doi: 10.17116/repro201723137-42

Роль антимюллерова гормона в репродуктивной системе женщин (обзор литературы)

Н.С. СОГОЯН, д.м.н. И.Ф. КОЗАЧЕНКО, д.м.н., проф., акад. РАН Л.В. АДАМЯН

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; отделение оперативной гинекологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия

Организм человека подчинен действию множества гормонов. Избыток или недостаток какого-либо из них может оказать существенное влияние на состояние здоровья. Особенно это касается женщин, ведь чаще всего причинами бесплодия и неэффективного лечения заболеваний репродуктивной системы служат гормональные нарушения. Одним из важных составляющих женской репродуктивной системы является антимюллеров гормон (АМГ), вырабатываемый клетками гранулезы растущих фолликулов вплоть до стадии больших антральных фолликулов. По данным литературы, АМГ имеет большую диагностическую и прогностическую ценность в гинекологии и эндокринологии. Измерение уровня данного гормона может быть использовано для определения овариального резерва яичников, в диагностике синдрома поликистозных яичников, в качестве диагностического маркера дисменореи, эндометриоза, гипоталамической аменореи, нервной анорексии, а также может являться предиктором яичникового ответа при контролируемой гиперстимуляции яичников во время подготовки к вспомогательным методам репродукции.

Ключевые слова: антимюллеров гормон, бесплодие, репродуктивная система, СПКЯ, дисменорея, вспомогательные методы репродукции, эндометриома.

The role of AMH in the reproductive system of women (a review)

N.S. SOGHOYAN, I.F. KOZACHENKO, L.V. ADAMYAN

First Moscow state medical University I.M. Sechenov of health Ministry, Moscow, Russia; Scientific center of obstetrics, gynecology and perinatology V.I. Kulakov Ministry of health of Russia, department of operative gynecology, Moscow, Russia

The most common cause of infertility is hormonal disorders. One of the important components of the female reproductive system is antimullerian hormone (AMH) produced by granulosa cells of growing follicles up to the stage of large antral follicles. According to the literature AMH has great diagnostic and prognostic value in gynecology and endocrinology. Measurement of the level of this hormone can be used to determine ovarian reserve, in diagnosis of polycystic ovary syndrome, like a diagnostic marker of dysmenorrhea, endometriosis and hypothalamic amenorrhea, nervous anorexia and can be a predictor of ovarian response in controlled ovarian hyperstimulation.

Keywords: antimullerian hormone, infertility, reproductive system, PCOS, dysmenorrhea, auxiliary methods of reproduction, endometrioma.

АМГ — гликопротеин из суперсемейства трансформирующего фактора роста β (TGFβ), играющий основную роль в половой дифференцировке плода. В мужском организме АМГ выделяется клетками Сертоли 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 [6, 7].

В яичниках девочки первые признаки продукции антимюллерова гормона (АМГ) появляются в пренатальный период (32—36 нед беременности), и уровень этого гормона в крови медленно повышается с возрастом. Максимальный уровень АМГ наблюдается в расцвете репродуктивной функции женщины в 20—30 лет, после чего он постепенно снижается и к менопаузе равняется нулю. У женщин АМГ продуцируется клетками гранулезы преантральных и антральных фолликулов [2].

Как представитель суперсемейства трансформирующего фактора роста-β, АМГ оказывает свое действие путем связывания с гетеродимерными трансмембранными серин/треонинкиназами поверхностного рецепторного комплекса клеток, состоящего из определенного типа рецептора II (AMHRII), который затем связывается с рецептором типа I семейства активинподобных киназ (ALK2, ALK3 и ALK6). Комплекс рецептора типа II вызывает нисходящий сигнальный каскад фосфорилирования, активацию цитоплазматических медиаторов 1, 5 и 8 (Smads 1, 5,

© Коллектив авторов, 2017

e-mail: sogoyan.n@mail.ru

8). После чего сигнальный комплекс Smad проникает в ядро и взаимодействует с транскрипционными факторами, вызывая экспрессию генов апоптоза.

Железистые и стромальные клетки эндометрия экспрессируют мРНК и белки для АМГ и AMHRII, что приводит к изменению уровня АМГ в культуральной среде; в соответствии с проапоптотическим эффектом при добавлении АМГ в культуру эндометриальных стромальных клеток человека происходит увеличение уровня каспазы 3/7, что приводит к снижению клеточной жизнеспособности. Влияние АМГ на пролиферацию клеток и клеточный апоптоз обнаружено также в опухолевых клетках эндометрия и шейки матки, а в большей степени в культурах клеток эндометрия пациенток с эндометриозом [1, 6].

Одной из важнейших ролей АМГ в организме женщины является участие в процессе фолликулогенеза, что определяет возможность использования данного гормона в оценке функции яичников.

Функциональная роль АМГ в фолликулогенезе яичников была выявлена в ходе анализа фолликулов в яичниках мышей разного возраста. У мышей АМГ ингибирует действие ряда факторов роста, оказывая стимулирующее действие на фолликулы. В отсутствие АМГ яичники мышей содержали большее количество растущих фолликулов, при этом АМГ-дефицитные мыши имели нормальный показатель овуляции. Повышенная дегенерация ооцитов и фолликулярная атрезия говорят о том, что АМГ может быть фактором роста для небольших растущих фолликулов, а также может снижать чувствительность фолликулов к ФСГ в естественных условиях, ингибируя ФСГ-индуцированный рост антрального фолликула. Таким образом, существуют явные доказательства того, что АМГ участвует в регуляции инициации роста фолликулов и воздействует на порог чувствительности к ФСГ [10].

Имеется подтверждение подобного механизма и у женщин. Несколько исследований показали, что экспрессия АМГ остается высокой до тех пор, пока фолликул достигает в диаметре около 8 мм. Интрафолликулярная концентрация АМГ в нормальных антральных фолликулах человека показывает постепенную редукцию увеличения диаметра фолликула, и снижение наблюдается до 8 мм. Быстрое снижение уровня АМГ соответствует отбору доминирующего фолликула, которое характеризуется переходом от низкого эстрогенпродуцирующего состояния до стремительно быстрой выработки эстрогена. Эстрадиол (E_2) играет важную роль в этом каскаде через E_2-рецепторы β, которые взаимодействуют с АМГ-промотором [3].

В настоящее время овариальный резерв определяется количеством и качеством фолликулов в яичниках с помощью использования соответствующих тестов. Многочисленные публикации последних лет продемонстрировали сильную корреляцию между уровнем АМГ и количеством фолликулов, в соответствии с чем АМГ может быть использован в качестве показателя овариального резерва и ответа на контролируемую овариальную стимуляцию, проводимую при вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ).

Так как АМГ сильно коррелирует с количеством ооцитов, полученных после стимуляции суперовуляции, базовые измерения его уровня позволяют определить стратегию лечения и ожидания пациенток с бесплодием. Женщины с высоким уровнем АМГ, скорее всего, чрезмерно реагируют на экзогенные гонадотропины и их тактика лечения может быть изменена с целью минимизации риска развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Наоборот, женщины с низким уровнем АМГ, вероятно, плохо реагируют на стимуляцию, следовательно, имеют низкую вероятность наступления беременности, в случае чего необходимо рассматривать вопрос о донорстве ооцитов. Женщины любой возрастной группы с повышенным уровнем АМГ имеют большее количество ооцитов и, следовательно, потенциально большее количество эмбрионов для отбора в цикле ЭКО [4].

Именно эту функцию АМГ использовали в исследовании H. Hipp и соавт. [5]. Они сравнивали овариальный резерв по уровню сывороточного АМГ и ФСГ после лапароскопического ушивания и биполярной коагуляции у женщин с односторонними эндометриомами. Действительно, уровень АМГ оказался полезным маркером при определении резерва яичников в зависимости от хирургического приема и выбора метода гемостаза [1]. Так, темпы снижения уровня АМГ были достоверно выше в группе женщин, которым производили биполярную коагуляцию (15,28±53,42), в группе, где производили ушивание, были получены более низкие темпы снижения уровня АМГ (15,94±18,55). Кроме того, пациентки 2-й группы имели более высокий уровень АМГ и низкий ФСГ по сравнению с 1-й группой (p<0,001) [5].

A. Sugita и соавт. [12] провели исследование, в котором яичниковый резерв по уровню АМГ определялся после цистэктомии. В исследовании принимали участие 39 пациенток, 22 из которых имели одностороннюю эндометриому, 17 — двустороннюю. В исследовании учитывались размер кист, операционный доступ, объем кровопотерь, а также возраст и индекс массы тела пациенток. Уровень АМГ измеряли до операции, через месяц после проведения цистэктомии и по истечении 1 года. В дооперационном периоде были определены практически одинаковые значения АМГ в обеих группах. Уровень АМГ через месяц после операции оказался статистически значимо ниже в группе с двусторонним поражением, нежели в группе с односторонним поражением (1,04 нг/мл против 2,49 нг/мл). Значительного увеличения уровня сывороточного гормона через год не на-

блюдалось, но в группе с двусторонним поражением он снова оказался ниже: 0,90 нг/мл в 1-й группе и 2,72 нг/мл — во 2-й.

Исследователи проанализировали изменения уровня АМГ в зависимости от числа удаленных фолликулов. Уровень сывороточного АМГ через месяц после операции был относительно ниже в группе, где число удаленных фолликулов превышало 10 в сравнении с числом удаленных фолликулов менее 10. Уровень АМГ в предоперационном периоде и через 1 год после операции в группе с числом удаленных фолликулов более 10 был сопоставим с наблюдавшимся в группе числом фолликулов менее 10 (предоперационная медиана — 3,79 и 3,49 нг/мл, через 1 год после операции медиана — 2,07 и 2,10 нг/мл).

Авторы [1, 12] обнаружили, что большее количество фолликулов было удалено в группе с повышенным уровнем АМГ. Напротив, в группе с пониженным уровнем наблюдалось продолжающееся снижение сывороточного уровня АМГ, несмотря на меньшее число удаленных в ходе операции фолликулов. Эти результаты свидетельствуют о том, что удаление коры яичников в связи с цистэктомией может быть причиной снижения овариального резерва, обусловленного сосудистыми нарушениями или воспалительными процессами, возникающими вследствие оперативного вмешательства.

Интерес также представляют работы в сфере других медицинских дисциплин, в которых подтверждается диагностическая и функциональная ценность АМГ. Например, C. Mok и соавт. [13] исследовали связь уровня АМГ с возрастом и применением циклофосфамида у пациенток с системной красной волчанкой (СКВ). Исследователи не только обнаружили зависимость уровня гормона от приведенных выше параметров, они доказали, что низкий уровень АМГ напрямую указывает на состояние яичников, а именно на овариальный резерв, у женщин, получающих в качестве терапии СКВ цитостатические химиопрепараты. В результате облучения наблюдалось повреждение яичников, которое исследователи диагностировали с помощью определения уровня АМГ, являющегося чувствительным маркером.

Измерение уровня АМГ в сыворотке крови в качестве перспективного маркера сохранности овариального резерва у больных, получавших терапию по поводу онкозаболеваний в молодом возрасте, имеет большое значение. Важное преимущество измерения уровня АМГ состоит в том, что он мало зависит от дня цикла и соответственно его можно определять в любое время. Оценка уровня АМГ у пациенток с лимфомами Ходжкина после проведения цитостатической терапии позволяет определить овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста. По результатам исследования Л.Э. Кокаевой и соавт. [16], у пациенток с лимфомой Ходжкина после цитостатической терапии уровень АМГ снизился (<1 нг/мл) вне зависимости от получения гормональной терапии с целью сохранения яичникового резерва.

В исследовании о влиянии АМГ на положительные результаты ВРТ R. Gomez и соавт. [7] определяли роль возраста пациентки и уровня АМГ в успешном проведении циклов ЭКО и ИКСИ. Все пациентки, проходившие лечение, получали стимуляцию с ФСГ и были моложе 44 лет. Исследование уровня АМГ в сыворотке крови проводили до лечения. В программе ЭКО участвовали 1287 пациенток. Средний возраст женщин составил 34,89 года (21—44 года). Пациенткам проводили от 1 до 11 циклов ЭКО. Молодые женщины имели значительно более высокий уровень АМГ (p=0,001), при этом у них отмечались значительно низкие показатели прерывания цикла (p<0,0005) и значительно большее количество ооцитов (p<0,0005). Более высокому уровню АМГ соответствовала более высокая частота наступления беременности (p=0,017), при этом у молодых пациенток (моложе 36 лет) уровень АМГ не влиял на данный показатель.

На основании результатов исследования авторы [7] сделали вывод о том, что уровень АМГ является полезным параметром, который следует измерять перед проведением ЭКО/ИКСИ с целью прогнозирования результатов процедур. Необходимо помнить о том, что у молодых пациенток уровень исследуемого гормона не прогнозирует исход беременности. У пациенток старше 36 лет уровень АМГ может быть использован в качестве прогностического фактора. Однако необходимо помнить, что даже при слишком низком уровне гормона у пациентки сохраняются шансы на возможное наступление беременности при использовании ВРТ.

Исследование уровня АМГ в сыворотке крови иммуноферментным методом у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе, которые в подростковом возрасте не получали терапии, позволил выявить высокий уровень АМГ относительно контрольных величин, а также увеличение объема яичников за счет числа фолликулов, что является предиктором снижения функционального овариального резерва и составляет риск развития поликистозных яичников [15]. Перечисленные выше исследования подтверждают возможность использования уровня АМГ в качестве диагностического маркера определения овариального резерва.

Высокий уровень экспрессии АМГ обнаруживается в железистом эпителии как секреторного, так и пролиферативного эндометрия. Его можно зафиксировать в эктопическом очаге эндометриоза как в эпителиальных, так и в стромальных клетках. Умеренная или высокая иммунореактивность АМГ наблюдается во всех слоях эпителия шейки матки, и, наконец, высокая экспрессия АМГ была обнаружена и в эпителии молочной железы, маточных труб, яичников и миометрия [11]. Данные сведения подтверж-

дают возможность использования определения уровня сывороточного АМГ в диагностике многих гинекологических заболеваний.

Одной из наиболее часто встречаемых проблем репродуктивной системы женского организма является дисменорея, которая характеризуется нарушением менструального цикла в сочетании с болевым синдромом разной степени выраженности. Причинами развития данного состояния могут быть различные опухолевые и воспалительные заболевания матки и ее придатков, аномалии развития органов репродуктивной системы, гормональные и психоэмоциональные нарушения. В связи с этим своевременная диагностика дисменореи и определение ее причины имеют важное значение не только для лечения нарушений менструального цикла, но и для профилактики серьезных гинекологических заболеваний. Оказалось, что и в диагностике дисменореи можно использовать определение уровня АМГ.

Японские ученые [13] обследовали группу молодых девушек в возрасте 20—22 лет с нарушениями менструального цикла. Девушки сами дифференцировали болевой синдром по 4 категориям: очень слабая (почти отсутствует), слабая, умеренная и сильная боль, а по регулярности менструального цикла были выделены три группы: регулярный цикл (средняя продолжительность цикла 22—41 день), нерегулярный (средняя продолжительность цикла 22—41 день, но 1 цикл менее 22 дней или более 41 дня) и олигоменорея (средняя продолжительность цикла более 41 дня). У всех обследуемых женщин делали анализ крови на уровень АМГ. Дальнейший статистический анализ позволил исследователям выделить корреляционную связь между характеристиками дисменореи и концентрацией АМГ в сыворотке крови пациенток. Обнаружено, что средняя концентрация АМГ у женщин с нерегулярными менструальными циклами и более слабыми менструальными болями (в среднем 7,3 нг/мл) более чем в 3 раза выше, чем у женщин с регулярным менструальным циклом и сильными болями (в среднем 2,2 нг/мл). Таким образом, уровень АМГ может быть отражением нарушения менструального цикла у молодых женщин, что, несомненно, может служить маркером не только дисменореи, но и заболеваний, которые являются ее причинами.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенным состоянием, обнаруживаемым у 7% женщин детородного возраста, и в 75% случаев является причиной ановуляторного бесплодия. Причина, патофизиология и диагностика СПКЯ до сих пор остаются спорным вопросом. Однако установлено, что уровень АМГ в сыворотке крови, отражая количество преантральных и антральных фолликулов в яичнике, может быть использован в качестве диагностического маркера [2].

Диагностическую ценность АМГ у женщин с СПКЯ исследовала группа английских ученых [8]. В исследовании принимали участие 234 женщины, обратившиеся по поводу бесплодия. У 90 пациенток был диагностирован СПКЯ по критериям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) — 1-я группа, у 35 был поликистоз яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ) (12 фолликулов по 2—9 мм в каждом яичнике), но без симптомов СПКЯ — 2-я группа и у 90 женщин были нормальные яичники на УЗИ — контрольная, 3-я группа. Интерес представляло различие в уровне АМГ между тремя группами.

Средний уровень АМГ у женщин с СПКЯ составил 77,6 пмоль/л (95%, ДИ 64,8—90,3) у женщин с поликистозом — 52,2 пмоль/л (95%, ДИ 40,1—64,2) и в группе контроля — 23,6 пмоль/л (95%, ДИ 20,5—26,7).

Главная практическая ценность данного исследования — доказательство возможности по концентрации АМГ в сыворотке крови диагностировать и дифференцировать поликистоз яичников и СПКЯ. Существует мнение относительно того, что поликистоз яичников — это нормальный вариант морфологического вида яичников или же это возможный предвестник прогрессирования самого синдрома. Показатели концентрации АМГ в трех группах свидетельствуют о том, что поликистоз яичников — промежуточное состояние между нормальными яичниками и СПКЯ.

P. Carrarelli и соавт. [6], изучавшие экспрессию АМГ и его рецепторов, в очагах эндометриоза обнаружили, что экспрессия мРНК АМГ и AMHRII была значительно выше в эндометрии пациенток с эндометриозом, чем в контрольной группе (АМГ 3,4 нг/мл; $p<0,001$; AMHRII 2,8; $p<0,001$).

Уровень мРНК АМГ эндометрия как в пролиферативную (3,9; $p<0,001$), так и в секреторную фазу (2,5; $p=0,05$) был значительно выше у пациенток с эндометриозом, чем в контрольных образцах; аналогично, уровень мРНК AMHRII эндометрия при эндометриозе значительно выше как в пролиферативную (2,61; $p<0,01$), так и в секреторную фазу (2,9; $p<0,01$) по сравнению с нормальным эндометрием. Иммуногистохимический анализ очагов эндометриоза также подтвердил высокую экспрессию АМГ и AMHRII в тканях по сравнению с нормальным эндометрием.

Настоящее исследование показало, что экспрессия мРНК АМГ и AMHRII эндометрия повышена у женщин с эндометриозом, при этом повышенный уровень АМГ в очагах глубокого эндометриоза исключает возможное контаминирование ткани яичников, а неизмененный уровень сывороточного АМГ у женщин с эндометриозом исключает его выделение из эндометриоидных очагов в кровь.

Диагностическую ценность АМГ в качестве предиктора эндометриоза в своей работе рассматривали C. Lipari и соавт. [9]. Они оценивали корреляцию

предоперационного уровня АМГ с диагнозом и стадией эндометриоза у женщин, перенесших лапароскопию по поводу тазовой боли или бесплодия.

Клиническая стадия эндометриоза диагностировалась во время лапароскопии. В исследовании учитывались хирургические вмешательства, наличие тазовой боли, бесплодия, беременности и фертильности, наличие или отсутствие СПКЯ, наличие или отсутствие гипоталамической дисфункции и анамнез жизни до операции. В ходе исследования авторами удалось выявить, что у пациенток с эндометриозом существенно ниже уровень сывороточного АМГ, чем у пациенток соответствующего возраста, но с диагностированным эндометриозом (p=0,02). Никаких существенных изменений в уровне АМГ не было у женщин с начальной стадией эндометриоза (p=0,06).

При сравнении показателей уровня АМГ в крови у пациенток разного возраста (25—45 лет) с сочетанием эндометриоза с СПКЯ обнаружено, что уровень гормона различен.

В зависимости от возраста пациенток наблюдалось снижение уровня гормона, а сравнение показателей АМГ при наличии или отсутствии СПКЯ позволило сделать вывод, что между степенью эндометриоза и наличием данного синдрома отмечается обратная корреляция: при высокой степени эндометриоза уровень гормона ниже, чем при его отсутствии, а при наличии СПКЯ, наоборот, выше, нежели при отсутствии этого синдрома.

В итоге авторы [9] пришли к выводу, что эндометриоз связан со снижением уровня АМГ, предположительно, обусловленным с уменьшением овариального резерва, связанного с патогенезом заболевания. Однако имеются и противоречивые данные. В исследовании эндометриоза в качестве предиктора ответа яичников в программе ЭКО под наблюдением группы врачей были женщины с эндометриозом и здоровые женщины, которым проводилось ЭКО. Несмотря на то что внимание ученых было направлено на изучение частоты наступления беременности, течения беременности и ее исходов, а также ответа яичников на стимуляцию у женщин обеих групп, в ходе работы они обнаружили, что концентрация АМГ в сыворотке крови и ответ яичников на стимуляцию у пациенток здоровых и с эндометриозом оказались одинаковыми [14].

Интересны наблюдения об изменении уровня АМГ в сыворотке крови у пациенток с миомой матки и после миомэктомии. В ходе исследования гормонального статуса женщин с различными нарушениями репродуктивной функции [17] обнаружено незначительное снижение показателей АМГ (1,29 нг/мл) у женщин с миомой матки и единичными кистами. Полученные данные носят больше статистический характер, так как нарушений функций яичников у таких пациенток обнаружено не было. Изменение же уровня АМГ после миомэктомии исследовала группа канадских врачей. В исследовании принимали участие женщины 18—42 лет, которым производилась лапароскопическая миомэктомия. Уровень АМГ определяли в 1-й день после операции и на 6-й неделе, при этом учитывались операции на яичниках в анамнезе, прием гормональных контрацептивов и агонистов ГнРГ в предшествующие операции 3 мес. Обнаружено снижение уровня АМГ в 1-й день после операции, однако показатели АМГ на 6-й неделе после миомэктомии возвращались к исходному значению. Данные результаты показывают, что миомэктомия не оказывает воздействия на овариальный резерв и функции яичников, в связи с чем изменения уровня маркера овариальной функции не наблюдается [18].

ВЫВОДЫ

Анализ многочисленных исследований последних лет по поводу диагностической ценности АМГ при заболеваниях репродуктивной системы женщин позволил определить роль данного гормона не только в патологии, но и в физиологических процессах, одним из которых является фолликулогенез.

Уровень сывороточного АМГ оказался неодинаковым при различных состояниях и гинекологических заболеваниях, таких как дисменорея, СПКЯ, поликистоз яичников, эндометриоз, миома матки, что имеет практическую ценность в их диагностике и дифференциальной диагностике.

Одно из наиболее важных проблем в гинекологии — бесплодие, которое является показанием для определения резерва яичников и проведения вспомогательных методов репродукции. Как оказалось, в определении яичникового резерва, проведении процедур ВРТ, прогнозировании их успеха принимает участие исследуемый нами гормон.

Обзор работ отечественных и иностранных специалистов позволил доказать, что определение уровня АМГ может быть использовано не только в качестве дополнительного метода диагностики, но в некоторых случаях является единственным маркером патологических состояний, что несомненно определяет его диагностическую ценность.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adamyan LM, Koninckx PR, Corona R, Timmerman D, Verguts J. Peritoneal full-conditioning reduces postoperative adhesions and pain: a randomised controlled trial in deep endometriosis surgery. *J Ovarian Res.* 2013;6(1):90.

   doi: 10.1186/1757-2215-6-90

2. Адамян Л.В., Макиян З.Н., Глыбина Т.М. Особенности диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2014;3:16-22.

3. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, Christiansen SL, Kristensen SG, Jayaprakasan K, Raine-Fenning N, Campbell BK, Yding, Andersen C. Which follicles make the most anti-Mullerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod.* 2013;19:519-527.

   doi: 10.1093/molehr/gat024

4. Parveen N, Rehman Dur-e-Shewar, Jawed Sh. Comparison of serum anti-mullerian hormone among fertile and infertile normal and diminished ovarian reserve groups. 2016 September;66:9.

5. Hipp H, Loucks T, Nezhat CH, Session DR, Anti-Mullerian Hormone in Peritoneal Fluid and Plasma From Women With and Without Endometriosis. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*. 2015 March;22(9):8.

   doi: 10.1177/1933719115578927 Source: PubMed

6. Carrarelli P, Rocha AL, Belmonte G, Zupi E, Abrão M, Arcuri F, Piomboni P, Petraglia F. Increased expression of antimüllerian hormone and its receptor in endometriosis. 2014.

   doi: 10.1016/j.fertnstert, 2014.01.052

7. 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):667-673.

   doi: 10.1007/s00404-015-3901-0, 2015 Oct

8. Homburg R, Ray A, Bhide P, Gudi A, Shah A, Timms P, Grayson K. The relationship of serum anti-mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2013 Apr;28(4):1077-1083.

   doi: 10.1093/humrep/det 015, 2013

9. Lipari C, Fox M, Knowlton RY. Anti-mullerian hormone as a preoperative predictor of endometriosis, Jacksonville Center for Reproductive Medicine, Jacksonville, FL; b Ob/ Gyn, University of Florida COM-Jacksonville, Jacksonville, FL, Published September 1, 2014. Volume 102, Issue 3, Supplement. Pages e289-e289.

10. Nelson SM, Lawlor DA. Predicting live birth, preterm delivery, and low birth weight in infants born from in vitro fertilisation: a prospective study of 144,018 treatment cycles. *PLoSMed*. 2011;8:e1000386.

11. Signorile PG, Baldi A. A tissue specific magnetic resonance contrast agent, Gd-AMH, for diagnosis of stromal endometriosis lesions: a phase I study. *J Cell Physiol*. 2015 Jun;230(6):1270-1275.

12. Sugita A, Iwase A, Goto M, Nakahara T, Nakamura T, Kondo M, Osuka S, Mori M, Saito A, Kikkawa F. *One-year follow-up of serum antimullerian hormone levels in patients with cystectomy: are different sequential changes due to different mechanisms causing damage to the ovarian reserve*. Nagoya University Hospital Nagoya (Japan). 2013.

13. Mok CC, Chan PT, To CH. *Anti-müllerian hormone and ovarian reserve in systemic lupus erythematosus*. 2013 January 1;65(1):206-210.

14. Wasson M, Kovalevsky G. Endometriosis as a predictor of ovarian response to in-vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2013;100:Issue 3:S374-S374.

15. Лысяк Д.С., Заболотских Т.В., Быстрицкая Т.С. Сохранение репродуктивной функции у женщин с первичной олигоаменореей в анамнезе. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014;103-108.

16. Кокаева Л.Э., Троик Е.Б., Сергеева И.В., Шнейдер Т.В. Состояние репродуктивной системы у женщин с лимфомой Ходжкина. *Вестник* (СПб.) 2013;101-106.

17. Писарева Е.В., Разумная А.Е., Борзенкова А.В. Исследование гормонального статуса женщин с различными нарушениями репродуктивной функции. *Вестник (СамГУ)*. 2013.

18. Migahed L, Himaya E, Antaki R, Bissonnette F, Kadoch IJ, Menard S, Le Saint C, Lapensee L. Variation of anti-mullerian hormone levels following myomectomy by laparotomy. *American society for reproductive medicine* (Honolulu, Hawaii). 2014 october.