

АНТИМЮЛЛЕРОВ ГОРМОН В НОРМЕ И ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.

Алмасуд Рами, Титух Е. Е., Юнси Г. А., Василенко С.А.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7), e-mail: rami.ruslan12@mail.ru

Антимюллеров гормон (АМГ) является дисульфидным-гомодимерным гликопротеином и частью трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), который стал известным в 1940-х годах за его роль в половой дифференцировке по мужскому типу под влиянием тестостерона во время раннего эмбрионального развития, описанную в работах Альфреда Йоста. АМГ, продуцируемый эмбриональными клетками Сертоли, индуцирует регрессию парамезонефрального протока. В отсутствие АМГ эмбрион развивается в самку, что позволяет парамезонефральному протоку дифференцироваться в верхнюю часть влагалища, матку и яйцевод. В статье проведен анализ зарубежных и отечественных исследований, посвященных проблеме влияния АМГ на организм человека. На основе детального исследования, представленного теоретическими материалами, рассмотрены возрастные аспекты его действия как в женском, так и в мужском организме, его клиническое применение при различных заболеваниях в гинекологии, эндокринологии и онкологии, а также прогнозирование их течений и вероятных исходов, сосредоточив внимание на потенциальных клинических применениях. Таким образом измерение АМГ может быть использовано для измерения овариального резерва, в диагностике СПКЯ, ПИЯ, определения времени наступления менопаузы, диагностики гранулезоклеточных опухолей яичников.

Ключевые слова: Антимюллеров гормон, овариальный резерв, фолликулогенез, поликистозный овариальный синдром, ооцитный гиперстимуляционный синдром, онкология.

Anti-Müllerian hormone in normal and at various diseases.

Almasud Rami, Tituh E. E., Yunsi G. A., Vasilenko S.A.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol (295051, Simferopol, 5/7, Lenin Avenue), e-mail: rami.ruslan12@mail.ru

Anti-Müllerian hormone (AMH) is a disulfide-homodimeric glycoprotein and part of the transforming growth factor- β (TGF- β), which became known in the 1940s for its role in male sex differentiation under the influence of testosterone during early embryonic development, described in the works of Alfred Jost. AMH, that produced by fetal Sertoli cells, induces regression paramesonephric duct. In the absence of AMH, the embryo develops into the female type, which allows the paramesonephric duct to differentiate into the upper part of the vagina, uterus and oviduct. The article analyzes foreign and domestic studies on the effect of Anti-Müllerian hormone on the human body. On the basis of detailed studies submitted by theoretical materials, considered the age aspects of its action in both female and male bodies, its clinical use in various diseases in gynecology, endocrinology and oncology, as well as prediction of their course and probable outcomes, focusing on potential clinical applications. Therefore, the measurement of AMH can be used for measuring ovarian reserve, PCOS diagnosis, POF, timing of menopause, diagnosis of granulosa ovarian tumors.

Keywords: Anti-Müllerian hormone, ovarian reserve, folliculogenesis, polycystic ovary syndrome, ovarian hyperstimulation syndrome, oncology.

АМГ - один из самых ранних белков, продуцируемый гонадами, секретируется в семенниках плода человека с 8-й недели эмбриогенеза и запускает необратимую регрессию парамезонефральных протоков, которая завершается к концу 9 недели. После 9 недели парамезонефральные протоки становятся нечувствительными к АМГ, что подчеркивает важность строго регламентированной хронологии его секреции эмбриональным яичком. Хотя АМГ более не воздействует на протоки, но его синтез клетками Сертоли остается на высоком уровне до полового созревания. Во время пубертатного периода экспрессия АМГ падает с увеличением синтеза андрогенов клетками Лейдига и началом мейоза в сперматогенном эпителии [1].

Ген АМГ человека локализован на малом плече 19-й хромосомы и состоит из 2,75 тысяч пар нуклеотидов. Он содержит 5 экзонов и 4 интрона и кодирует полипептид предшественника АМГ (так называемый про-АМГ), состоящий из 560 аминокислотных остатков, в который,

помимо АМГ (25–560), входят также лидерная и сигнальная последовательности. На сегодняшний день известны нуклеотидные последовательности генов АМГ человека, мыши, крысы, быка и свиньи. Было установлено, что этот гликопротеин синтезируется также в организме птиц, рептилий и рыб.

С точки зрения структуры АМГ представляет собой гликопротеин, состоящий из двух идентичных субъединиц, соединенных двумя дисульфидными связями. В первичной аминокислотной последовательности АМГ (535 остатков аминокислот) выделяют N-концевой (423 аминокислотных остатка) и C-концевой домены (112 аминокислотных остатков). В молекуле имеются сайты гликозилирования; они расположены в N-концевом домене. При этом масса углеводного компонента АМГ составляет около 15% от общего молекулярного веса. Гликопротеин АМГ является чрезвычайно консервативным: межвидовая гомология в первичной структуре АМГ человека, крысы, мыши и быка составляет 70–80%, а в структуре C-концевого домена — более 95%.

АМГ, наряду с такими белками как ингибин, активин, костные морфогенетические белки (BMPs), факторы роста и дифференцировки (GDFs) относится к суперсемейству TGF β . Характерной особенностью членов этого семейства является наличие сайта внутримолекулярного протеолитического расщепления, который в молекуле АМГ находится между 427-м и 428-м аминокислотными остатками. Полагают, что расщепление АМГ в организме происходит под действием таких ферментов как фурин и PC5, принадлежащих к семейству пропротеин-конвертаз, активная продукция которых была обнаружена в урогенитальном гребне крыс.

Гранулезные клетки яичника, аналогично тестикулярным клеткам Сертоли, также вырабатывают АМГ, но его экспрессия начинается только в перинатальном периоде, и остается низкой на протяжении всей репродуктивной жизни женщины, исчезая после менопаузы.

Секрция АМГ показывает четкий половой диморфизм в препубертатном периоде, когда сывороточный АМГ значительно ниже у девочек, чем у мальчиков; а у взрослых сывороточный АМГ низок у обоих полов из-за различий в сроках вступления ооцитов и сперматоцитов в мейоз, профазу первого деления которого ооцит проходит еще в пренатальном, а сперматоцит в пубертатном периоде.

У мужчин синтез АМГ остается высоким до полового созревания и снижается в период полового созревания при этом одновременно увеличивается концентрация тестостерона. Снижение синтеза АМГ является маркером высоты концентрации андрогена, который ингибирует продукцию АМГ в период полового созревания. АМГ не ингибируется тестостероном пренатально и в первые месяцы после рождения из-за отсутствия рецептора к

андрогенам в клетках Сертоли. Физиологическая андрогенная нечувствительность клеток Сертоли плода и новорожденного объясняет временное сосуществованием высоких концентраций андрогенов и АМГ.

Механизм действия АМГ реализуется через связывание с АМГ-рецепторным комплексом и его активацией. АМГ-рецепторный комплекс состоит из главного рецептора (АМГ-рецептора II типа - АМНRII) и ко-рецептора (АМГ-рецептора I типа - АМНRI). Лиганд, специфически взаимодействует с внеклеточным доменом трансмембранного рецептора АМНRII и АМНRI типа вызывая фосфорилирование smad белков, которые активируют транскрипцию определенных белков [3].

АМГ-рецептор II типа был идентифицирован в мезенхимных клетках, окружающих эпителий Мюллера протока у обоих полов. Его экспрессия следует в кранио-каудальном направлении, что объясняет, почему краниальная часть протока, находящаяся вблизи яичек, регрессирует раньше, чем каудальная. После связывания АМГ с его рецептором в мезенхимных клетках, паракринно запускается апоптоз эпителиальных клеток, что приводит к полной редукции Мюллера протока у особей мужского пола [1]. Отсутствие АМГ или его сигнальных механизмов приводит к синдрому персистенции Мюллеровых протоков. Кроме мезенхимных клеток протока, экспрессия АМНRII обнаружена в клетках Сертоли яичек и гранулезных клетках яичников. Это предполагает возможность аутокринного действия АМГ на эти клетки.

Синдром персистенции Мюллеровых протоков - это расстройство полового развития, которое затрагивает мужчин. У мужчин с синдромом персистенции Мюллеровых протоков нормальные мужские половые органы и нормальные мужские наружные половые органы. Однако у них также есть матка и маточные трубы (женские репродуктивные органы). Матка и маточные трубы развиваются из мюллеровых протоков, которая присутствует как у мужского, так и у женского зародыша. Как правило, он исчезает у нормальных плодов XY хромосомы, но остается у мужчин с СПМП. Ранние признаки СПМП могут включать неопущение яичек (крипторхизм) или паховые грыжи. Матка и маточные трубы часто случайно замечаются во время операции на эти органы. Другие особенности СПМП могут включать в себя неправильное расположение яичка и женских репродуктивных органов; поперечная эктопия яичка (когда оба яичка опускаются на одну сторону); и бесплодие. СПМП вызван мутацией АМН ген (СПМП первого типа) или АМНRII ген (СПМП второго типа). Это заболевание наследственное по аутосомно-рецессивному признаку. В некоторых случаях генетическая причина неизвестна. Лечение может включать хирургическое вмешательство для помещения яичек в мошонку и удаления органов женской репродуктивной системы.

Роль АМГ в фолликулогенезе яичников была выявлена путем анализа пула фолликулов в яичниках мышей с дефицитом АМГ в разные возрастные периоды. У АМГ-null-мышей обнаружили увеличение роста фолликулов и ускоренное истощение первичных фолликулов в яичниках. Кроме того, это увеличение происходит и в количестве растущих фолликулов, предполагая, что в отсутствие АМГ, фолликулы более чувствительны к ФСГ и прогрессируют через ранние стадии фолликулярного развития. У мыши, АМГ ингибирует эффект нескольких факторов роста (Kit-L и основной фактора роста фибробластов), которые оказывают стимулирующее действие на первичный набор фолликулов.

Внутрифолликулярная концентрация АМГ в нормальных человеческих антральных фолликулах постепенно снижается по мере увеличения размера фолликула и резко падает при увеличении доминирующего фолликула свыше 8 мм. [2].

Концентрация АМГ в сыворотке крови пропорциональна числу развивающихся фолликулов в яичнике, поэтому сывороточный АМГ считается маркером процесса старения яичников [2]. Уровень АМГ в сыворотке лучше отражает состояние фолликулов в яичнике из-за его относительной стабильности в течение всего цикла, чем другие гормональные маркеры, такие как: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), эстрадиол и ингибин-В. Так как уровень АМГ не зависит от беременности, перорального применения противозачаточных таблеток, то может быть идеальным маркером овариального запаса яичников, который может оцениваться в любой момент менструального цикла. Также сывороточный АМГ, по-видимому, имеет исключительно овариальное происхождение, так как его невозможно обнаружить у женщин через 3-5 дней после оофорэктомии.

Исследования показали сильную положительную корреляцию между базовым уровнем сывороточного АМГ и количеством полученных ооцитов у женщин после контролируемой гиперстимуляции яичников. АМГ является прогностическим маркером ответа яичников на контролируемую стимуляцию во время проведения ЭКО циклов. Кроме этого, уровень АМГ имеет прогностическую ценность для ооцитов, полученных во время фолликулярной аспирации. Концентрация АМГ может надежно и в равной степени предсказывать плохой ответ на стимуляцию яичников в циклах ЭКО. По уровню АМГ можно определить женщин, склонных к развитию ооцитного гиперстимуляционного синдрома во время множественной индуцированной овуляции с гонадотропинами человека, а также было показано, что коэффициент рождаемости, после ЭКО, был выше, когда уровень АМГ был высок до индуцированной овуляции с гонадотропинами человека. Альтернативным подходом может быть оценка уровня АМГ в фолликулярной жидкости, так как уровень фолликулярного АМГ сильно связан с частотой беременности в циклах ЭКО [4]:

- АМГ <0,5 нг / мл прогнозирует снижение овариального запаса с менее чем тремя фолликулами в ЭКО цикле.
- АМГ <1,0 нг / мл предсказывает исходный уровень овариального резерва с вероятностью ограниченного количества ооцитов.
- АМГ > 1,0 нг / мл, но <3,5 нг / мл является хорошим ответом на стимуляцию.
- АМГ > 3,5 нг / мл определяет энергичный ответ на стимуляцию яичников и следует проявлять осторожность во избежание овариального гиперстимуляционного синдрома.

Таким образом, АМГ прогнозирует реакции на циклы ЭКО [5].

Женщины с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) показывают заметно повышенные уровни АМГ, с 2-4-кратным уровнем выше, чем у здоровых женщин, из-за увеличения числа мелких антральных фолликулов и внутренних клеток гранулёзы .

Notburg и др. сравнивали синтез АМГ в клетках гранулёзы в нормальных яичниках, овуляторных и ановуляторных поликистозных яичниках. В результате было обнаружено, что синтез АМГ в среднем в 75 раз выше в гранулезных клетках ановуляторных и в 20 раз выше у овуляторных СПКЯ, чем в здоровых яичниках. Однако, причины таких высоких уровней АМГ в антральных фолликулах СПКЯ в настоящее время неизвестны. Причинами могут быть внутренний дефект фолликулярных клеток теки при СПКЯ или изменение уровня инсулина в сыворотке крови [6].

Уровень АМГ уменьшается с возрастом у женщин с нормальными овуляторными циклами. Аналогичное снижение наблюдается у женщин с СПКЯ, но при более низкой скорости сокращения. Кроме того, АМГ был ниже при избыточном весе и ожирении у женщины с СПКЯ, чем у женщин с нормальной массой тела.

Высокие уровни АМГ наблюдались у девочек-подростков в возрасте от 12 до 18 лет с СПКЯ. Кроме того, наблюдалось увеличение концентрации АМГ у девочек в возрасте от 4 до 7 лет, родившихся от матерей с СПКЯ [6]. Поэтому АМГ обладает большей специфичностью (92%) и чувствительностью (67%) по сравнению с другими диагностическими маркерами для СПКЯ.

Группа итальянских и израильских исследователей изучала уровни АМГ у пациенток с вторичной аменореей и у здоровых женщин. Пациентки с аменореей были отобраны по трем диагнозам: ПИЯ, функциональная гипоталамическая аменорея и СПКЯ. Было обнаружено, что у пациенток с ПИЯ уровень АМГ не определялся или был крайне низким, у пациенток с функциональной гипоталамической аменореей средний уровень АМГ составлял 3,9+1,5 нг/мл, у пациенток с СПКЯ 7,4+1,7 нг/мл и здоровых женщин из контрольной группы 3,5 +1,5 нг/мл. Эти данные показывают, что у пациенток с функциональной гипоталамической аменореей

измерение АМГ дает представление о состоянии яичников, что может позволить произвести более точный дифференциальный диагноз при аменорее.

Сывороточный АМГ является хорошим маркером в обнаружении опухолей гранулезы. Действительно, высокий уровень АМГ наблюдается у 76-93% женщин с опухолями клеток гранулезы. Кроме того, повышение уровня АМГ предшествует клиническому рецидиву опухоли на сроке до 16 месяцев. Следовательно, АМГ также может использоваться как ранний диагностический маркер рецидива опухоли клеток гранулезы. Также, АМГ может служить инструментом для диагностики других видов неоплазий, например, рака предстательной железы, и может использоваться для выявления рецидива опухоли наряду со специфическим простатическим антигеном [7].

М. Anttonen и соавторы в своих исследованиях показали, что раковые клетки эндометрия, молочной и предстательной железы экспрессируют AMHRII, а его связывание с лигандом АМГ приводит к ингибированию роста раковых клеток [8]. Также, АМГ можно использовать для определения функции яичника после химиотерапии и лучевой терапии у молодых женщин. Это было описано в исследовании Partridge A.H. и соавторы, в котором констатировали снижение концентрации АМГ у женщин, которые болели раком в детстве, но у которых все еще были регулярные оварийные циклы, в то время как никакой разницы в сыворотке ФСГ и ингибина-В не сообщалось. Аналогичные результаты были показаны у выздоровевших от рака молочной железы [10].

АМГ также можно использовать для изучения влияния операции на овариальный резерв. Это было продемонстрировано систематическими исследованиями, изучающими влияние АМГ на операции яичников при эндометриозе, где пришли к выводу, что эндометриома яичников связана со снижением сывороточного АМГ, что указывает на удаление значительной части резерва яичниках [9]. Корреляционная связь между возрастным уровнем АМГ и сроками менопаузы может быть основой для индивидуального прогноза продолжительности репродуктивной жизни и профилактики бесплодия на основе раннего обнаружения овариального старения.

Уровень АМГ может быть прогностическим признаком наступления менопаузы у женщин, так как его уровень снижается значительно раньше, чем другие признаки наступления менопаузы, такие как увеличение сывороточного ФСГ или нерегулярные менструации [10].

Таким образом, АМГ является одним из наиболее важным регулятором в женской репродуктивной системы, особенно в фолликулогенезе от примордиальной пула до стадии больших антральных фолликулов, а также важным критерием, который позволяет

диагностировать различные патологические состояния в гинекологии, эндокринологии и онкологии, а также прогнозировать их течение и вероятные исходы.

Ссылки на источники:

1. Klattig J., Englert C. / The Mullerian duct: recent insights into its development and regression // *Sex Dev.* 2007;1(5):271-8. doi: 10.1159/000108929.
2. Grynnerup, A.G. / The role of anti-Müllerian hormone in female fertility and infertility — an overview // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 Nov;91(11):1252-60. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01471.x.
3. Klüver N, Pfennig F, Pala I, Storch K, Schlieder M, Froschauer A, Gutzeit HO, Scharl M. / Differential expression of anti-Müllerian hormone (amh) and anti-Müllerian hormone receptor type II (amhrII) // *Developmental Dynamics* 2007 Jan;236(1):271-81.
4. Gomez R, Schorsch M, Hahn T, Henke A, Hoffmann I, Seufert R, Skala C. / The influence of AMH on IVF success. // *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Mar;293(3):667-73. doi: 10.1007/s00404-015-3901-0.
5. Купша Е.И., Иванова Е. О., Чалый Г. К. / Анти-мюллеров гормон: критический фактор женского репродуктивного здоровья // *Новая наука: от идеи к результату* (сборник статей международной научно-практической конференции 22 мая 2017 г, Стерлитамак, 2017, С.39-41.
6. Iliodromiti S., Kelsey T.W., Anderson R.A., Nelson S.M. / Can anti-mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and metaanalysis of extracted data // *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Aug;98(8):3332-40. doi: 10.1210/jc.2013-1393.
7. Полелух Н.Ю., Василенко С.А., Юнси Г.А. значение простатического специфического антигена в диагностике и лечении заболеваний предстательной железы // *Синергия наук.*2018, №23. С.943-946
8. Anttonen M, Färkkilä A, Tauriala H, Kauppinen M, Maclaughlin DT, Unkila-Kallio L, Bützow R, Heikinheimo M/ Anti-Müllerian hormone inhibits growth of AMH type II receptor-positive human ovarian granulosa cell tumor cells by activating apoptosis // *Laboratory Investigation* 2011;91:1605–1614. doi: 10.1038/labinvest.2011.116.
9. Carrarelli P, Rocha AL, Belmonte G, Zupi E, Abrão MS, Arcuri F, Piomboni P, Petraglia F. /Increased expression of antimüllerian hormone and its receptor in endometriosis // *Fertil Steril.* 2014 May;101(5):1353-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.052.
10. Partridge A.H., Ruddy K.J., Gelber S. et al. / Ovarian reserve in women who remain pre-menopausal after chemotherapy for early stage breast cancer // *Fertil Steril.* 2014 May;101(5):1353-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.052.