



© И. П. Николаенков, В. В. Потин,
М. А. Тарасова

АНТИМЮЛЛЕРОВ ГОРМОН И СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

НИИ акушерства и гинекологии им.
Д. О. Отта СЗО РАМН, Санкт-Петербург

УДК: 618.11–006.2–031.14–07

■ Наиболее распространённой формой нормогонадотропной недостаточности яичников, гиперандрогемии и ановуляторного бесплодия является синдром поликистозных яичников. Одной из вероятных причин данной патологии является нарушение фолликулогенеза, которому сопутствует избыточная продукция тканью яичников антимюллера гормона. Приведены современные данные о структуре, биологических свойствах и о его роли в патогенезе синдрома поликистозных яичников.

■ **Ключевые слова:** антимюллеров гормон; синдром поликистозных яичников; ановуляция.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — это заболевание, характеризующееся нарушением процессов фолликулогенеза, задержкой фолликулов на стадии малых и больших антральных при сохранении числа примордиальных, отсутствием инициации доминантного фолликула и, как следствие, нарушением процессов овуляции, клинически проявляющимся опсо- и аменореей; гирсутизмом, угревой сыпью; изменением размера, формы и структуры яичников в виде их поликистозной трансформации [56].

Синдром поликистозных яичников выявляется у 6–8% женщин репродуктивного возраста [9, 10]. В этих пределах его частота варьирует у представительниц различных этнических групп [29]. В России она составляет 6,4% [3]. СПЯ является самой распространённой формой гиперандрогемии, занимая 80–90% в его структуре [41].

СПЯ диагностируется у 15–20% женщин с бесплодием [11]. Среди больных с функциональным бесплодием доля этого синдрома достигает 53% [6], причём при ановуляции его частота приближается к 75% [4].

Рядом исследователей было обнаружено повышение содержания антимюллера гормона (АМГ) в крови [1, 2, 49], фолликулярной жидкости [17] и гранулёзных клетках антральных фолликулов [1, 50] яичников больных СПЯ.

АМГ представляет собой димерный гликопротеид с молекулярной массой 140 кДа, состоящий из двух гомологичных субъединиц, объединённых дисульфидной связью. АМГ относится к семейству цитокинов трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β) [17]. Это семейство включает в себя более тридцати пяти структурно схожих пептидов. Сюда входят активины, ингибины, костный морфогенетический белок [43].

Расщепляясь, АМГ образует активный С-концевой фрагмент. Его мишенями являются только органы репродуктивной системы. Члены семейства трансформирующего фактора роста- β реализуют свои функции после взаимодействия с трансмембранными серин/треонин киназными рецепторами. АМГ действует на специфические рецепторы двух типов: АМГР-I и АМГР-II. Рецепторы АМГ II типа появляются после соединения специфических лигандов, независимых от рецепторов I типа, однако для запуска сигнального пути действия АМГ необходимо наличие рецепторов обоих типов [20]. Рецепторы I типа имеют промежуточное значение, так как их активация происходит уже после запуска сигнального пути АМГ, когда рецепторы II типа уже активированы [38].

В середине XX века проведены первые эксперименты, показавшие, что эмбриональные яички млекопитающих выделяют субстанцию, которая способна вызывать регрессию Мюллера протока и приводить к фенотипической перестройке организма по мужскому типу. Это вещество в

1947 году впервые выделил французский эндокринолог Alfred Jost. Вещество было названо «антимюллеровская субстанция» или антимюллеров гормон. В 1986 году АМГ был отнесен к семейству ТФР- β [17].

АМГ продуцируется эмбриональными яичками и приводит к регрессии Мюллера протока у плодов мужского пола. При дефиците АМГ или его рецептора формируется синдром персистенции Мюллера протока, который характеризуется наличием маточных труб, матки и верхней трети влагалища у генетически-детерминированных плодов мужского пола [13].

Длительное время считалось, что АМГ выполняет исключительно функцию регрессии Мюллера протока у плодов мужского пола, однако в дальнейшем выяснились иные функции этого гормона, относящиеся к тканям яичников, где АМГ продуцируется, начиная с 36-й недели внутриутробного развития [53] вплоть до менопаузы. В неонатальном периоде его уровень в сыворотке крови постепенно увеличивается, достигая максимума к пубертатному периоду, в течение репродуктивного возраста снижается и достигает неопределяемых значений к менопаузе [49]. Антимюллеров гормон продуцируется гранулёзными клетками растущих фолликулов от стадии первичных, достигая максимума в малых антральных и практически исчезает в фолликулах размерами более 9 мм [49]. Он не синтезируется ни атретическими фолликулами, ни клетками теки. Уровень АМГ в крови тесно коррелирует с количеством антральных фолликулов [21, 32, 39, 48, 50, 61].

Durlinger A. L. и соавторы [24] проводили обработку яичников двухдневных мышей рекомбинантным АМГ. Контролем служили интактные яичники мышей того же возраста. В этот период яичники мышей содержат отдельные ооциты, примордиальные и единичные первичные фолликулы. Через два дня в исследуемой группе количество первичных фолликулов было на 40% меньше, чем в контрольной группе. Из этого был сделан вывод, что АМГ тормозит формирование первичных фолликулов.

Grossman M. и соавторы [30] культивировали *in vitro* клетки гранулёзы, полученные из яичников женщин во время проведения экстракорпорального оплодотворения. В культуре клеток определяли содержание эстрадиола и уровень экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты цитохрома P-450 (м-РНК СУР-19). Содержание эстрадиола было значимо больше там, где культивирование клеток происходило без добавления АМГ. Кроме того, обработка культуры клеток АМГ приводила как к сниже-

нию эстрадиола, так и к уменьшению содержания м-РНК СУР-19. Полученные результаты говорят о снижении экспрессии ФСГ-зависимой ароматазы клеток гранулёзы под воздействием АМГ.

Учитывая тот факт, что содержание АМГ в фолликулярной жидкости преобладающего и доминантного фолликулов ничтожно мало [49], т. е. АМГ находится в фолликулах, находящихся в стадиях, предшествующих гормонально-зависимому росту, некоторыми исследователями выдвинуто предположение, что АМГ защищает фолликулы от преждевременного митогенного влияния фолликулостимулирующего гормона [1].

Содержание в сыворотке крови АМГ отрицательно коррелирует с возрастом. В исследовании, охватившем более тысячи женщин от 20 до 50 лет с регулярным менструальным циклом, было показано, что среднее содержание АМГ в сыворотке крови женщин возрастной группы от 20 лет до 31 года составляет 4,2 нг/мл, тогда как к возрастному периоду от 41 года до 50 лет снижается до 0,6 нг/мл [32] (рис. 1).

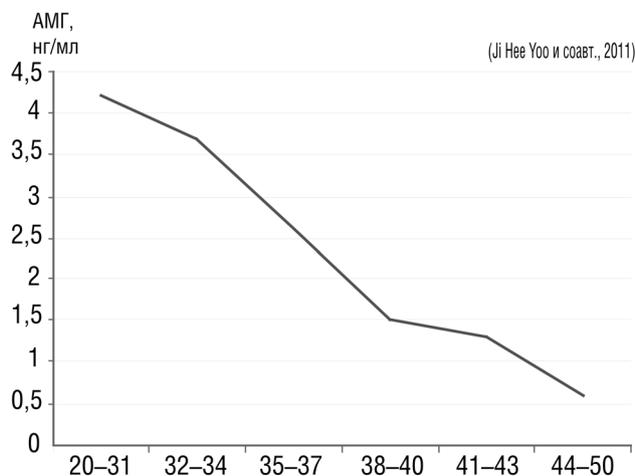


Рис. 1. Связь уровня АМГ с возрастом женщин

Исследование, проведенное Saifer D. B. с соавторами [57] и охватившее 17120 женщин в возрасте от 24 до 50 лет позволило выявить не только средний уровень АМГ в крови, характерный для определенного возраста, но и определить темп снижения его уровня, который составил 0,2 нг/мл ежегодно до 40 лет и 0,1 нг/мл в год после 40 лет. Построение графика снижения АМГ для каждой конкретной женщины может дать достаточно точное представление о возрасте предстоящей менопаузы.

Имеются данные о том, что АМГ практически не подвержен колебаниям в течение менструального цикла [31, 37], не меняется во время бере-

менности [34], во время приема агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГРГ) [44] и контрацептивных препаратов [8, 21]. В дальнейшем было показано существенное его снижение в сыворотке крови при использовании комбинированных оральных контрацептивных препаратов, содержащих этинилэстрадиол и дезогестрел, вагинальных колец, содержащих этинилэстрадиол и этоноргестрел и трансдермальных пластырей, содержащих этинилэстрадиол и норэргестромин [33]. Кроме того, более низкие значения уровня АМГ были определены в крови у женщин, применявших гормональные контрацептивные препараты [22]. В течение менструального цикла незначительные колебания АМГ вполне могут присутствовать и характеризуются некоторым его снижением в секреторную фазу [59].

В отделениях вспомогательных репродуктивных технологий определение в крови АМГ является рутинным методом исследования, как прогностического критерия эффективности стимуляции яичников и получения необходимого числа ооцитов, удовлетворяющих репродуктологическим критериям качества [7, 36, 61]. Содержание АМГ в сыворотке крови коррелирует с чувствительностью ответа яичников на гонадотропную стимуляцию [15]. В последние годы большое внимание уделяется изучению связи АМГ с синдромом гиперстимуляции яичников [46]. В проспективном исследовании была выявлена достоверная положительная связь эффективности стимуляции овуляции гонадотропинами с уровнем АМГ в сыворотке крови, а также с благоприятным течением последующей беременности [47]. Проведенное Broekmans F. J. и соавторами [14] исследование не подтвердило наличие закономерности исходов беременностей после ЭКО с содержанием АМГ в сыворотке крови. В этих исследованиях не выделялись группы больных с высоким содержанием АМГ в сыворотке крови, поэтому эти результаты могут значительно отличаться от предшествующих.

Уровень АМГ резко повышен в крови 93% больных гранулёзоклеточным раком яичников. Среднее его значение составляет 190,3 нг/мл при вариабельности от 2 нг/мл до 1124 нг/мл [54, 55]. Повышение содержания АМГ в сыворотке крови больных гранулёзоклеточным раком яичников на 4–5 месяцев предшествует развитию клинической картины этого заболевания, поэтому АМГ является высокоинформативным маркером и хорошим диагностическим критерием этого заболевания. Кроме того, АМГ является высокоинформативным критерием возможности послеоперационного рецидивирования гранулёзоклеточного рака. Несмотря на то, что большинство

опухолей яичников происходит из целомического эпителия, в настоящее время всё большее количество исследований свидетельствует о том, что доля опухолей из фимбриального отдела маточных труб и прочих компонентов мюллерова протока неуклонно растёт [23]. Так как АМГ приводит к редукции мюллеровых протоков у плодов мужского пола, возникло предположение о возможности применения АМГ для лечения опухолей этого происхождения. Причём *in vitro* уже получены данные о регрессе опухолевых клеток под воздействием АМГ. Masiakos P. T. с соавторами [42] провели обработку культур клеток, полученных от 27 больных с серозной цистаденокарциномой яичников III–IV стадии заболевания рекомбинантным АМГ. Те опухолевые клетки, которые содержали АМГР-II, в 82% не создавали колоний и скорость их деления резко снижалась. Stephen A. E. и соавторы [58] проводили эксперименты, в которых лабораторным мышам под почечную капсулу вводились клетки рака яичника человека. После появления опухоли наблюдали за её ростом в контрольной группе и в группе мышей, парентерально получавших рекомбинантный АМГ. У мышей, получавших рекомбинантный АМГ в течение двух или трех недель, размеры опухоли были статистически значимо меньше.

СПЯ характеризуется увеличением числа антральных фолликулов в яичниках, отсутствием селекции доминантного фолликула при сохраненном числе примордиальных и первичных фолликулов. Одним из звеньев этих изменений фолликулогенеза может быть АМГ.

В конце 90-х годов прошлого столетия выявлено, что уровень АМГ в сыворотке крови больных СПЯ в 2–3 раза выше, чем у женщин с неизменёнными яичниками [27]. Изначально предполагалось, что это повышение связано с увеличением количества малых антральных фолликулов, затем было показано, что продукция АМГ гранулёзными клетками больных СПЯ, сопровождающегося ановуляцией, в 75 раз выше, чем в нормальных яичниках [49]. Кроме того было выявлено, что содержание АМГ в фолликулярной жидкости больных СПЯ, сопровождающегося ановуляцией, в 5 раз выше, чем у при СПЯ в овуляторном цикле [19]. Pellatt L. с соавторами [49] показали, что активность клеток гранулёзы, продуцирующих АМГ, у больных СПЯ в 18 раз выше, чем у здоровых женщин. В последующих исследованиях был найден ряд симптомов заболевания, с которыми коррелирует содержание АМГ в сыворотке крови больных СПЯ. Так, Píouka A. и соавторами [52] были выделены четыре группы больных СПЯ: в первой

группе у больных имелась ановуляция, проявляющаяся нарушением менструального цикла по типу опсо- или аменореи, гиперандрогенемия и поликистозная трансформация яичников по данным ультразвукового исследования, во второй — ановуляция и гиперандрогенемия, в третьей — гиперандрогенемия и поликистозная трансформация яичников, в четвертой — ановуляция и поликистозная трансформация яичников. Были обследованы 50 больных СПЯ, у 25 больных отмечалось ожирение, у 25 определялась нормальная масса тела. В контрольную группу входили женщины с овуляторным менструальным циклом. Содержание АМГ в сыворотке крови было значительно выше у больных первой и второй группы, чем у больных третьей и четвертой группы. У женщин контрольной группы уровень АМГ в крови был ниже, чем у больных третьей и четвертой группы. У женщин с ожирением уровень АМГ в крови был ниже, чем у женщин с нормальной массой тела. Pellatt L. с соавторами [50] показали, что увеличение числа фолликулов даёт только 5,3% от прироста уровня АМГ, остальное же является результатом увеличенной его продукции клетками гранулёзы.

При СПЯ происходит увеличение содержания в яичниках фолликулов размерами 2–7 мм, и отсутствует инициация доминантного фолликула, что вероятнее всего связано с блокированием АМГ экспрессии ФСГ-зависимой ароматазы клеток гранулёзы [30]. Рядом исследователей [24, 25, 62] показано, что АМГ тормозит формирование первичных фолликулов, задерживая их на стадии примордиальных. Кроме того, в исследованиях на мышцах показано, что АМГ участвует в формировании пула примордиальных фолликулов [48].

Причина повышения АМГ в сыворотке крови при СПЯ остаётся неизвестной. Повышенное его содержание в сыворотке крови может быть следствием воздействия ряда факторов, играющих ведущую роль в патогенезе СПЯ, например гиперандрогенемии. В поддержку этой гипотезы свидетельствуют данные о положительной корреляции между уровнем АМГ в крови и андрогенами, независимо полученные Pigny P. и соавторами в 2003 году [51], Laven J. S.E. и соавторами в 2004 году [39] и Eldar-Geva T. и соавторами в 2005 году [26]. Так, в исследовании Pigny P. и соавторов [51], включившем 59 больных СПЯ и 45 женщин контрольной группы, была выявлена достоверная положительная связь между АМГ, уровнем свободного тестостерона и андростендиона в сыворотке крови. У женщин с гиперандрогенемией и поликистозно изменёнными яичниками уровень АМГ в сыворотке крови был

выше, чем у женщин с поликистозно изменёнными яичниками без гиперандрогенемии [26]. Но результаты последующих исследований скорее опровергают гипотезу о стимулирующем влиянии андрогенов на прирост АМГ, чем подтверждают её. Несмотря на то, что в начале исследования, проведённого Carlsen S. M. и соавторами [16], имелась прямая корреляция между уровнем АМГ и андрогенами в крови больных СПЯ, после шестимесячного торможения синтеза андрогенов дексаметазоном уровень АМГ оставался неизменным.

Помимо гиперандрогенемии, гиперинсулинемия также может претендовать на роль причины повышенного синтеза АМГ яичниками больных СПЯ. Значительно чаще гиперинсулинемия встречается у больных с ановуляторным, чем с овуляторным менструальным циклом [18]. Принимая во внимание факт усиления инсулином стимулированной гонадотропинами секреции андрогенов клетками гранулёзы и теки [64], нельзя исключить вторичной, опосредованной зависимости эффектов инсулина на синтез АМГ. Вместе с тем другими исследователями [35] связи уровня андрогенов и АМГ не было прослежено, но была продемонстрирована связь между содержанием АМГ в сыворотке крови и инсулинорезистентностью. Eldar-Geva T. с соавторами [26] и Pigny P. с соавторами [51] эта вероятная причина повышения уровня АМГ не была подтверждена. Кроме того, при снижении уровня инсулина в крови при лечении больных СПЯ и восстановлении овуляции, последующего уменьшения содержания АМГ в крови не происходило [12, 16]. Двойное слепое исследование, проведённое Carlsen S. M. с соавторами [16], включало 50 больных СПЯ, которые соблюдали диету и получали метформин в дозе 850 мг три раза в сутки. Больные были рандомизированы в 2 группы: 25 человек принимали 0,25 мг дексаметазона ежедневно, 25 человек — плацебо. Исследование длилось 26 недель, завершило его 36 человек. Результаты оценивались спустя 8 и 26 недель лечения. Базальный уровень АМГ в крови, составивший в среднем 7,1 нг/мл, положительно коррелировал с уровнем тестостерона и отрицательно — с уровнем в крови ДГЭА-С. Шестимесячная терапия метформином и дексаметазоном не привела к снижению подавлению синтеза АМГ.

Диетотерапия больных СПЯ, приводящая к увеличению количества овуляторных менструальных циклов, сопровождалась снижением уровня АМГ в сыворотке крови [45]. Thomson R. L. и соавторами [60] установили, что на фоне лечения метформином уже через месяц

происходит уменьшение числа антральных фолликулов, но вместе с этим уровень АМГ в крови остаётся неизменным [12]. Через 4–8 месяцев применения метформина уровень АМГ в сыворотке крови больных СПЯ снижается [28].

Одним из самых надёжных методов достижения овуляции у больных СПЯ является стимуляция ФСГ. У женщин, получавших рекомбинантный человеческий ФСГ, содержание АМГ в сыворотке крови уменьшалось на фоне лечения [35], свидетельствуя о том, что снижение секреции АМГ является необходимым условием восстановления овуляции. Терапия ФСГ больных СПЯ приводит к значительному снижению продукции АМГ гранулёзными клетками, что не происходит в яичниках здоровых женщин [49]. Некоторые исследователи [27, 35] продемонстрировали отрицательную корреляцию между уровнями эстрадиола и АМГ в сыворотке крови больных СПЯ.

Важное место в лечении СПЯ занимает хирургический метод. Он применяется, претерпевая эволюционные изменения, на протяжении практически целого века. В мировой науке первое описание клинической картины СПЯ, а также метода хирургического лечения посредством клиновидной резекции трети каждого яичника, связана с именами И. Штейна и М. Левенталья и датируется 1935 годом. Тем не менее отечественным врачом С. К. Лесным уже в 1928 году были представлены сведения об эффективности клиновидной резекции яичников у больных с олиго- и аменореей, ожирением, гипертрихозом и увеличенными в размерах яичниками [5]. Свыше 30 лет клиновидная резекция яичников с удалением до 75% их ткани оставалась единственным методом лечения СПЯ. Развитие лапароскопической техники позволило не только снизить частоту послеоперационных осложнений, характерных для лапаротомии, но и ввести этот метод в ряд рутинных способов лечения СПЯ. Оперативное вмешательство влечёт за собой уменьшение размеров яичников и снижение в крови АМГ, приводя к восстановлению овуляции [4].

Таким образом, в настоящее время получено достаточное количество данных о структуре и биологических свойствах антимюллерова гормона. Повышенное содержание АМГ в крови больных СПЯ следует считать твердо установленным фактом. Остается неясным вопрос: является ли это повышение АМГ вторичным по отношению к гипоталамо-гипофизарным нарушениям или первично-овариальным повреждениям, приводящим к увеличению числа антральных фолликулов и ановуляции. Решить эту проблему помогут исследования, направленные на изучение связи АМГ и овариальной ароматазы.

Литература

1. *Бедия З. Н., Орлов В. М.* Антимюллеровый фактор. Журнал акушерства и женских болезней. 1999; 2: 66–70.
2. *Боярский К. Ю., Гайдуков С. Н.* Роль антимюллерова гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях. Журнал акушерства и женских болезней. 2009; 3: 74–83.
3. *Дедов И. И., Г. А. Мельниченко, Т. В. Чеботникова и др.* Распространенность и клиническая картина синдрома поликистозных яичников в популяции Москвы. Клиническая эндокринология. 2010; 4: 7–8.
4. *Дедов И. И., Мельниченко Г. А.* ред. Синдром поликистозных яичников: Руководство для врачей. М.: МИА; 2007.
5. *Лесной С. К.* Частичная резекция яичников при олигоменорее и аменорее. Акушерство и гинекология. 1928; 7: 16–19.
6. *Назаренко Т. А.* Женское бесплодие, обусловленное нарушениями процесса овуляции (клиника, диагностика, лечение). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 1998.
7. *Al-Qahtani A., Groome N.* Anti-Mullerian hormone: Cinderella finds new admirers. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91: 3760–2.
8. *Arbo E., Vetori D. V., Jimenez M. F.* et al. Serum anti-mullerian hormone levels and follicular cohort characteristics after pituitary suppression in the late luteal phase with oral contraceptive pills. Human Reproduction. 2007; 22: 3192–6.
9. *Asuncion M., Calvo R. M., San Millan J. L.* et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85 (7): 2434–8.
10. *Azziz R., Woods K. S., Reyna R.* et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89: 2745–9.
11. *Badawy A., Elnashar A.* Treatment options for polycystic ovary syndrome. Int. J. Womens Health. 2011; 3: 25–35.
12. *Bayrak A., Terbell H., Urwitz-Lane R.* et al. Acute effects of metformin therapy include improvement of insulin resistance and ovarian morphology. Fertil. Steril. 2007; 87: 870–5.
13. *Behringer R. R., Finegold M. J., Cate R. L.* Müllerian inhibiting substance function during mammalian sexual development. Cell. 1994; 79: 415–25.
14. *Broekmans F. J., Kwee J., Hendriks D. J.* A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Hum. Reprod. 2006; 12: 685–718.
15. *Broer S., Mol B. W., Dolleman M.* et al. The role of anti-Mullerian hormone assessment in assisted reproductive technology outcome. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2010; 22: 193–201.
16. *Carlsen S. M., Vanky E., Fleming R.* Anti-Mullerian hormone concentrations in androgen-suppressed women with polycystic ovary syndrome. Hum. Reprod. 2009; 24: 1732–8.
17. *Cate R. L., Mattaliano R. J., Hession C.* et al. Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. Cell. 1986; 45: 685–98.
18. *Conway G. S., Jacobs H. S.* Clinical implications of hyperinsulinaemia in women. Clinical Endocrinology. 1993; 39: 623–32.
19. *Das M., Gillott D. J., Saridogan E., Djahanbakhch O.* Anti-Mullerian hormone is increased in follicular fluid from unstimulated

- ovaries in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2008; 23: 2122–6.
20. *de Santa Barbara P., Moniot B., Poulat F* et al. Steroidogenic Factor-1 regulates transcription of the human anti-Müllerian hormone receptor. *J. Biol. Chemistry.* 1998; 273 (45): 29654–60.
 21. *Deb S., Campbell B. K., Pincott-Allen C.* et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012; 39 (5): 574–80.
 22. *Dölleman M., Verschuren W. M., Eijkemans M. J.* et al. Reproductive and lifestyle determinants of anti-Müllerian hormone in a large population-based study. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2013; 98 (5): 2106–15.
 23. *Dubeau L.* The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 1191–7.
 24. *Durlinger A. L., Grujters M. J., Kramer P.* et al. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology.* 2002; 143: 1076–84.
 25. *Durlinger A. L., Visser J. A., Themmen A. P.* Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction.* 2002; 124: 601–9.
 26. *Eldar-Geva T., Margalioth E. J., Gai M.* et al. Serum anti-Müllerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women in polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 1814–9.
 27. *Fallat M. E., Cook C., Siow Y., Carrillo A., Marra M.* Müllerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertil. Steril.* 1997; 67: 962–5.
 28. *Fleming R., Harborne L., MacLaughlin D.T.* et al. Metformin reduces serum Müllerian-inhibiting substance levels in women with polycystic ovary syndrome after protracted treatment. *Fertil. Steril.* 2005; 83: 130–6.
 29. *Goodarzi M. O., Quinones M. J., Azziz R.* et al. Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil. Steril.* 2005; 84 (3): 766–9.
 30. *Grossman M., Nakajima S., Fallat M., Siow Y.* Müllerian inhibiting substance inhibits cytochrome P450 aromatase activity in human granulosa lutein cell culture. *Fertil. Steril.* 2008; 89: 1364–70.
 31. *Hehenkamp W. J., Looman C. W., Themmen A. P.* et al. Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2006; 91: 4057–63.
 32. *Ji Hee Yoo, Hye Ok Kim, Sun Wha Cha* et al. Age specific serum anti-Müllerian hormone levels in 1,298 Korean women with regular menstruation. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2011; 38 (2): 93–97.
 33. *Kallio S., Puurunen J., Ruokonen A.* et al. Antimüllerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. *Fertil. Steril.* 2013; 99 (5): 1305–10.
 34. *La Marca A., Giulini S., Orvieto R.* et al. Anti-Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 1569–72.
 35. *La Marca A., Orvieto R., Giulini S.* et al. Müllerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertil. Steril.* 2004; 82: 970–2.
 36. *La Marca A., Sighinolfi G., Radi D.* et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum. Reprod.* 2010; 16: 113–30.
 37. *La Marca A., Stabile G., Artesio A. C., Volpe A.* Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum. Reprod.* 2006; 21: 3103–7.
 38. *La Marca A., Volpe A.* Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin. Endocrinol.* 2006; 64 (6): 603–10.
 39. *Laven J. S.E., Mulders A. M., Visser J.* et al. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2004; 89: 318–23.
 40. *Lee M. M., Donahoe P. K., Hasegawa T.* et al. Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J. Clin. Endocrinol.* 1996; 81: 571–6.
 41. *Lobo R. A., Carmina E.* The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132 (12): 989–93.
 42. *Masiakos P. T., MacLaughlin D.T., Maheswaran S.* et al. Human ovarian cancer, cell lines and primary ascites all express the human Müllerian inhibiting substance (MIS) type II receptor, bind and are responsive to MIS. *Clin. Cancer Res.* 1999; 5: 3488–99.
 43. *Massagué J.* The transforming growth factor- β family. *Ann. Rev. Cell Biol.* 1990; 6: 597–641.
 44. *Mohamed K. A., Davies W. A., Lashen H.* Antimüllerian hormone and pituitary gland activity after prolonged down-regulation with goserelin acetate. *Fertil. Steril.* 2006; 86: 1515–7.
 45. *Moran L. J., Noakes M., Clifton P. M., Norman R. J.* The use of anti-Müllerian hormone in predicting menstrual response after weight loss in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2007; 92: 3796–802.
 46. *Nakhuda G. S., Chu M. C., Wang J.* et al. Elevated serum MIS levels may be a marker for ovarian hyperstimulation syndrome in normal women undergoing IVF. *Fertil. Steril.* 2006; 85: 1541–3.
 47. *Nelson S. M., Yates R. W., Lyall H.* et al. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum. Reprod.* 2009; 24: 867–75.
 48. *Nilsson E. E., Schindler R., Savenkova M. I., Skinner M. K.* Inhibitory actions of anti-Müllerian hormone (AMH) on ovarian primordial follicle assembly. *PLoS One.* 2011; 6 (5): 20087.
 49. *Pellatt L., Hanna L., Brincat M.* et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 240–5.
 50. *Pellatt L., Rice S., Mason H. D.* Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? *Reproduction.* 2010; 139 (5): 825–33.
 51. *Pigny P., Merlen E., Robert Y.* et al. Elevated serum level of anti-Müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome:

- relationship to the ovarian follicle excess and to the follicle arrest. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2003; 88: 5957–62.
52. *Piouka A., Farmakiotis D., Katsikis I.* et al. Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* 2009; 296: 238–43.
53. *Rajperts-de Meyts E., Jorgensen N., Graem N.* et al. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1999; 84: 3836–44.
54. *Rey R., Belville C., Nihoul-Fekete C.* et al. Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum anti-Mullerian hormone measurement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 627–31.
55. *Rey R., Sabourin J. C., Venara M.* et al. Anti-Mullerian hormone is specific marker of sertoli- and granulosa-cell origin in gonadal tumors. *Hum. Pathol.* 2000; 31: 1202–3.
56. *Rotterdam E.* Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004; 81 (1): 19–25.
57. *Seifer D. B., Baker V. L., Leader B.* Age-specific serum anti-Mullerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil. Steril.* 2011; 95: 747–50.
58. *Stephen A. E., Pearsoll L. A., Christian B. P.* et al. Highly purified Mullerian inhibiting substance inhibits human ovarian cancer in vivo. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 2640–6.
59. *Streuli I., Fraisse T., Chapron C.* et al. Clinical uses of anti-Mullerian hormone assays: pitfalls and promises. *Fertil. Steril.* 2009; 91: 226–30.
60. *Thomson R. L., Buckley J. D., Moran L. J.* et al. The effect of weight loss on anti-Mullerian hormone levels in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome and reproductive impairment. *Hum. Reprod.* 2009; 24: 1976–81.
61. *Van Rooij I. A., Broekmans F. J., te Velde E. R.* et al. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 3065–71.
62. *Visser J. A., Themmen A. P.* Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis. *Mol. Cell Endocrinol.* 2005; 234: 81–6.
63. *Wachs D. S., Coffler M. S., Malcom P. J., Chang R. J.* Serum anti-Mullerian hormone concentrations are not altered by acute administration of follicle stimulating hormone in polycystic ovary syndrome and normal women. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2007; 92: 1871–14.
64. *Willis D., Mason H., Gilling-Smith C., Franks S.* Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1996; 81: 302–9.

Статья представлена А. М. Гзгзяном,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

ANTI-MULLERIAN HORMONE AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Nikolaenkov I. P., Potin V. V., Tarasova M. A.

■ **Summary:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common form of normogonadotropic ovarian insufficiency, hyperandrogenaemia and anovulation sterility. One of the probable causes of this disease is disturbance of folliculogenesis, which is accompanied by overproduction of anti-Mullerian hormone (AMH) by ovarian tissue. There is a literature review about structure, biological properties and the role of AMH in pathogenesis of PCOS in this article.

■ **Key words:** Anti-Mullerian hormone, polycystic ovary syndrome, anovulation.

■ Адреса авторов для переписки

Николаенков Игорь Павлович — аспирант. НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, отделение гинекологической эндокринологии. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: Nikolaenkov_igor@mail.ru

Потин Владимир Всеволодович — з. д. н. РФ, профессор, руководитель отделения гинекологической эндокринологии. НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: iagmail@ott.ru

Тарасова Марина Анатольевна — д. м. н., профессор. НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: tarasova@ott.ru

Nikolaenkov Igor Pavlovich — PhD student. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, Department of Gynecological Endocrinology. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3. E-mail: Nikolaenkov_igor@mail.ru

Potin Vladimir Vsevolodovich — PhD, Honoured figure, professor, Head of Gynecological Endocrinology Department. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3. E-mail: iagmail@ott.ru

Tarasova Marina Anatol'evna — MD, PhD, specialist, professor. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3. E-mail: tarasova@ott.ru