Российский вестник акушера-гинеколога
2022, Т. 22, №2, с. 65-70
https://doi.org/10.17116/rosakush20222202165

Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist
2022, vol. 22, №2, pp. 65-70
https://doi.org/10.17116/rosakush20222202165

Антимюллеров гормон в оценке резерва яичников: возможности и ограничения

© Е.И. БАРАНОВСКАЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

В статье приведены современные данные о преимуществах и ограничениях применения теста измерения концентрации антимюллерова гормона (АМГ) в крови при женском бесплодии. Имеется два основных аспекта применения измерения концентрации АМГ — оценка резерва яичников и прогноз ответа яичников на стимуляцию овуляции. Истинный резерв яичников — это количество примордиальных (primordialis — первоначальный) фолликулов, неэкспрессирующих АМГ, вовлекаемых в процесс фолликулогенеза до достижения состояния зрелого фолликула. Примордиальные фолликулы могут длительное время оставаться в покоящемся состоянии, прежде чем получат развитие до стадии первичного преантрального фолликула, когда начинается экспрессия АМГ. Для оценки резерва яичников измерение концентрации АМГ следует дополнять подсчетом количества антральных фолликулов. Наиболее объективными факторами в оценке резерва яичников являются возраст женщины, а также предыдущая операция на яичниках, плохой ответ на стимуляцию овуляции фолликулостимулирующим гормоном при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО), используемая в прошлом химио- или лучевая терапия. АМГ может быть использован для прогноза «бедного» или чрезмерного ответа яичников на стимуляцию овуляции при ЭКО, однако для АМГ в качестве критерия диагностики отсутствует международный стандарт, что ограничивает его широкое применение. В современной репродуктивной медицине диагностическая значимость использования измерения концентрации АМГ в крови при женском бесплодии имеет ограничения. Индивидуальные значения концентрации АМГ в крови могут варьировать, что следует особо учитывать при пороговых значениях после использования гормональных лекарственных средств. Результат измерения может зависеть также от используемой диагностической тест-системы. Концентрация АМГ в крови и количество антральных фолликулов не дают информацию о качестве ооцитов, не прогнозируют рождение живого ребенка и не являются критериями оценки фертильности.

Ключевые слова: *антимюллеров гормон, резерв яичников, антральный фолликул, вспомогательные репродуктивные технологии.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:
Барановская Е.И. — https://orcid.org/0000-0002-2116-4675
Автор, ответственный за переписку: Барановская Е.И. — e-mail: elena_baranovska@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Барановская Е.И. Антимюллеров гормон в оценке резерва яичников: возможности и ограничения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(2):65–70. https://doi.org/10.17116/rosakush20222202165

Anti-Müllerian hormone in the assessment of ovarian reserve: possibilities and limitations

© E.I. BARANOVSKAYA

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The article presents current data on the advantages and limitations of using the test for measuring the concentration of anti-Müllerian hormone (AMH) in the blood in female infertility. There are two main applications of measuring AMH concentration — the assessment of ovarian reserve and the prediction of ovarian response to ovulation stimulation. The true ovarian reserve is the number of primordial (primordialis — initial) follicles that do not express AMH, involved in the process of folliculogenesis before reaching the state of a mature follicle. Primordial follicles can remain dormant for a long time before they develop to the primary preantral follicle stage, when AMH expression begins. To assess ovarian reserve, the measurement of AMH concentration should be supplemented by counting the number of antral follicles. The most objective factors in assessing ovarian reserve are the woman's age, as well as previous ovarian surgery, poor response to ovulation stimulation with follicle-stimulating hormone during in vitro fertilization (IVF), and previous chemotherapy or radiation therapy. AMH can be used to predict poor or excessive ovarian response to ovulation stimulation in IVF, but there is no international standard for AMH as a diagnostic criterion, which limits its widespread use. In modern reproductive medicine, the diagnostic value of using the measurement of the concentration of anti-Müllerian hormone in the blood in female infertility is limited. Individual values of AMH concentration in the blood may vary, which should be especially taken into account at threshold values after the use of hormonal drugs. The measurement result may also depend on the diagnostic test system used. The concentration of AMH in the blood and the number of antral follicles do not provide information about the quality of oocytes, do not predict the birth of a live child, and are not criteria for assessing fertility.

Keywords: *anti-Müllerian hormone, ovarian reserve, antral follicle, assisted reproductive technologies.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:
Baranovskaya E.I.— e-mail: elena_baranovska@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2116-4675
Corresponding author: Baranovskaya E.I. — e-mail: elena_baranovska@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Baranovskaya EI. Anti-Müllerian hormone in the assessment of ovarian reserve: possibilities and limitations. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2022;22(2):65–70. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/rosakush20222202165

Введение

Антимюллеров гормон (АМГ), также называемый мюллер-ингибирующей субстанцией (MIS) или мюллер-ингибирующим фактором (MIF), впервые в экспериментах Альфреда Йоста (Alfred Jost, 1947) был обозначен «ответственным» за половое дифференцирование эмбриона. Согласно парадигме А. Йоста в первые 7 нед развития эмбрион амбисексуален, имеет одновременно вольфов и мюллеров протоки и индифферентные гонады. На 8-й неделе при наличии Y-хромосомы клетки Сертоли продуцируют АМГ, под влиянием которого мюллеров проток подвергается регрессу, и формируется плод мужского пола. В отсутствие АМГ из мюллерова протока формируются матка с трубами и верхняя треть влагалища.

Последующие исследования подтвердили данную концепцию. В гонадах эмбрионов с генетическим мужским полом экспрессия АМГ отсутствует в сроке гестации 6–8 нед, в 8,5 нед под влиянием SRY (sex-determining region of the Y-chromosome) бипотентные гонады дифференцируются в яички, и клетки Сертоли начинают продуцировать АМГ, а мюллеров проток подвергается регрессии. У плода женского пола на 36-й неделе яичники начинают продуцировать АМГ. После рождения АМГ продолжает продуцироваться у мальчиков клетками Сертоли яичек, а у девочек — гранулезными клетками яичников.

Цель работы — анализ современных данных о применении теста измерения концентрации АМГ в крови при женском бесплодии.

АМГ и фолликулогенез. Самый ранний срок гестации, при котором появляется слабая экспрессия АМГ в клетках гранулезы образцов яичников плода, — 36 нед. Это было установлено по результатам иммуногистохимического исследования образцов яичников в группе из 29 объектов, включающей абортусы, умерших младенцев, биоптаты и операционный материал пациенток моложе 30 лет [1].

Количество примордиальных (primordialis — первоначальный, лат.) фолликулов, которые могут быть вовлечены в процесс развития, — это истинный резерв яичников. Примордиальные (первичные) фолликулы могут длительное время оставаться в покоящемся состоянии, прежде чем получат развитие до стадии первичного преантрального фолликула, когда начинается секреция АМГ. Большая часть примордиальных фолликулов на последующих стадиях подвергается атрезии. Процесс преобразования примордиального фолликула в антральный занимает 6–8 мес. Секреция АМГ продолжается на стадии первичного преантрального и вторичного преантрального фолликулов, затем значительно снижается при достижении диаметра фолликула 4–8 мм и прекращается, когда антральный фолликул достигает диаметра 8 мм и больше, а дальнейшее развитие фолликула определяется влиянием фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [2].

Поскольку АМГ продуцируется непосредственно клетками гранулезы первичных и вторичных преантральных и ранних антральных фолликулов, то с уменьшением количества фолликулов уменьшается и концентрация продуцируемого АМГ. Знание этих фактов используют для прогноза роста фолликулов на основании измеренной в крови концентрации АМГ. У женщин старше 35 лет снижается концентрация АМГ в крови, что расценивают как признак снижения овуляторного потенциала и используют для оценки резерва яичников и прогноза контролируемой стимуляции овуляции в протоколе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [3–6].

АМГ и возраст женщины. Концентрация АМГ в крови изменяется в течение жизни женщины. У девочек концентрация АМГ возрастает к 9 годам и сохраняется относительное плато до 15 лет, затем концентрация АМГ вновь повышается с ее пиком к 25 годам и прогрессивно снижается до неопределяемых значений к 50 годам. У женщин, достигших 25 лет, концентрация АМГ сильно коррелирует с вовлечением фолликулов в стадию созревания [7]. После 30 лет снижаются количество фолликулов и качество ооцитов, поэтому чем старше женщина, тем ниже естественная фертильность и успешность ВРТ [4, 8–10]. В возрасте 35–39 лет доля пациенток с низким уровнем АМГ (<5 пмоль/л) независимо от нормальной фертильности (7,2%) или бесплодия неэндокринного генеза (10,7%) значительно выше, чем в возрасте 20–34 лет [11]. Возраст 35 лет и старше имели 35,3% женщин и 55,4% мужчин, впервые обратившихся за консультацией в клинику по лечению бесплодия в Германии в 2012–2013 гг. [12]. Низкий уровень АМГ в репродуктивном возрасте прямо коррелирует с возрастом наступления менопаузы [13]. Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) и Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) рекомендуют женщинам старше 35 лет ускоренное обследование и после 6 мес неудачных попыток забеременеть рассмотреть возможность ВРТ, а для женщин старше 40 лет показаны немедленное обследование и лечение [14]. Возраст женщины 40 лет и старше относят к наиболее объективному фактору, связанному с бедным ответом яичников (poor ovarian responders, POR) на стимуляцию в протоколе ВРТ [15].

Индивидуальные уровни АМГ. Ряд авторов указывают на изменения индивидуальных значений концентрации АМГ в крови, в том числе на связь с менструальным циклом, размером фолликулов **(см. таблицу)**. Однако имеются данные о стабильном индивидуальном уровне АМГ на протяжении менструального цикла [7]. По-видимому, даже минимальные индивидуальные изменения концентрации АМГ могут иметь клиническое значение при измеренном пограничном низком значении. Результат измерения концентрации АМГ в крови различается почти на 20% при использовании автоматизированных и ручных технологий ELISA [16]. L. Bungum и соавт. [17] измерили концентрацию АМГ у 26 женщин с овуляторным циклом в образцах крови, взятых пятикратно через каждые 5 дней в течение цикла и с повторением на протяжении 3 циклов. Каждый образец крови тестировали в двух разных лабораториях с использованием ELISA-платформ трех разных производителей. У ряда женщин совпадали результаты, полученные разными диагностикумами в разных циклах. Однако были получены данные, что индивидуальный аб-

Физиологические факторы, связанные с экспрессией АМГ
Physiological factors associated with AMH expression

Фактор	Изменения АМГ	Выборка	Источник
Возраст	Возрастание до 15 лет, плато к 25 годам, снижение после 25 лет	Обзор	[8, 18]
	После 35 лет снижение	382 пациентки с бесплодием и 350 фертильных женщин	[11]
	До 25 лет — прямая зависимость после 25 лет — обратная зависимость	804 здоровых детей и женщин в возрасте от 3,1 мес до 46,8 года	[19]
Размер фолликулов	Антральные диаметром 5—8 мм — прямая зависимость	1463 фолликула 113 женщин перед ЭКО	[20]
	Диаметр 8 мм — пик концентрации	395 фолликулов от 157 человек в возрасте от 1 года до 39 лет	
	Диаметр 8—10 мм — обратная зависимость	366 медицинских работников в возрасте от 21 до 41 года	[21]
Фаза менструального цикла	Незначительно выше в фолликулярную фазу, чем в лютеиновую. Может иметь значение при пороговых уровнях	257 бесплодных женщин в цикле ЭКО	[22]
	Положительная корреляция с ЛГ во время его пика. Индивидуальные колебания в течение цикла в диапазоне 0,03—2,81 нг/мл	100 образцов от 22 здоровых женщин в возрасте 30,74±0,11 года	[23]
	Значительно выше в фолликулярную фазу в возрасте старше 30 лет	45 здоровых женщин в возрасте 18—45 лет, исследовали по 5 образцов крови у каждой женщины	[24]
	Прямая зависимость концентрации АМГ от количества антральных фолликулов на 5-й день цикла	5 измерений в течение овуляторного цикла, повторенных в 3 циклах, у 26 женщин	[17]
Индекс массы тела	Обратная зависимость	Метаанализ 45 исследований	[25]
Витамин D	Обратная зависимость при концентрации витамина D в крови <30 нг/мл	53 женщины с трубным бесплодием в возрасте 34,7±4,1 года	[26]
	Нет зависимости	283 женщины с бесплодием моложе 42 лет	[27]

солютный результат измерения концентрации АМГ может зависеть от использованной ELISA-платформы и изменяться в другом менструальном цикле при использовании одной и той же тест-системы. Сильная корреляция получена между концентрацией в крови АМГ и количеством антральных фолликулов диаметром 2—10 мм на 5-й день менструального цикла. Авторы исследования показали, что у нормально менструирующих женщин в течение трех последовательных циклов измеренный уровень АМГ может значительно варьировать, а важным фактором, определяющим концентрацию АМГ, служит количество образовавшихся фолликулов диаметром 5—8 мм, которые и являются основным источником АМГ [17].

АМГ при применении лекарственных средств. Применение лекарственных средств может искажать интерпретацию результатов теста концентрации в крови АМГ и не коррелировать с истинным овариальным резервом [28]. В обзоре L. Moolhuijsen и соавт. [18] сообщают об обратимом снижении концентрации АМГ в крови на 14—55% в ответ на прием гормональных пероральных контрацептивных средств, восстановление сывороточного уровня АМГ происходит в течение 3—6 мес после отмены контрацептивного средства. По этой причине у женщин, которые в настоящее время используют проральные гормональные контрацептивные средства или прекратили их использование не далее как 6 мес назад, следует с осторожностью интерпретировать показатель АМГ для оценки резерва яичников. У женщин с очень низким уровнем АМГ дополнительную информацию могут предоставить уровни ФСГ и эстрадиола (E_2) [29].

Репродуктивный потенциал. Для прогнозирования репродуктивного потенциала важна оценка истинного резерва яичников с определением количества примордиальных фолликулов. Концентрация в крови АМГ не связана с количеством примордиальных фолликулов, поэтому не отражает истинный репродуктивный потенциал. Однако от резерва яичников зависит количество доминантных фолликулов, полученных при контролируемой овариальной стимуляции в протоколе ВРТ [15]. Следовательно, если количество рекрутированных антральных фолликулов коррелирует с количеством примордиальных фолликулов, что определяет резерв яичника, то концентрация в крови АМГ косвенно отражает овариальный резерв. Использование одновременно двух тестов — определения концентрации АМГ и количества антральных фолликулов (КАФ) дает более объективную оценку репродуктивного потенциала, это не обязательно прогнозирует наступление клинической беременности и живорождение, но логично предположить, что достаточное количество полученных зрелых ооцитов и эмбрионы хорошего качества увеличивают шансы на благоприятный исход. K. Keane и соавт. [30], проанализировав результаты 1425 циклов ВРТ, установили корреляцию АМГ с КАФ (r=0,458), количеством полученных ооцитов (r=0,355), возрастом пациентки (r=–0,392). Кроме того, количество клинических беременностей и живорождений повышалось при уровне АМГ ⩾5,0 пмоль/л и КАФ ⩾13 фолликулов (p<0,05) с максимумом благоприятных исходов при уровне АМГ 20,0 пмоль/л и КАФ 12 фолликулов.

Учитывая прямую зависимость продукции АМГ от количества антральных фолликулов и ограничения для клинического использования отдельно каждого из критериев, большинство исследователей рекомендуют измерять одновременно концентрацию АМГ в крови и подсчитывать

КАФ при ультразвуковом исследовании (УЗИ) для оценки резерва яичников и прогноза ответа на стимуляцию овуляции. Консенсус Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) рассмотрел в качестве минимальных пороговых значений уровень АМГ 0,5—1,1 нг/мл, КАФ <5—7 [15]. К преимуществам теста подсчета КАФ относят безопасность и получение результата непосредственно при исследовании, но ограничениями для его применения является субъективная оценка [31]. Для показателя АМГ как критерия диагностики пока отсутствует международный стандарт, что ограничивает его широкое применение [4, 31, 32].

Международный опыт использования тестов овариального резерва. При консультировании супружеской бесплодной пары для врача важно составить план лечения, а для пациентов — выбрать приемлемый вариант. Поэтому важно использовать простые информативные индикаторы прогноза. Отдельно определение уровня АМГ может быть использовано для прогнозирования овариального ответа на стимуляцию гонадотропинами в протоколе ВРТ. При использовании ЭКО/ИКСИ (экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида) среди 107 пациенток с концентрацией АМГ <12 пмоль/л забор ооцитов выполнен у 102, из которых у 57 (55%) было взято 3 ооцита или меньше, что демонстрирует АМГ в качестве предиктора низкого количества ооцитов (AUC 0,81; 95% ДИ 0,73—0,89) [16].

Оценка овариального резерва путем измерения концентрации АМГ в крови и подсчета КАФ в яичниках с помощью УЗИ прогнозирует ответ на контролируемую стимуляцию овуляции и помогает врачу назначить индивидуальную схему стимуляции суперовуляции в программе ЭКО. Оптимальным является получение от 5 до 15 зрелых фолликулов и яйцеклеток. Получение 4 яйцеклеток или меньше оценивают как недостаточный или «бедный» ответ и объясняют низким овариальным резервом. В то же время высокий овариальный резерв и получение большого количества зрелых фолликулов сопряжены с риском ятрогенного осложнения — синдрома гиперстимуляции яичника [31]. В 2013—2015 гг. проведено рандомизированное контролируемое слепое международное многоцентровое испытание в 37 исследовательских центрах в 11 странах с участием 1326 женщин, которые в протоколах ЭКО подверглись контролируемой стимуляции овуляции с использованием фоллитропина дельта с индивидуальным назначением дозы (n=665) и фоллитропина альфа по стандартной схеме (n=661). Результаты показали, что при индивидуальном назначении дозы фоллитропина дельта в зависимости от исходного уровня АМГ в крови больше или меньше 15 пмоль/л снижалось количество ятрогенных осложнений с равной частотой наступления и донашивания беременности. При этом индивидуальное назначение гонадотропина уменьшило его общую дозу, а также количество случаев с извлечением <4 или >15 ооцитов и чрезмерным ответом на стимуляцию [33]. Рекомендации по прогнозированию чрезмерного или бедного ответа на стимуляцию яичников с использованием либо подсчета КАФ, либо измерения концентрации АМГ в крови содержатся в руководстве ESHRE. Несмотря на невысокий уровень доказательности, данные рекомендации имеют высокую силу [34].

Комитет Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) пришел к заключению о том, что АМГ и КАФ в настоящее время являются самыми простыми, наиболее чувствительными и специфическими маркерами овариального резерва. При низких концентрациях АМГ, в том числе при использовании пероральных контрацептивов, для более правильной интерпретации показателей овариального резерва можно измерить одновременно уровень E_2 и ФСГ. Оба маркера, E_2 и ФСГ, важно оценивать вместе, так как при раннем репродуктивном старении повышенная концентрация E_2 в сыворотке крови может снизить базальный уровень ФСГ до нормы, что следует интерпретировать как сниженный овариальный резерв [29].

Национальное руководство Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) рекомендует в качестве предиктора успешной фертильности использовать возраст женщины. Для прогноза слабого или чрезмерного ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами при ЭКО NICE рекомендует использовать подсчет КАФ (<4 или >16), АМГ (<5,4 пмоль/л или >25,0 пмоль/л), ФСГ (>8,9 МЕ/л или <4 МЕ/л соответственно). При этом в руководстве отмечается, что тесты резерва яичников не являются безошибочными и показатели низкого резерва не исключают возможность беременности и не служат единственными причинами для отказа пациентам в применении ВРТ. Для прогноза какого-либо результата лечения бесплодия не рекомендуется использовать ни один из следующих тестов в отдельности: объем яичников, кровоток в яичниках, ингибин В, E_2 [35]. Рекомендации США [29] и Великобритании [35] одинаково отмечают, что измерение концентрации АМГ в крови и подсчет КАФ не дают информацию о качестве ооцитов, не прогнозируют рождение живого ребенка и не могут быть использованы в качестве критерия оценки фертильности. Российская ассоциация репродукции человека в перечень ограничений для ЭКО и переноса криоконсервированных эмбрионов включила снижение овариального резерва с концентрацией АМГ <1,2 нг/мл и КАФ <5 суммарно в обоих яичниках [36].

Общество акушеров-гинекологов Канады рекомендует тестирование овариального резерва при консультировании женщин 35 лет и старше или пациенток, имеющих факторы риска снижения овариального резерва, при наличии единственного яичника, предыдущей операции на яичниках, плохого ответа на стимуляцию овуляции ФСГ, использования в прошлом химио- или лучевой терапии, необъяснимого бесплодия. Несмотря на низкую прогностическую ценность тестов овариального резерва, пациенткам со значительным отклонением от нормы и в отсутствие беременности не рекомендуется отказываться от ВРТ [9].

Согласно рекомендациям, разработанным в сотрудничестве трех стран, обществом гинекологии и акушерства Германии (DGGG), Швейцарии (SGGG), Австрии (OEGGG), базовое обследование до начала использования ВРТ в дополнение к гормональной диагностике включает вагинальное для оценки яичников, определение КАФ и получение изображений матки с особым акцентом на толщину эндометрия. Измерение концентрации в крови АМГ также входит в базовое обследование, значение ее может быть использовано для оценки активности яичников на момент обследования и реакции на гормональную стимуляцию при ЭКО. При этом концентрацию АМГ нельзя использовать для оценки фертильности [37].

Заключение

В современной репродуктивной медицине используется измерение концентрации АМГ в крови при женском бесплодии, однако его применение имеет ограничения.

Для оценки резерва яичников измерение концентрации АМГ следует дополнять подсчетом количества антральных фолликулов. Истинный резерв яичников — это количество примордиальных фолликулов, не экспрессирующих АМГ и вовлекаемых в процесс фолликулогенеза до достижения состояния зрелого фолликула. Примордиальные фолликулы могут длительное время оставаться в покоящемся состоянии, прежде чем получат развитие до стадии первичного преантрального фолликула, когда начинается экспрессия АМГ. Наиболее объективным фактором в оценке резерва яичников являются возраст женщины, а также предыдущая операция на яичниках, плохой ответ на стимуляцию овуляции фолликулостимулирующим гормоном при ЭКО, используемая в прошлом химио- или лучевая терапия.

Концентрация АМГ в крови может иметь диапазон индивидуальных значений, что следует особо учитывать при пороговых значениях. Результат измерения может зависеть в том числе от используемой диагностической тест-системы. Концентрация АМГ в крови и КАФ не дают информацию о качестве ооцитов, не прогнозируют рождение живого ребенка и не являются критериями оценки фертильности. АМГ может быть использован для прогноза «бедного» или чрезмерного ответа яичников на стимуляцию овуляции при ЭКО, однако для концентрации АМГ в качестве критерия диагностики отсутствует международный стандарт, что ограничивает его широкое применение.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Author declares lack of the conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N, Graem N, Müller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:10:3836-3844. https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6047
2. Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2014;20:5:688-701. https://doi.org/10.1093/humupd/dmu020
3. Barbotin AL, Peigné M, Malone SA, Giacobini P. Emerging Roles of anti-Müllerian hormone in hypothalamic-pituitary function. *Neuroendocrinology*. 2019;109:3:218-229. https://doi.org/10.1159/000500689
4. Bedenk J, Vrtačnik-Bokal E, Virant-Klun I. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37:1:89-100. https://doi.org/10.1007/s10815-019-01622-7
5. Victoria M, Labrosse J, Krief F, Cédrin-Durnerin I, Comtet M, Grynberg M. Anti-Müllerian hormone: more than a biomarker of female reproductive function. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48:1:19-24. https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.10.015
6. Rzeszowska M, Leszcz A, Putowski L, Hałabiś M, Tkaczuk-Włach J, Kotarski J, Polak G. Anti-Müllerian hormone: a critical factor for female fertility and reproductive health. *Ginekol Pol*. 2016;87:7:532-537. https://doi.org/10.5603/GP.2016.0039
7. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, Griesinger G, Kelsey TW, La Marca A, Lambalk C, Mason H, Nelson SM, Visser JA, Wallace WH, Anderson RA. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014;20:3:370-385. Erratum in: Hum Reprod Update. 2014;20(5):804. https://doi.org/10.1093/humupd/dmt062
8. Meczekalski B, Czyzyk A, Kunicki M, Podfigurna-Stopa A, Plociennik L, Jakiel G, Maciejewska-Jeske M, Lukaszuk K. Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment [published correction appears in J Endocrinol Invest. 2016;39(11):1267]. *J Endocrinol Invest*. 2016;39:11:1259-1265. https://doi.org/10.1007/s40618-016-0497-6
9. Liu KE, Case A. No. 346-Advanced Reproductive Age and Fertility. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017;39:8:685-695. https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.12.004
10. O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. *Br J Gen Pract*. 2014;64:618:50-51. https://doi.org/10.3399/bjgp14X676609
11. Hvidman HW, Bentzen JG, Thuesen LL, Lauritsen MP, Forman JL, Loft A, Pinborg A, Nyboe Andersen A. Infertile women below the age of 40 have similar anti-Müllerian hormone levels and antral follicle count compared with women of the same age with no history of infertility. *Hum Reprod*. 2016;31:5:1034-1045. https://doi.org/10.1093/humrep/dew032
12. Münster E, Letzel S, Passet-Wittig J, Schneider NF, Schuhrke B, Seufert R, Zier U. Who is the gate keeper for treatment in a fertility clinic in Germany? — baseline results of a prospective cohort study (PinK study). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18:1:62. https://doi.org/10.1186/s12884-018-1690-8
13. Kim C, Slaughter JC, Wang ET, Appiah D, Schreiner P, Leader B, Calderon-Margalit R, Sternfeld B, Siscovick D, Wellons M. Anti-Müllerian hormone, follicle stimulating hormone, antral follicle count, and risk of menopause within 5 years. *Maturitas*. 2017;102:18-25. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.018
14. Infertility workup for the women's health specialist. ACOG Committee Opinion No. 781. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2019;133:6:377-384. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003271
15. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26:7:1616-1624. https://doi.org/10.1093/humrep/der092
16. Grynnerup AG, Løssl K, Pilsgaard F, Lunding SA, Storgaard M, Bogstad JW, Prætorius L, Zedeler A, Bungum L, Nyboe Andersen A, Pinborg A. Prediction of the lower serum anti-Müllerian hormone threshold for ovarian stimulation prior to in-vitro fertilization using the Elecsys AMH assay: a prospective observational study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17:1:11. https://doi.org/10.1186/s12958-019-0452-4
17. Bungum L, Tagevi J, Jokubkiene L, Bungum M, Giwercman A, Macklon N, Andersen CY, Klausen TW, Tørring N, Kumar A, Skouby SO. The Impact of the biological variability or assay performance on AMH measurements: a prospective cohort study with AMH tested on three analytical assay-platforms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:603. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00603

18. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve: update on assessing ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:11:3361-3373. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa513
19. Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJC, Broekmans FJ, Roes EM, Peters WHM, Hokken-Koelega ACS, Fauser BCJM, Themmen APN, de Jong FH, Schipper I, Laven JSE. Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:12:4650-4655. https://doi.org/10.1210/jc.2012-1440
20. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, Christiansen SL, Kristensen SG, Jayaprakasan K, Raine-Fenning N, Campbell BK, Andersen C Yding. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod*. 2013;19:8:519-527. https://doi.org/10.1093/molehr/gat024
21. Bentzen JG, Forman JL, Johannsen TH, Pinborg A, Larsen EC, Andersen AN. Ovarian antral follicle subclasses and anti-mullerian hormone during normal reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4:1602-1611. https://doi.org/10.1210/jc.2012-1829
22. Gorkem U, Togrul C. Is There a need to alter the timing of anti-Müllerian hormone measurement during the menstrual cycle? *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019;79:7:731-737. https://doi.org/10.1055/a-0840-3817
23. Melado L, Lawrenz B, Sibal J, Abu E, Coughlan C, Navarro AT, Fatemi HM. Anti-Müllerian hormone during natural cycle presents significant intra and intercycle variations when measured with fully automated assay. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:686. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00686
24. Lambert-Messerlian G, Plante B, Eklund EE, Raker C, Moore RG. Levels of antimüllerian hormone in serum during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril*. 2016;105:1:208-213.e1. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.033
25. Moslehi N, Shab-Bidar S, Ramezani Tehrani F, Mirmiran P, Azizi F. Is ovarian reserve associated with body mass index and obesity in reproductive aged women? A meta-analysis. *Menopause*. 2018;25:9:1046-1055. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001116
26. Bednarska-Czerwińska A, Olszak-Wąsik K, Olejek A, Czerwiński M, Tukiendorf AA. Vitamin D and anti-Müllerian hormone levels in infertility treatment: the change-point problem. *Nutrients*. 2019;11:5:1053. https://doi.org/10.3390/nu11051053
27. Drakopoulos P, van de Vijver A, Schutyser V, Milatovic S, Anckaert E, Schiettecatte J, Blockeel C, Camus M, Tournaye H, Polyzos NP. The effect of serum vitamin D levels on ovarian reserve markers: a prospective cross-sectional study. *Hum Reprod*. 2017;32:1:208-214. https://doi.org/10.1093/humrep/dew304
28. Pilsgaard F, Grynnerup AG, Løssl K, Bungum L, Pinborg A. The use of anti-Müllerian hormone for controlled ovarian stimulation in assisted reproductive technology, fertility assessment and -counseling. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97:9:1105-1113. https://doi.org/10.1111/aogs.13334
29. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;114:6:1151-1157. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.134
30. Keane K, Cruzat VF, Wagle S, Chaudhary N, Newsholme P, Yovich J. Specific ranges of anti-Mullerian hormone and antral follicle count correlate to provide a prognostic indicator for IVF outcome. *Reprod Biol*. 2017;17:1:51-59. https://doi.org/10.1016/j.repbio.2016.12.002
31. Fleming R, Seifer DB, Frattarelli JL, Ruman J. Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone. *Reprod Biomed Online*. 2015;31:4:486-496. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.06.015
32. Hawkins Bressler L, Steiner A. Anti-Müllerian hormone as a predictor of reproductive potential. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25:6:385-390. https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000440
33. Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BC, García-Velasco JA, Klein BM, Arce JC; ESTHER-1 study group. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril*. 2017;107:2:387-396. e4. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.033
34. ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, Kunicki M, Marca A, Lainas G, Clef NL, Massin N, Mastenbroek S, Polyzos N, Sunkara SK, Timeva T, Töyli M, Urbancsek J, Vermeulen N, Broekmans F. Erratum: ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open*. 2020;2020:4:hoaa067. Erratum for: Hum Reprod Open. 2020 May 01;2020(2):hoaa009. https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa067
35. NICE guideline. Fertility problems: assessment and treatment. Clinical guideline [CG156] Published: 20 February 2013. Last updated: 06 September 2017. Дата доступа 03.05.21. www.nice.org.uk/guidance/cg156
36. Приказ Минздрава России от 31.07.2020 №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Prikaz Minzdrava Rossii ot 31.07.2020 №803n «On the procedure for using assisted reproductive technologies, contraindications and limitations on their use». (In Russ.). https://rahr.ru/d_index/0001202010190041.pdf.
37. Diagnosis and therapy before assisted reproductive treatments. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Register number 015-085, February 2019) — Part 1, basic assessment of the woman. *Geburtsh Frauenheilk*. 2019;79:1278-1292.

Поступила 27.07.2021
Received 27.07.2021
Принята к печати 27.08.2021
Accepted 27.08.2021