

10. Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: reliable or relic? / L. A. Lavery [et al.] *Diabetes Care*. — 2007. — № 30. — P. 270–274.
11. Hartemann-Heurtier, A. Diabetic foot osteomyelitis / A. Hartemann-Heurtier, E. Senneville // *Diabetes Metab*. — 2008. — № 34. — P. 87–95.
12. Aragon-Sanchez, J. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? / J. Aragon-Sanchez, B. A. Lipsky, J. L. Lazaro-Martinez // *Diabet Med*. — 2011. — № 28. — P. 191–194.
13. Validating the probe-to-bone and other tests for diagnosing chronic osteomyelitis in the diabetic foot / R. Morales Lozano [et al.] // *Diabetes Care*. — 2010. — № 33. — P. 2140–2145.
14. Kaleta, J. L. The diagnosis of osteomyelitis in diabetes using erythrocyte sedimentation rate: a pilot study / J. L. Kaleta, J. W. Fleischli, C. H. Reilly // *J Am Podiatr Med Assoc*. — 2001. — Vol. 91, № 9. — P. 445–450.
15. Combined clinical and laboratory testing improves diagnostic accuracy for osteomyelitis in the diabetic foot / A. E. Fleischer [et al.] // *J Foot Ankle Surg*. — 2009. — Vol. 48, № 1. — P. 39–46.
16. Jeffcoate, W. J. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes / W. J. Jeffcoate, B. A. Lipsky // *Clin Infect Dis*. — 2004. — Vol. 39, № 2. — P. 115–122.
17. Evaluation of magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot infections / D. Weinstein [et al.] // *Foot Ankle*. — 1993. — № 14. — P. 18–22.
18. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients: evaluation with plain film, 99mTc-MDP bone scintigraphy, and MR imaging / W. T. Yuh [et al.] // *AJR Am J Roentgenol*. — 1989. — № 152. — P. 795–800.
19. Sinacore, D. R. Acute Charcot arthropathy in patients with diabetes mellitus: healing times by foot location / D.R. Sinacore // *J Diabetes Complications*. — 1998. — № 12. — P. 287–293.
20. Guyton, G. P. An analysis of iatrogenic complications from the total contact cast / G. P. Guyton // *Foot Ankle Int*. — 2005. — № 26. — P. 903–907.
21. Dinh, M. T. Diagnostic Accuracy of the Physical Examination and Imaging Tests for Osteomyelitis Underlying Diabetic Foot Ulcers: Meta-Analysis / M. T. Dinh, L. A. Cybele, N. Safdar // *Chicago journals Clinical Infectious Diseases*. — 2008. — № 47. — P. 519–527.
22. Лучевая диагностика остеомиелита на фоне диабетической стопы / В. Д. Завадовская [и др.] // *Медицинская визуализация*. — 2009. — № 4. — С. 43–54.
23. MR imaging of osteomyelitis and neuropathic osteoarthropathy in the feet of diabetics / C. D. Marcus [et al.] // *Radiographics*. — 1996. — № 16. — P. 1337–1348.
24. Ledermann, H. P. MR Image Analysis of Pedal Osteomyelitis: Distribution, Patterns of Spread, and Frequency of Associated Ulceration and Septic Arthritis / H. P. Ledermann, W. B. Morrison, M. E. Schweitzer // *Radiology*. — 2002. — Vol. 223, № 3. — P. 747–755.
25. Ledermann, H. P. Pedal Abscesses in Patients Suspected of Having Pedal Osteomyelitis: Analysis with MR Imaging / H. P. Ledermann, W. B. Morrison, M. E. Schweitzer // *Radiology*. — 2002. — № 224. — P. 649–655.
26. Tan, P. L. MRI of the diabetic foot: differentiation of infection from neuropathic change / P. L. Tan, J. Ten // *The British Journal of Radiology*. — 2007. — № 80. — P. 939–948.
27. Gnanasegaran, G. Nuclear Medicine imaging of infection and inflammation. Part 3: Clinical applications / G. Gnanasegaran, J. Croasdale, J. R. Buscombe // *World J. of Nuclear Medicine*. — 2005. — Vol. 4, № 2. — P. 127–137.
28. Возможности трехфазной сцинтиграфии в диагностике диабетической остеоартропатии / М. А. Зоркальцев [и др.] // *Бюллетень Сибирской медицины*. — 2012. — № 5. — С. 5–12.
29. El-Maghraby, T. A. Nuclear medicine methods for evaluation of skeletal infection among other diagnostic modalities / T. A. El-Maghraby, H. M. Moustafa, E. K. Pauwels // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2006. — № 50. — P. 167–192.
30. Nuclear medicine imaging of bone infections / N. Prandini [et al.] // *Nucl. Med. Commun*. — 2006. — Vol. 8, № 27. — P. 633–644.
31. Сравнение возможностей трехфазной сцинтиграфии с цинтиграфией мечеными лейкоцитами в диагностике остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы / В. Д. Завадовская [и др.] // *Радиология — практика*. — 2012. — № 1. — С. 4–12.
32. Ledermann, H. P. Nonenhancing tissue on MR imaging of pedal infection: characterization of necrotic tissue and associated limitations for diagnosis of osteomyelitis and abscess / H. P. Ledermann, M. E. Schweitzer, W. B. Morrison // *AJR Am J Raentgenol*. — 2002. — № 178. — P. 215–222.
33. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures / E. Senneville [et al.] // *Clin Infect Dis*. — 2006. — № 42. — P. 57–62.
34. Khatri, G. Effect of bone biopsy in guiding antimicrobial therapy for osteomyelitis complicating open wounds / G. Khatri, D. K. Wagner, P. G. Sohnle // *Am J Med Sci*. — 2001. — № 321. — P. 367–371.
35. Swab cultures accurately identify bacterial pathogens in diabetic foot wounds not involving bone / R. A. Slater [et al.] // *Diabet Med*. — 2004. — № 21. — P. 705–709.
36. Lack of microbiological concordance between bone and non-bone specimens in chronic osteomyelitis: an observational study / A. F. Zuluaga [et al.] // *BMC Infect Dis*. — 2002. — № 2. — P. 8.
37. Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis / T. P. Elamurugan [et al.] // *Int J Surg*. — 2011. — № 9. — P. 214–216.
38. Needle puncture and transcutaneous bone biopsy cultures are inconsistent in patients with diabetes and suspected osteomyelitis of the foot / E. Senneville [et al.] // *Clin Infect Dis*. — 2009. — № 48. — P. 888–893.
39. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot / B. A. Lipsky [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev*. — 2012. — Vol. 28, № 1. — P. 163–178.
40. Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections / B. A. Lipsky [et al.] // *Clin Infect Dis*. — 2012. — № 54. — P. 132–173.
41. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment / A. R. Berendt [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev*. — 2008. — Vol. 24, № 1. — P. 145–161.

Поступила 14.05.2014

УДК 618.1:612.621.31

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИМЮЛЛЕРОВА ГОРМОНА В НОРМЕ И ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Ю. А. Лызикова

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлена обобщенная информация из зарубежных и отечественных литературных источников о значении уровня АМГ (антимюллера гормона) в норме и при различных гинекологических заболеваниях. Во многих исследованиях подтверждается роль АМГ как маркера овариального резерва, однако данные об изменении этого гормона при патологии остаются малоизученными.

**Ключевые слова:** антимюллеров гормон, овариальный резерв, вспомогательные репродуктивные технологии.

## DETECTION OF ANTI-MÜLLERIAN HORMONE IN WOMEN WITH AND WITHOUT VARIOUS GYNECOLOGIC DISEASES

Yu. A. Lyzikova

Gomel State Medical University

The article presents the generalized information about the value of AMH (Anti-Müllerian hormone) level in women with and without various gynecologic diseases from foreign and national literary sources. A lot of studies prove the role of AMH as a marker of ovarian reserve. However, the data on changing of this hormone in pathology remains insufficiently explored.

**Key words:** Anti-Müllerian hormone, ovarian reserve, *in vitro* fertilization.

**Введение**

Антимюллеров гормон (АМГ) является одним из наиболее интересных маркеров репродуктивной системы женщины, поскольку измерение уровня этого яичникового нестероидного гормона позволяет изучить глубокие процессы роста и созревания фолликулов и выяснить отдельные вопросы патогенеза ряда гинекологических заболеваний.

Немецкий анатом Йохан Мюллер впервые описал эмбриональный проток — предшественник матки, маточных труб и верхней трети влагалища, который получил название мюллерова. Другой анатом — Каспар Вольф описал проток — предшественник семявыводящих путей, эпидидимиса и семенных пузырьков. Этот проток получил название вольфова. Во время эмбрионального развития в мужском организме на сроке 8–10 недель мюллеров проток редуцируется, что связано со способностью эмбрионального яичка выделять антимюллеров гормон [1].

Физиологическая функция данного гормона различается в мужском и женском организме. В мужском организме в фетальный период формирующиеся клетки Лейдига продуцируют тестостерон, под воздействием которого развивается вольфов проток. Клетки Сертоли продуцируют АМГ, что вызывает регрессию мюллерового протока. В мужском организме АМГ продуцируется с высокой интенсивностью в течение фетального периода и в детстве, однако уровень экспрессии снижается, когда половые клетки в яичках начинают процесс мейоза, в пубертатный период и во взрослом возрасте [2].

Долгое время функция АМГ в женском организме была неизвестна. В яичниках девочки первые признаки продукции АМГ появляются в пренатальный период (32–36 недель беременности) и уровень этого гормона в крови медленно повышается с возрастом. Так, M. Blanchard и соавторы определили, что уровень АМГ у девочек после рождения продуцируется на низком уровне (< 6 нг/мл), максимума уровень АМГ достигает у женщины в возрасте 20–30 лет, после чего постепенно снижается и к менопаузе равняется нулю. В мужском организме АМГ в фетальный период достигает максимума на 8-й недели бе-

ременности — 105 нг/мл, после чего постепенно уменьшается, и границы его широко варьируют [3].

**Молекулярно-биологические характеристики АМГ**

АМГ человека представляет собой димерный гликопротеин с молекулярным весом 140 кДа, при активации от него отделяется биологически активный фрагмент весом 25 кДа.

АМГ относится к суперсемейству трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β), к регуляторам функции яичников относятся также члены этого суперсемейства — ингибины А и В.

**Определение уровня АМГ**

Коммерческие тест-системы для определения уровня АМГ в крови основаны на энзимсвязанном иммуносорбентном методе (ELISA). Современные методы позволяют определить уровень АМГ от 0,01 нг/мл. При указании уровня в пмоль/л коэффициент пересчета составляет  $7,14 \text{ пмоль/л} = 1 \text{ нг/мл}$ .

Для определения нижнего порогового значения АМГ в диагностике овариального резерва обычно используют уровень от 0,2 до 1,0 нг/мл, для определения верхнего значения — 11 нг/мл.

**Роль АМГ в фолликулогенезе**

Роль АМГ в фолликулогенезе разнообразна и до конца не изучена. Этот гормон выделяется клетками гранулезы растущих фолликулов вплоть до размера антральных фолликулов. После достижения фолликулом размера 8 мм и более уровень АМГ резко падает и возрастает активность ароматазы и, соответственно, продукция эстрадиола.

У пациенток с полиморфизмом в гене рецептора к АМГ (AMH-RII) и уменьшенной функцией этого гормона наблюдается более быстрый рост доминантного фолликула.

Таким образом, эти исследования говорят о том, что АМГ характеризует фолликулы на стадии, предшествующей гормонзависимому периоду роста фолликулов, и сам АМГ защищает гранулезу растущих фолликулов от избыточного митогенного влияния ФСГ. Это позволяет получить информацию о более глубоких процессах фолликулогенеза и оценить число растущих фолликулов на гормончувствительной стадии роста [4].

Считается, что уровень АМГ в течение менструального цикла женщины остается относительно постоянным и не зависит от колебаний гипофизарных гонадотропинов, половых стероидов и ингибинов, поэтому одиночное измерение АМГ на любой день менструального цикла дает полную клиническую информацию о состоянии овариального резерва. Однако, тщательно изучая колебания АМГ в течение менструального цикла женщины, можно обнаружить, что уровень АМГ подвержен небольшим колебаниям [5]. Наибольшего значения АМГ достигает за четыре дня до овуляторного пика ЛГ, затем снижается до минимума на четвертый день после его пика. После этого уровень АМГ незначительно повышается в течение первой половины лютеиновой фазы цикла и остается относительно стабильным в течение поздней лютеиновой фазы вплоть до середины фолликулярной фазы следующего цикла.

#### **Изменение уровня АМГ с возрастом женщины**

АМГ является важнейшим показателем старения женской репродуктивной системы. Так, сообщается о результате исследования 81 здоровой женщины в возрасте 25–46 лет, который отражает изменение таких показателей старения яичников, как число антральных фолликулов, уровень АМГ, базальные уровни ФСГ, ингибина В и эстрадиола. Все женщины были обследованы дважды, с промежутком в 4 года. Выяснилось, что у женщин уровень АМГ и число антральных фолликулов имели корреляцию с возрастом, тогда как базальные уровни ФСГ и ингибина В имели такую корреляцию только у пациенток после 40 лет, а уровень эстрадиола вообще не имел такой корреляции. По мнению этих авторов, уменьшение уровня АМГ является наилучшим показателем старения яичников, уменьшение количества антральных фолликулов; базальные уровни ФСГ и ингибина В — это показатели старения яичников средней степени достоверности, а уровень эстрадиола рассматривают как не имеющий значения [6].

Самым ранним маркером, показывающим переход от пика репродуктивной функции к позднему репродуктивному периоду, является падение уровня АМГ в десять раз — с  $3,9 \pm 2,3$  до  $0,32 \pm 0,24$  нг/мл. С приближением менопаузы отмечается дальнейшее падение уровня АМГ, в ранний и поздний период перехода к менопаузе уровень этого гормона составляет  $0,15 \pm 0,2$  и  $0,06 \pm 0,08$  нг/мл соответственно, в постменопаузу он равен нулю [6]. В то же время такие показатели, как увеличение базального уровня ФСГ, падение базального уровня ингибина В гораздо менее выражены, а уровень прогестерона в середине лютеиновой фазы цикла остается неизменным. Таким образом, АМГ можно рассматривать как чувствительный маркер старения яичников.

#### **Роль АМГ в определении овариального резерва**

Под овариальным резервом понимают функциональный резерв яичника, который определяет способность последнего к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой и адекватному ответу на овариальную стимуляцию.

Термин «истинный» овариальный резерв используется для отражения пула находящихся в яичниках примордиальных фолликулов. В области применения вспомогательных репродуктивных технологий термин «овариальный резерв» используется для обозначения растущих фолликулов, о есть антральных, которые определяются при ультразвуковом исследовании.

В настоящее время невозможно определить «истинный» овариальный резерв «in vivo». Для этого используется определение уровня АМГ, который коррелирует с количеством примордиальных фолликулов, несмотря на то, что этот гормон не оказывает прямого влияния на их образование. Впервые измерение уровня АМГ как метод определения овариального резерва был предложен Seifer D. в 2002 г. Автор обнаружил, 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:  $1,0 \pm 0,4$  и  $2,5 \pm 0,3$  нг/мл соответственно. В то же время возраст, базальные уровни ФСГ, ЛГ, ингибина В и эстрадиола не различались в обеих группах пациенток [7].

Статистически значимое различие в уровне АМГ в группе пациенток, у которых наступила беременность в результате ЭКО, и тех, у кого беременность не наступила, обнаружили Nazout A. и соавторы. Так, в группе беременных уровень АМГ составил  $2,4 + 0,9$  нг/мл, в группе небеременных —  $1,1 \pm 0,6$  нг/мл, ( $p < 0,002$ ). Эти данные подтверждены исследованием других авторов, которые отметили, что частота наступления беременности при использовании вспомогательных репродуктивных технологий возрастает с 10,7 % у пациенток с низким содержанием АМГ до 30,8 % у пациенток с нормальным уровнем АМГ [8].

Уровень АМГ может быть фактором, определяющим не только число ооцитов, полученных в программе ЭКО, но и их качество, то есть, отсутствие центральной темной грануляции и агрегации гладкого эндо-плазматического ретикула. Было показано, что пациентки с высоким уровнем АМГ имеют более высокую вероятность получить ооциты хорошего качества, чем пациентки с низким уровнем этого гормона, тогда как уровень базального ФСГ не определяет качество ооцитов. В то же время частота оплодотворения и развитие эмбрионов до стадии бластоцистов не зависели от уровня АМГ.

Согласно данным британских исследователей, уровень АМГ является значимым прогностическим фактором не только отсутствия ответа на овариальную стимуляцию, но и чрезмерного ответа на препараты ФСГ. Более того, было показано, что АМГ может предсказывать вероятность рождения живого ребенка после лечения методом ЭКО. Авторы подчеркивают, что измерение уровня АМГ может также помочь в подборе индивидуальной дозы ФСГ при стимуляции суперовуляции [1].

Австралийские исследователи показали, что у пациенток с низким уровнем АМГ (менее 2 нг/мл) наблюдалась более низкая частота оплодотворения ооцитов, чем у женщин с высоким уровнем этого гормона, причем вне зависимости от способа оплодотворения — стандартного ЭКО или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку. У пациенток с низким уровнем АМГ наблюдалось меньшее число полученных ооцитов, эмбрионов и более высокая частота выкидышей в сроке до 12 недель, что в общем приводило к тому, что частота беременности на сроке более 12 недель была в два раза выше у пациенток с высоким уровнем АМГ (выше 2 нг/мл), чем у пациенток с низким уровнем гормона [9].

Kwee J. и соавторы сравнили однократное измерение уровня АМГ с определением овариального резерва с помощью гормональных тестов с нагрузкой (теста с нагрузкой кломифенцитратом и теста с нагрузкой экзогенным ФСГ). Несмотря на то, что эти тесты ранее считались лучшими показателями для предсказания вероятности беременности после процедуры ЭКО, авторы считают одиночное определение уровня АМГ наиболее применимым методом оценки овариального резерва в клинической практике [10].

Уровень АМГ как фактор, определяющий выбор схемы для стимуляции в циклах ЭКО, использовали S. Nelson и др. Так, у пациенток с низким уровнем АМГ (от 0,14 до 0,7 нг/мл) была применена схема овариальной стимуляции с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и высоких стартовых доз ФСГ (300 мЕд). У этой группы пациенток частота отмены цикла из-за отсутствия ответа на стимуляцию составила 8,2 %, а частота наступления беременности на начатый цикл — 14,7 % [11].

У пациенток с уровнем АМГ от 0,7 до 2,1 нг/мл был применен длинный протокол с применением препаратов агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и ежедневной дозой ФСГ 225–300 мЕд. В этой группе пациенток не было отмечено случаев плохого ответа на овариальную стимуляцию и синдрома гиперстимуляции яичников, а частота наступления беременности на начатый цикл составила 32,9 %.

В группе пациенток с уровнем АМГ более 2,1 нг/мл применялся протокол с антагониста-

ми и дозой ФСГ 150 мЕд в день. В данной группе пациенток у 6 % наблюдался плохой ответ на овариальную стимуляцию, однако не было отмечено случаев гиперстимуляции яичников. Частота наступления беременности в этой группе пациенток составила 61,7 %.

Таким образом, можно сделать вывод о большом клиническом значении определения уровня АМГ в плане индивидуального ведения пациенток и уменьшения вероятности таких осложнений, как плохой ответ на стимуляцию яичников и СГЯ.

#### ***Роль АМГ в развитии опухолей яичника***

Частота гранулезоклеточных опухолей яичника достигает 3–5 %. Данный вид опухолей ассоциирован с высоким риском рецидивов, что приводит к возрастанию смертности [12].

Mikko Anttonen и соавторы выявили, что недостаток выработки АМГ приводит к развитию гранулезоклеточной опухоли у мышей, что позволяет рассматривать АМГ как ингибитор развития опухоли яичника [13].

Исследуя образцы опухолей яичника у женщин, авторы выявили рецепторы АМГ 1 и 2 типов в изученных образцах. Экспрессия рецепторов 2 типа была выявлена в 95 % образцов и коррелировала с уровнем АМГ-белковой экспрессии, который был низким в большинстве случаев. Проведя дальнейшее исследование, авторы выявили, что лечение с применением экзогенного АМГ приводит к активации апоптоза и последующего уменьшения количества клеток опухоли. Так, они обнаружили, что применение экзогенного АМГ (25 мг/мл) приводит к уменьшению клеток опухоли по сравнению с контрольной группой (0 мг/мл) на 25–38 %. Вышеперечисленные сведения позволяют рассматривать АМГ как ингибитор роста гранулезоклеточной опухоли яичника.

Эти данные подтверждены в исследовании С. Belville и соавторов, которые рассматривают АМГ как супрессор опухолевого роста, достигающий эффекта через специфический рецептор 2 типа. Предполагается, что АМГ может осуществлять противоопухолевый эффект и через рецептор 1 типа, однако попытки выделить его остаются безуспешными [14].

В ряде других исследований АМГ рассматривается как маркер гранулезоклеточных опухолей яичников. Так, уровень АМГ может повышаться у 76–93 % пациенток с данной патологией. Также в данных исследованиях АМГ рассматривается как маркер эффективности хирургического лечения и химиотерапии у пациенток с гранулезоклеточными опухолями яичника [15].

#### ***Влияние лекарственных препаратов на уровень АМГ у пациенток с гинекологической патологией***

Большой интерес представляют исследования, направленные на изучение влияния лекарственных препаратов на уровень АМГ. Так,

А. Somunkiran и соавторами было изучено влияние комбинированных оральных контрацептивов на уровень АМГ у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и здоровых женщин. Авторами определено, что после 6 месяцев применения лекарственных средств уровень АМГ не менялся, тогда как объем яичников, общее число фолликулов, уровни ФСГ, ЛГ, эстрадиола и тестостерона уменьшались статистически достоверно. Динамика изменений гормональных и ультразвуковых показателей была идентична у пациенток с СПКЯ и здоровых женщин. Назначение метформина в течение 6 месяцев пациенткам с СПКЯ приводило к статистически значимому снижению АМГ — с  $12,2 \pm 2,1$  до  $11,4 \pm 2,2$  нг/мл соответственно ( $p < 0,01$ ) [16].

При изучении влияния длительного воздействия агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (4 и 8 недель применения) на уровень АМГ, ФСГ и ЛГ у пациенток с эндометриозом выяснилось, что уровни ФСГ и ЛГ снизились в среднем на 50 % ( $p < 0,01$ ), тогда как уровень АМГ не изменился. Авторы делают вывод, что длительное применение препаратов агонистов гонадотропин-рилизинг гормона не меняет числа антральных фолликулов [17].

Динамика уровня АМГ в лютеиновую фазу цикла в протоколе стимуляции овуляции была изучена группой французских исследователей. Выяснилось, что по сравнению с днем назначения ХГЧ на четвертый день уровень АМГ падает в среднем на 64 %, после чего повышается на 82 % на восьмой день после назначения овуляторной дозы ХГЧ. Динамика падения и подъема АМГ совпадает по динамике с эстрадиолом, тогда как уровень прогестерона постепенно повышается с дня назначения ХГЧ до восьмого дня [18]. Падение уровня АМГ от дня назначения ХГЧ до четвертого дня можно объяснить процессами лютеинизации фолликулов и резким снижением продукции этого гормона клетками желтых тел.

Дальнейший подъем АМГ в середине лютеиновой фазы, вероятно, связан с процессом дальнейшего роста фолликулов и формированием пула антральных фолликулов, из которого в следующем цикле будет выбираться доминантный [19].

### Заключение

Таким образом, АМГ является одним из наиболее значимых регуляторов репродуктивной функции женщины, который отражает рост фолликулов от примордиального пула до стадии больших антральных. Появившаяся в последние годы возможность измерять уровень этого гормона в крови позволяет поновому взглянуть на диагностику овариального резерва, СПКЯ, гранулезоклеточных опухолей яичников.

Однако в литературных источниках приводятся противоречивые данные об изменении уровня АМГ у пациенток с гранулезоклеточными опухолями яичников, отсутствуют данные о возможности медикаментозного поддержания уровня АМГ с целью сохранения овариального резерва.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Боярский, К. Ю. Роль антимюллерова гормона в норме и при различных гинекологических заболеваниях / К. Ю. Боярский, С. Н. Гайдуков, Е. А. Машкова // Журнал акушерства и женских болезней. — 2009. — Вып. 3. — С. 72–82.
2. McFellreavey, K. The genetic basis of murine and human sex determination: a review / K. McFellreavey, S. Barbaux, A. Marcfellous // Immunogenétique Humaine. — 2006. — № 17. — P. 1105–1112.
3. Blanchard, M. Source of the Anti-müllerian Hormone Synthesized by the Fetal Testis: Müllerian-inhibiting Activity of Fetal Bovine Sertoli Cells in Tissue Culture / M. Blanchard, N. Josso // Pediatric Research. — 2004. — № 56. — P. 481–483.
4. Grynnerup, A.G. The role of anti-Müllerian hormone in female fertility and infertility — an overview / A. G. Grynnerup [et al.] // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. — 2012. — Vol 91, Issue 11. — P. 1252–1260.
5. О взаимоотношенности и значении медико-биологических факторов, влияющих на наступление беременности при лечении бесплодия в супружеской паре / В. В. Ярман [и др.] // Андрология. — 2013. — С. 72–82.
6. Marca, A. La. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? / A. La Marca, A. Volpe // Clinical Endocrinology. — 2006. — Vol. 64. — P. 604–611.
7. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17, 120 women presenting to fertility centers within the United States / D. Seifer, V. Baker, B. Leader // Fertility and Sterility. — 2011. — Vol. 95 (2). — P. 747–750.
8. Promotory effect of HGH on developmental competence of dysmorphic oocytes: Results of double blind randomized study / A. Hazout, A. Junca, J. Tesarik, Y. Menezes // Referencés en gynecologie obstetrique. — 2003. — Vol. 10(1). — P. 71–74.
9. Pregnancy and delivery after in vitro maturation of naked ICSI GV oocytes with GH and transfer of a frozen thawed blastocyst: case report / A. Hazout [et al.] // Journal Assis. Reprod. Genet. — 2006. — Vol. 23(1). — P. 47–49.
10. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization / J. Kwee [et al.] // Reprod Biol Endocrinol. — 2007. — Vol. 5. — P. 119–124.
11. Nelson, S. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles: implications for individualization of therapy / S. Nelson, R. Yates, R. Fleming // Human Reproduction. — 2007. — Vol. 22(9). — P. 2414–2421.
12. Fertility preservation in women / J. Donnez. [et al.] // Nature reviews of endocrinology. — 2013. — № 9. — P. 735–749.
13. Anttonen, M. Anti-Müllerian hormone inhibits growth of AMH type II receptor-positive human ovarian granulosa cell tumor cells by activating apoptosis / M. Anttonen, F. Anniina, H. Hereditiy // Laboratory Investigation. — 2011. — № 91. — P. 1605–1614.
14. Role of type I receptors for anti-Müllerian hormone in the SMAT-1 Sertoli cell line / C. Belville [et al.] // Oncogene. — 2005. — № 24. — P. 4984–4992.
15. Носенко, О. М. Морфологічні аспекти проведення органозберігаючих операцій у жінок репродуктивного віку з кістозними доброякісними утвореннями яєчників / О. М. Носенко // Медико-соціальні проблеми сім'ї. — 2013. — Т. 18, № 12. — P. 112–120.
16. Anti-Müllerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome / A. Somunkiran [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2007. — Vol. 13. — P. 196–201.
17. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study / I. van Rooij [et al.] // Fertil Steril. — 2005. — Vol. 83. — P. 979–987.
18. Antimüllerian hormone levels are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction / T. Brodin [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2012. — № 10. — P. 2012–2016.
19. Differential expression of anti-Müllerian hormone (amh) and anti-Müllerian hormone receptor type II (amhrII) / N. Klüver [et al.] // Developmental Dynamics. — 2007. — Vol. 236, Is. 1. — P. 271–281.