

Анти-Мюллеров гормон в современной диагностике

И. И. Гузов, к. м. н.

Клиники и лаборатории ЦИР

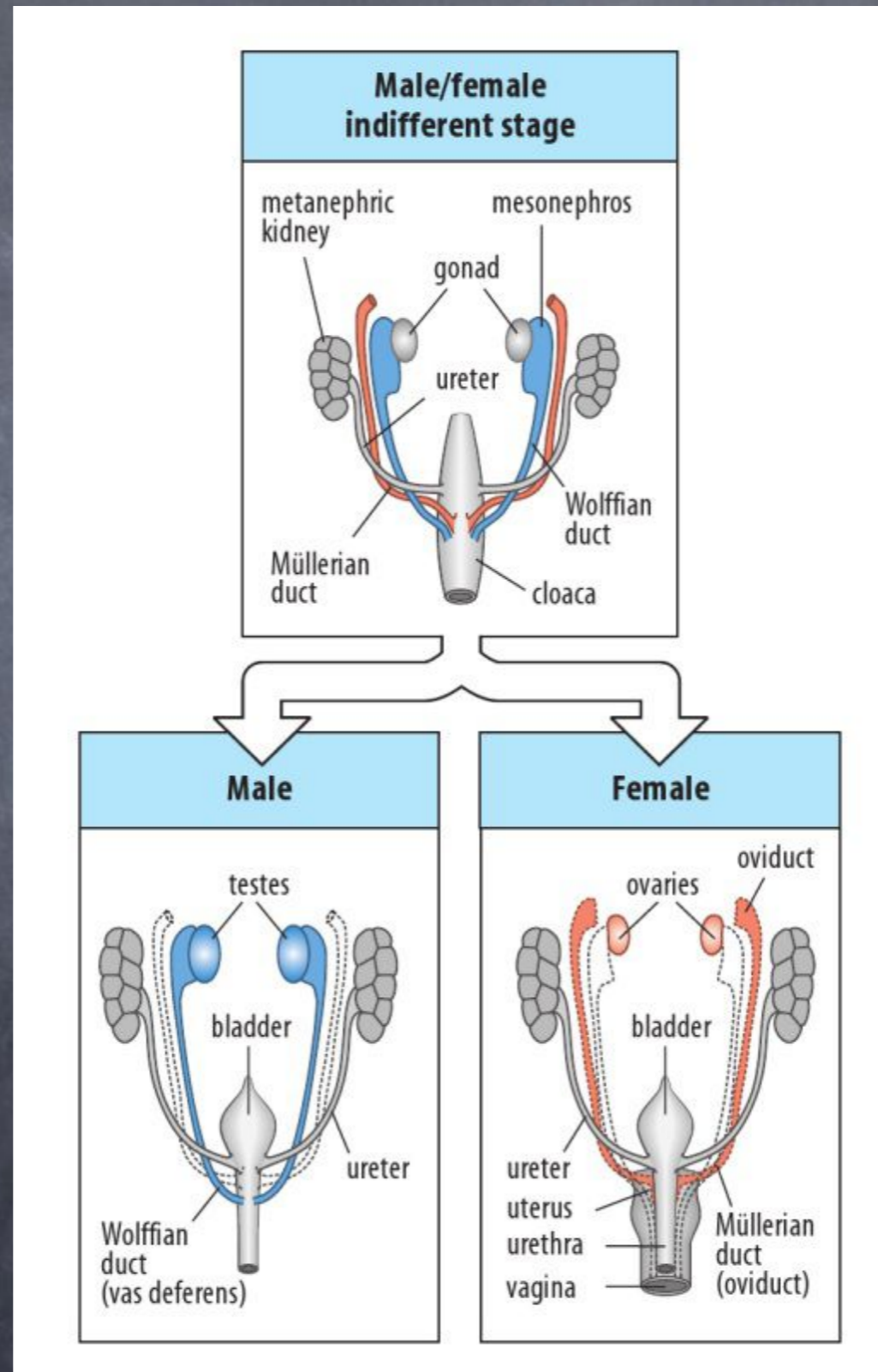
Конференция Beckman-Coulter
Москва, 17 сентября
2014



Alfred Jost (1916-1991)

- 1947 — итог исследований, выявивших müllerian inhibitor — вещества, подавляющего развитие мюллеровых протоков у плодов мужского пола млекопитающих, отличное от тестостерона

Эмбриогенез репродуктивной системы



Названия

- Müllerian inhibiting substance (MIS)
- Anti-Müllerian substance
- Anti-Müllerian factor
- Anti-Müllerian hormone (AMH)
 - — полные синонимы
- Анти-Мюллеров гормон (АМГ)

АМГ

- Семейство трансформирующего фактора β
- Димер, состоящий из двух идентичных субъединиц (гомодимер)
- Ген — короткое плечо 19-й хромосомы
- Наличие трансмембранного рецептора (субъединицы I и II типа)

СИНТЕЗ АМГ

MIS gene 




MIS mRNA 




pre-pro-MIS 


pro-MIS 

mature MIS protein 
MW 56,671

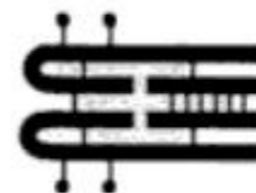
dimerization ↓ glycosylation

MW 140,000 

cleavage ↓

MW 115,000 and 25,000 

folding ↓



Мужчина

- Секреция клетками Сертоли, начиная с 5-й недели эмбрионального развития, продолжается всю жизнь

Внутриутробное развитие мальчика

- Большое количество тестостерона
- Недостаточное количество рецепторов к тестостерону на клетках Сертоли
- ЛГ подавляет синтез АМГ клетками Сертоли через рецепторы тестостерона
- ФСГ стимулирует синтез АМГ клетками Сертоли
- Итог: синергическое действие тестостерона и АМГ
- Тестостерон стимулирует развитие вольфовых протоков, а АМГ подавляет развитие мюллеровых протоков

Детство и ранний препубертатный период мальчика

- Низкие уровни гонадотропинов
- Низкие уровни тестостерона
- Синтез АМГ клетками Сертоли, которые преобладают по массе в ткани яичка
- Итог: уровни АМГ сопоставимы с уровнями внутриутробного периода

Период полового созревания мужчины

- Повышение уровня гонадотропинов
- Резкое повышение тестостерона
- Преобладающее действие ЛГ по сравнению с ФСГ
- Даун-регуляция синтеза АМГ
- Концентрация АМГ падает и остается на постоянно низком уровне до конца жизни

Клиническое значение в диагностике мужского бесплодия

- При первичном гипогонадизме значительно снижено количество клеток Сертоли в яичке
- Уровень АМГ в препубертатном периоде коррелирует с количеством клеток Сертоли
- Следовательно, при первичном гипогонадизме в препубертатном периоде низкие цифры АМГ являются важным диагностическим критерием ранней диагностики (уровни гонадотропинов в этот период могут не являться значимыми)

Женщина

- АМГ обнаруживается, начиная с перинатального периода, до менопаузы
- Секреция клетками гранулезы
- Концентрация АМГ в женском организме значительно ниже, чем в мужском
- АМГ подавляет селекцию фолликулов на ранней стадии их развития
- Уровень АМГ коррелирует с количеством клеток гранулезы фолликулов
- Один из важных маркеров овариального резерва
- Мало меняется в течение менструального цикла
- Более высокие значения при СПКЯ

Женщина

- Показания к использованию в диагностике:
 - Овариальный резерв
 - СПКЯ
 - ВРТ
 - Мониторинг состояния репродуктивной функции на фоне лечения при онкологии, трансплантации органов, после хирургических вмешательств
 - Гранулезо-клеточные опухоли яичников

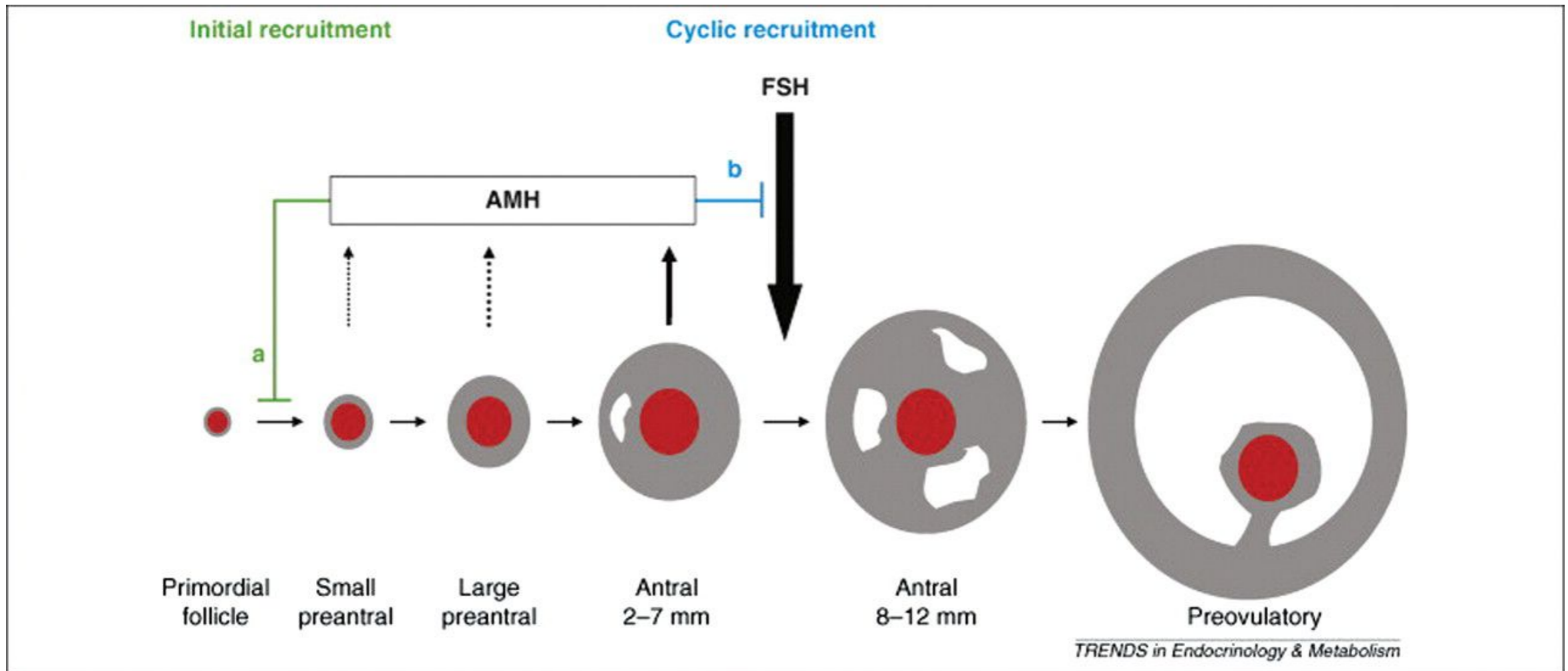
Определение АМГ

- нг/мл или мкг/л
- пмоль/л
- $[\text{пмоль/л}] = 7,14 \times [\text{нг/мл}]$

Медианы АМГ по данным литературы (нг/мл)

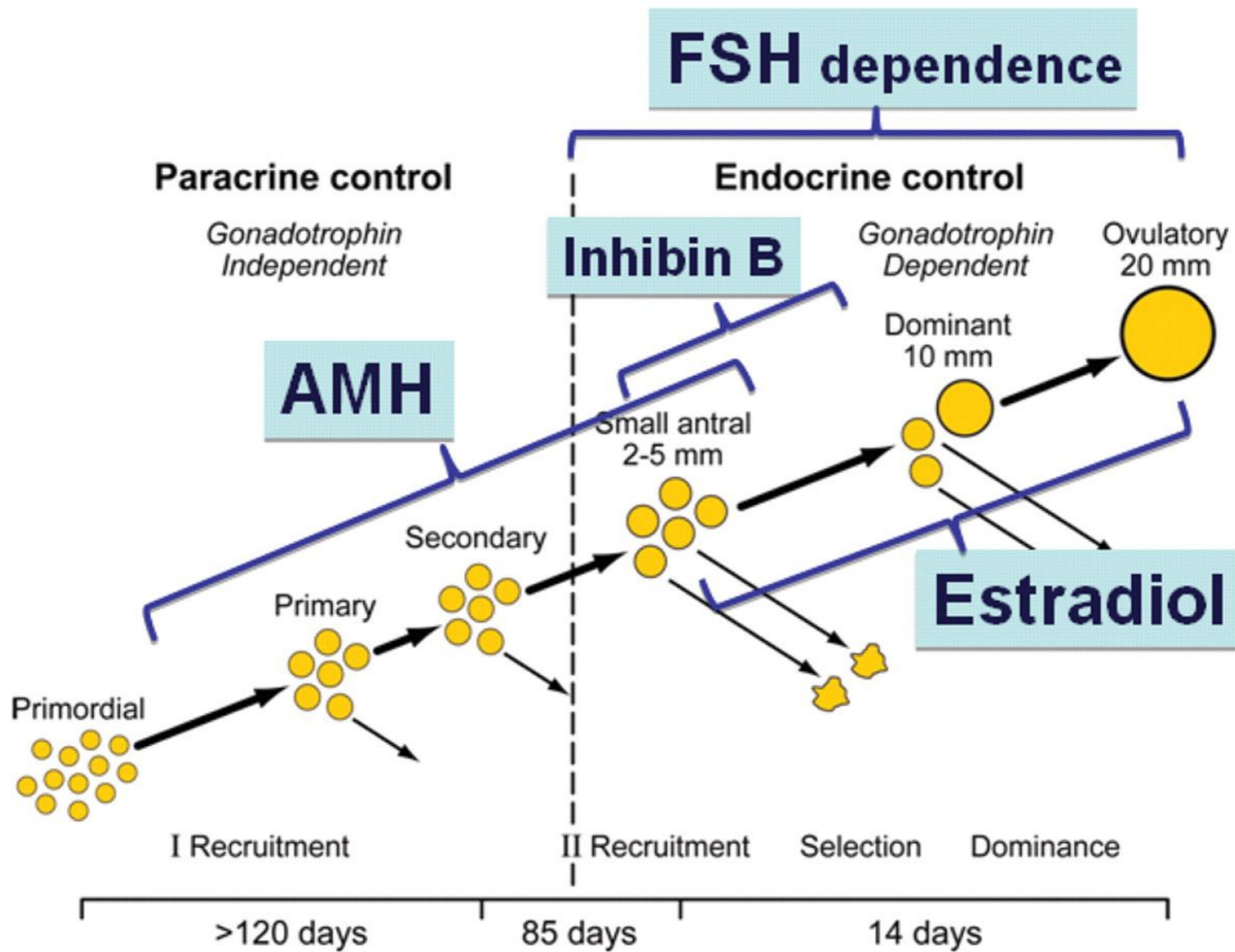
	♀	♂	
До одного месяца	1.00	57.7	Grinspon and Rey 2010
1 месяц – 4.9 года	2.85	104.0	Grinspon and Rey 2010
5 - 12 лет	3.20		Grinspon and Rey 2010
Таннер I (мальчики)		72.3	Grinspon and Rey 2010
Таннер II (мальчики)		34.9	Grinspon and Rey 2010
Таннер III (мальчики)		13.7	Grinspon and Rey 2010
Таннер IV и V и взрослые	1.90	5.9	Grinspon and Rey 2010
Женщины с СПКЯ	6.90		La Marca

Секреция АМГ пре-антральными и антральными фолликулами



La Marca A et al. Hum. Reprod. Update 2010;16:113-130

АМГ отражает не только количество антральных фолликулов, но и более ранние стадии фолликулярного развития

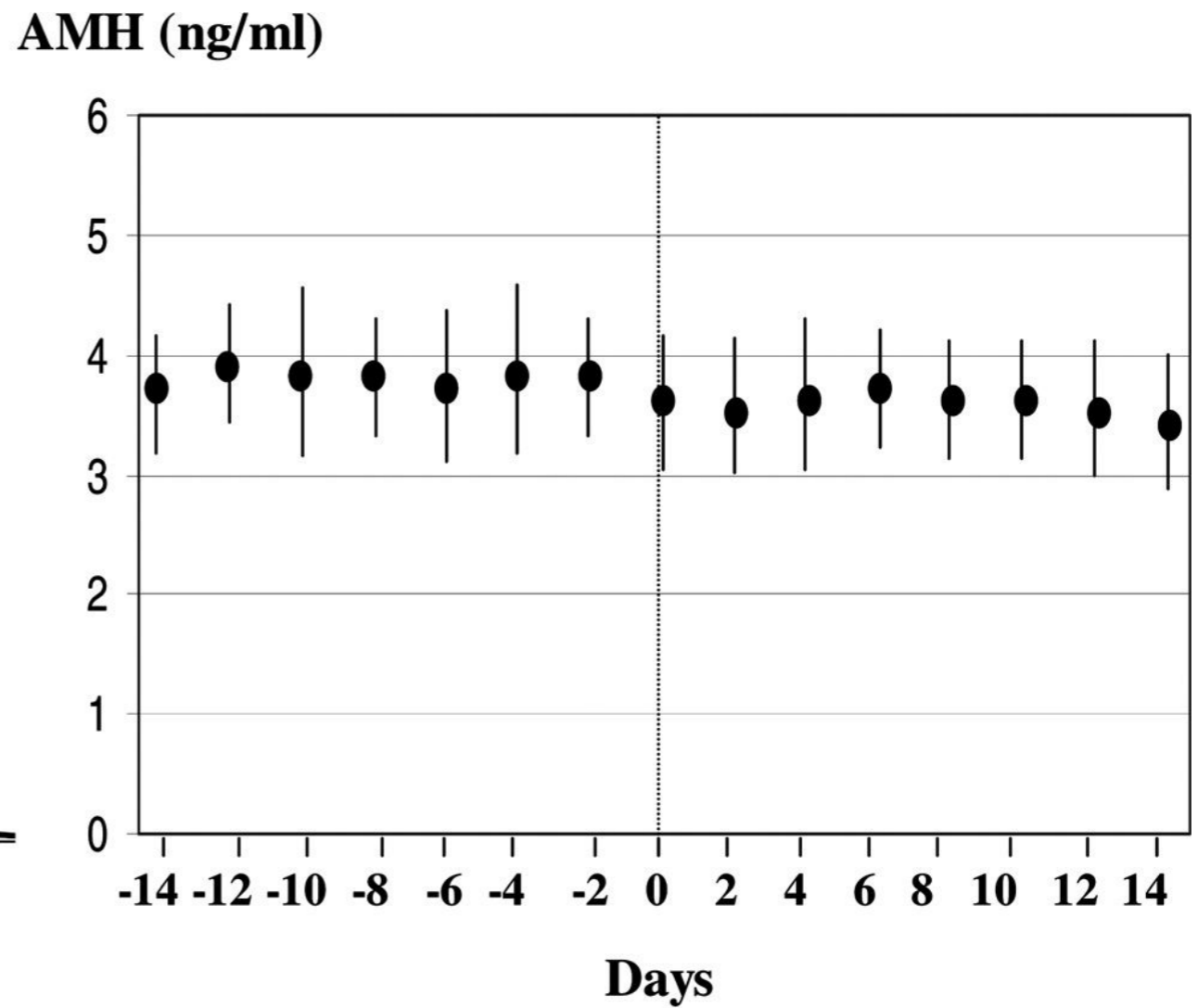
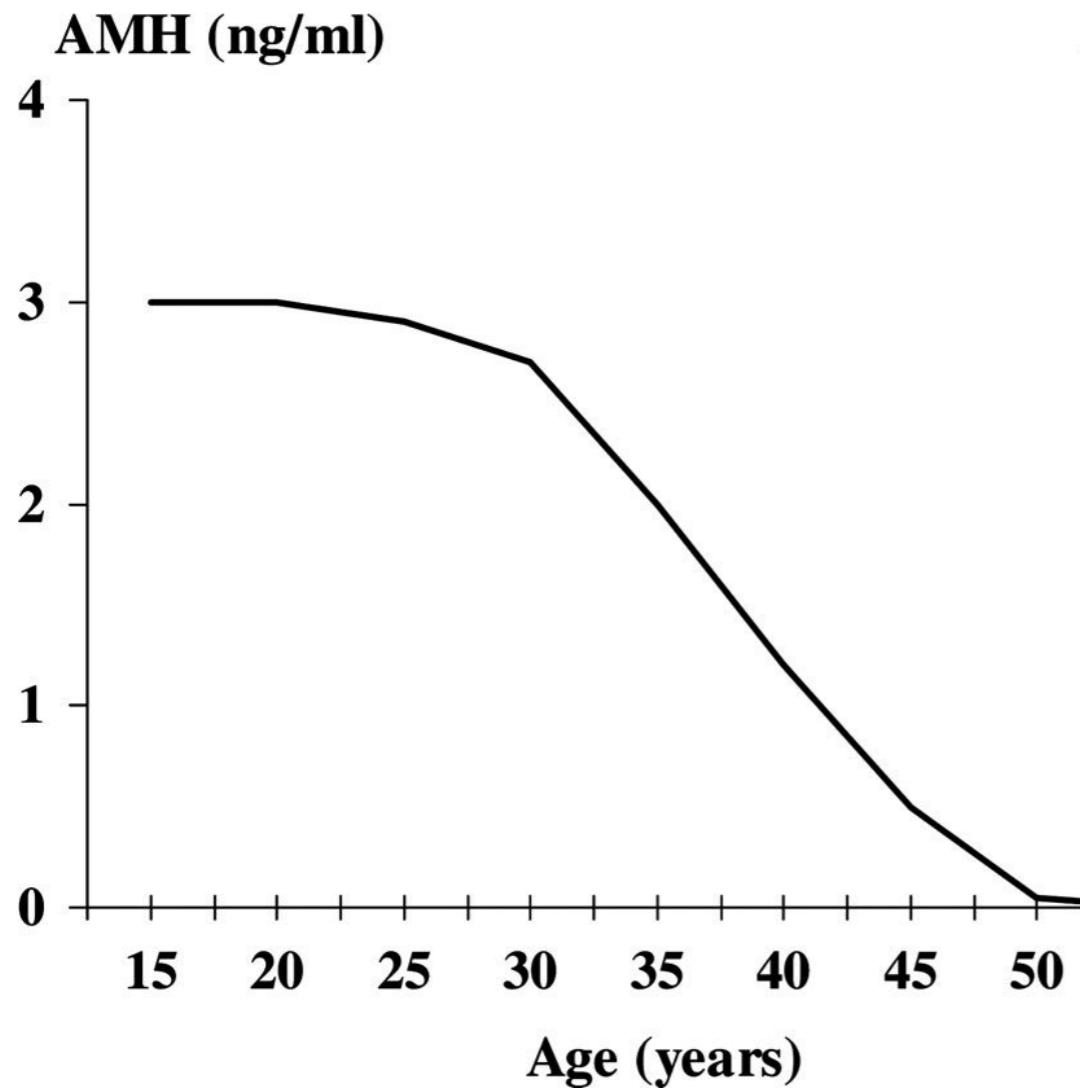


La Marca A et al. Hum. Reprod. 2009;24:2264-2275

АМГ и овариальный резерв

- Низкие цифры коррелируют со снижением эффективности ЭКО
- Порог отсечки плохого прогноза: 0,7 — 0,75 нг/мл
- Однако и при значениях ниже 0,7 нг/мл наступление беременности возможно у части женщин (процент рождения живых детей после ЭКО — 15%)
- Не может являться мономаркером для диагностики прогноза успеха ВРТ

Средние уровни АМГ у женщин



La Marca A et al. Hum. Reprod. Update 2010;16:113-130

АМГ и СПКЯ

- Уровень АМГ в 2-3 раза выше, чем у здоровых женщин
- Концентрация АМГ тем выше, чем сильнее клинические проявления
- Снижение уровня андрогенов и инсулина при лечении мало влияет на концентрацию АМГ (остаётся повышенной)
- У полных женщин без СПКЯ уровень АМГ может быть физиологически снижен без признаков снижения резерва яичников; концентрация АМГ при этом обратно коррелирует со степенью ожирения

АМГ и стимуляция овуляции

- На фоне стимуляции гонадотропинами уровень АМГ постепенно снижается
- Возможная причина — действие высоких цифр ФСГ
- Значит, определение АМГ нужно проводить ДО начала назначения гонадотропинов
- Чем выше АМГ, тем больше ооцитов можно получить
- Уровень АМГ коррелирует с AFC (подсчет числа антральных фолликулов с помощью УЗИ)
- Низкие цифры АМГ коррелируют с «плохим» ответом на стимуляцию
- Повышенные цифры АМГ могут коррелировать с риском гиперстимуляции яичников
- Сниженные цифры АМГ коррелируют с ухудшенным качеством яйцеклеток и эмбрионов

Спасибо за
внимание!