 1065.e1–71.e1.
37. McCormack CD, Leemaqz SY, Furness DL et al. Anti-Mullerian hormone levels in recurrent embryonic miscarriage patients are frequently

- abnormal, and may affect pregnancy outcomes. J Obstet Gynaecol* 2019; 39: 623–7.
38. Tarasconi B, Tadros T, Ayoubi JM et al. Serum anti-Müllerian hormone levels are independently related to miscarriage rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2017; 108: 518–24.
39. Gleicher N, Kushnir VA, Sen A et al. Definition by FSH, AMH and embryo numbers of good-, intermediate- and poor-prognosis patients suggests previously unknown IVF outcome-determining factor associated with AMH. *J Transl Med* 2016; 14: 172.
40. Nelson SM, La Marca A. The journey from the old to the new AMH assay: how to avoid getting lost in the values. *Reprod Biomed Online* 2011; 23 (4): 411–20. DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.06.011
41. La Marca A, Tolani AD, Capuzzo M. The interchangeability of two assays for the measurement of anti-Müllerian hormone when personalizing the dose of FSH in in-vitro fertilization cycles. *Gynecol Endocrinol* 2020; 28: 1–5. DOI: 10.1080/09513590.2020.1810659

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Александрова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, Научно-образовательный центр вспомогательных репродуктивных технологий с клиническим отделением им. Ф. Паулсена ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: alexandrova.ncagip@gmail.com; ORCID: 000-0001-7353-9515

Natalia V. Aleksandrova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: alexandrova.ncagip@gmail.com; ORCID: 000-0001-7353-9515

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020