ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 2

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 2

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 640-84-85, эл. почта: info@grbis1.ru.

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.164>

Значение антимюллера гормона при наружном генитальном эндометриозе

А.С. Молотков^{1,2}, М.И. Ярмолинская^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 191015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41

Для контактов: Арсений Сергеевич Молотков, e-mail: arseny.molotkov@gmail.com

Резюме

Для понимания роли антимюллера гормона (АМГ) в развитии и течении генитального эндометриоза проведен поиск и анализ научных статей в открытых источниках: PubMed, Scopus, eLibrary. В обзоре описана роль АМГ у женщин, его значение в функционировании репродуктивной системы. Отмечено, что при развитии наружного генитального эндометриоза уровень АМГ в крови снижается, что может быть как следствием поражения яичников, так и одним из звеньев патогенеза заболевания. Описаны возможные негативные последствия оперативных вмешательств на яичниках и методы их предотвращения.

Ключевые слова: антимюллеров гормон, АМГ, овариальный резерв, наружный генитальный эндометриоз

Для цитирования: Молотков А.С., Ярмолинская М.И. Значение антимюллера гормона при наружном генитальном эндометриозе. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(2):182–188. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.164>.

A role of anti-Mullerian hormone in external genital endometriosis

Arseniy S. Molotkov^{1,2}, Maria I. Yarmolinskaya^{1,3}

¹Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; 3 Mendeleevskaya Liniya, Saint Petersburg 199034, Russia;

²Saint Petersburg State University; 7 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia;

³Mechnikov North-Western State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg 191015, Russia

Corresponding author: Arseniy S. Molotkov, e-mail: arseny.molotkov@gmail.com

Abstract

To understand a role for anti-Muller hormone (AMH) in the development and course of genital endometriosis, we sought out for and analyzed scientific papers in open electronic sources: PubMed, Scopus, eLibrary. We review a role of AMH in females as well as its importance in functioning of the reproductive system, noting that in developing external genital endometriosis its blood level decreases that may either due to ovarian damage or one of the links in the disease pathogenesis. Potential negative consequences of surgical interventions for ovaries as well as means for their prevention are described.

Keywords: anti-Mullerian hormone, AMH, ovarian reserve, genital endometriosis

For citation: Molotkov A.S., Yarmolinskaya M.I. A role of anti-Mullerian hormone in external genital endometriosis. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(2):182–188. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.164>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Антимюллеров гормон (АМГ) относится к семейству трансформирующих факторов роста β , ограничивает процессы чрезмерного роста в репродуктивных органах.
- ▶ Уровень АМГ у женщин повышается к периоду полового созревания в среднем до 5–8 нг/мл, а затем плавно снижается практически до нулевых значений к моменту менопаузы.
- ▶ Определение уровня АМГ используется для оценки функции яичников. Низкий уровень АМГ является одним из основных показателей сниженного овариального резерва.

Что нового дает статья?

- ▶ Описаны состояния, сопровождающиеся повышением уровня АМГ, возможности использования уровня АМГ в диагностике гинекологических заболеваний.
- ▶ Представлены данные взаимосвязи уровня АМГ и возможности наступления и течения беременности.
- ▶ Описаны возможные причины снижения АМГ при развитии эндометриоза.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Обобщенные данные позволят индивидуализировать лечение пациенток, выбрать оптимальный метод хирургического вмешательства при эндометриозе яичников.
- ▶ Представлены перспективы исследований роли АМГ в развитии гинекологической патологии.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Anti-Mullerian hormone (AMH) belongs to the transforming growth factors β family, restrains events of excessive growth in the reproductive organs.
- ▶ The AMH level in women rises by the period of puberty up to 5–8 ng/ml followed by gradual decline down to almost zero values by the time of menopause.
- ▶ Assessing AMH level is used to estimate ovarian function. Low AMH level is one of the main indicators pointing at low ovarian reserve.

What are the new findings?

- ▶ The conditions accompanied by increased AMH level, opportunities for using this parameter in diagnostics of gynecological diseases are described.
- ▶ The data regarding connection between AMH level and potential for pregnancy onset and course are presented.
- ▶ Potential causes for decreased AMH level during progression of endometriosis are described.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The summarized data will allow to personalize treatment of patients and choose optimal method of surgical intervention for ovarian endometriosis.
- ▶ Perspectives for examining a role for AMH in development of gynecological pathology are presented.

Введение / Introduction

Антимюллеров гормон (АМГ, англ. anti-Mullerian hormone) является димерным гликопротеином, относящимся к семейству трансформирующего фактора роста β (англ. transforming growth factor beta, TGF- β), ограничивающим процессы чрезмерного роста в репродуктивных органах. Известно, что АМГ продуцируется клетками Сертоли в яичках мужчин и клетками гранулезы яичников у женщин. Впервые АМГ описал Alfred Jost в 1940-х годах [1]. Известно, что АМГ реализует свое действие посредством связывания с рецептором АМГ II. Далее это связывание потенцирует фосфорилирование рецептора АМГ I, которое в свою очередь приводит к подавлению транскрипции специфических генов [2]. Во время внутриутробного развития АМГ играет значимую роль в половой дифференцировке плода, обуславливая регресс мюллеровых протоков у плодов мужского пола. Описанный регресс обусловлен процессами апоптоза, аутофагоцитоза и миграцией клеток, запускаемыми при связывании АМГ с его рецептором. Отсутствие АМГ позволяет мюллеровым протокам в процессе эмбрионального развития дифференцироваться в фаллопиевы трубы,

матку и влагалище. Учитывая описанные выше ингибирующие механизмы, в литературе обсуждается возможная роль АМГ в предотвращении развития некоторых опухолей репродуктивных органов [3].

Уровень антимюллерова гормона в различные периоды жизни женщины / Anti-Mullerian hormone level at different periods of woman's life

Уровень АМГ в различные возрастные периоды у женщин был исследован в нескольких работах. Установлено, что у плодов женского пола выработка АМГ клетками гранулезы начинается примерно с 32–36-й недели внутриутробного развития, уровень АМГ в организме постепенно повышается к периоду полового созревания в среднем до 5–8 нг/мл, а затем плавно снижается практически до нулевых значений к моменту менопаузы [4, 5]. АМГ вырабатывается в основном небольшими фолликулами диаметром до 4 мм (первичными, вторичными, преантральными и ранними антральными), секреция АМГ не наблюдается ни в ФСГ-зависимых, ни в атретических фолликулах [6, 7]. При обследовании 366 женщин в возрасте от 21 до

41 года было показано, что уровень АМГ в крови достаточно стабилен – снижение концентрации АМГ в течение года может составлять порядка 5,6 % [8].

Считается, что у женщин в репродуктивном периоде роль АМГ определяется процессами рекрутирования и инициации роста примордиальных фолликулов. Несмотря на то что точная биологическая роль АМГ на настоящий момент неясна, считается, что его уровень в сыворотке крови является достоверным показателем при оценке овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста и напрямую коррелирует с количеством фолликулов [4, 9].

Принято считать, что уровень АМГ не зависит от фазы менструального цикла. Однако появляется все больше сообщений о значительных индивидуальных колебаниях содержания АМГ в течение менструального цикла, наиболее выраженных в раннем репродуктивном возрасте [10].

Уровень антимюллера гормона при различных заболеваниях и состояниях / Anti-Mullerian hormone level in various diseases and conditions

С 2000-х годов отмечается неуклонный рост количества публикаций, описывающих уровень АМГ при различных патологических и физиологических состояниях; появляются сообщения о том, что АМГ может расцениваться не только как маркер гормональной функции яичников [9], но и в целом как один из показателей женской фертильности. Проводится изучение содержания АМГ в различные возрастные периоды, у пациенток отдельных этнических групп, при которых отмечены значимые колебания его значений [11]. Критичное снижение АМГ начинает рассматриваться как предиктор менопаузы.

Известно, что АМГ продуцируется в основном клетками гранулезы преантральных и ранних антральных фолликулов, при этом существует прямая корреляция между количеством фолликулов и уровнем АМГ в сыворотке крови. Кроме того, повышенное содержание АМГ рассматривается как один из важных показателей для диагностики гранулезоклеточных опухолей яичников или синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [12, 13]. Низкие уровни АМГ, напротив, могут быть следствием перенесенных гинекологических операций и терапевтических воздействий, сопровождающихся гонадотоксическими эффектами (химиотерапия, лучевая терапия), а также эмболизации маточных артерий [1].

У женщин репродуктивного возраста АМГ играет значимую роль в фолликулогенезе. Принято считать, что АМГ ингибирует ряд факторов роста, стимулируя рост небольших фолликулов (инициация роста фолликулов), регулирует чувствительность фолликулов к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ) и участвует в отборе доминантного фолликула. Именно

с этим связывают возможность использования уровня АМГ для оценки функции яичников. АМГ, наряду с ФСГ, ингибином В и подсчетом числа фолликулов при проведении ультразвукового исследования (УЗИ), является одним из основных показателей при оценке овариального резерва. Овариальный резерв определяется количеством и качеством фолликулов в яичниках, а проведенные исследования показывают значимую корреляцию между содержанием АМГ и количеством фолликулов.

Учитывая большие колебания уровня АМГ в течение жизни женщины, большой разброс между его пороговыми физиологическими значениями, определяемыми в лабораториях, интерпретация полученных результатов вызывает значительные затруднения. В ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» в период с 2018 по 2019 гг. проведено определение содержания АМГ в крови у 2142 пациенток в возрасте от 12 до 59 лет. В данном исследовании выявлены значительные колебания концентрации АМГ – от 0,01 до 28,0 нг/мл. Оценка полученных результатов для характеристики овариального резерва при столь широком разбросе значений представляет серьезную проблему. В таком случае при анализе полученных данных целесообразно учитывать возраст женщин и количество пациенток со сниженным уровнем АМГ в конкретной возрастной группе. Так, у всех пациенток моложе 20 лет уровень АМГ превышал пороговое значение 1,0 нг/мл. К 35 годам у 20 % женщин определялось снижение АМГ ниже 1,0 нг/мл, в возрастном периоде 40–45 лет таких женщин было уже 58 %. После 50 лет у всех женщин значения АМГ в крови составляли менее 1,0 нг/мл. Полученные данные согласуются с представлениями об имеющейся отрицательной корреляции между содержанием АМГ в сыворотке крови и возрастом женщины [13, 14].

Принято считать, что к причинам, приводящим к снижению уровня АМГ, относится уменьшение числа клеток гранулезы или количества фолликулов. Повышение уровня АМГ связывают, соответственно, с увеличением количества фолликулов или клеток гранулезы. Следует отметить, что пациентки с повышенным содержанием АМГ также могут иметь проблемы с фертильностью, например, при СПКЯ или гранулезоклеточных опухолях яичников.

Не все функции АМГ изучены и понятны к сегодняшнему дню. Считается, что на основании оценки уровня АМГ можно не только прогнозировать вероятность наступления беременности, но отчасти предвидеть возможные ее исходы. Так в исследовании В.М.Л. Schumacher с соавт. при анализе исходов 533 беременностей, наступивших у женщин в возрасте от 30 до 44 лет без анамнеза бесплодия, СПКЯ и эндометриоза, было показано, что снижение уровня АМГ является значимым фактором невынашивания беременности [16]. Отмечено, что частота выкидыша у женщин с со-

держанием АМГ в крови менее 0,4 нг/мл была практически в 2 раза выше, чем у пациенток с нормальными значениями АМГ.

Представленные данные оспариваются результатами исследования Р. Руганпрэа с соавт. (2020), в котором было показано, что низкий уровень АМГ не ассоциирован с более высокой частотой прерывания беременности после ЭКО/ИКСИ [17].

Значение уровня антимюллера гормона у больных эндометриозом / Anti-Mullerian hormone level in patients with endometriosis

Этиология эндометриоза на сегодняшний день неизвестна. Считается, что развитие эндометриоза может быть связано с дефектами формирования мюллеровых каналов во внутриутробном периоде [18–20].

В исследованиях О. Shebl с соавт. было выявлено, что при эндометриозе уровень АМГ в крови снижен и коррелирует со степенью распространенности данного заболевания. Так, при I и II стадиях наружного генитального эндометриоза (НГЭ) референсные значения АМГ в сыворотке крови были достоверно выше, чем у больных с III и IV стадиями заболевания [21]. Авторы предположили, что снижение уровня АМГ у больных с III–IV стадиями НГЭ связано с глубоким поражением яичниковой ткани эндометриозными кистами, которое практически всегда присутствует при распространенных формах заболевания.

К настоящему времени не вызывает сомнений негативное влияние эндометриом на яичниковую ткань и уровень АМГ в сыворотке крови больных [22]. Эндометриозные кисты могут негативно влиять на яичниковый резерв двумя способами: компрессия окружающей кисту ткани яичника ухудшает кровообращение и приводит к гибели фолликулов, а воспалительная реакция в очагах эндометриоза вызывает повреждение прилежащих фолликулов [23]. В проведенных исследованиях было показано, что уровень АМГ у больных с эндометриомами был существенно ниже, чем в группе здоровых женщин и в группе пациенток с другими доброкачественными опухолями яичников.

Принято считать, что особенно выраженное влияние на снижение уровня АМГ оказывают оперативные вмешательства, выполняемые на яичниках [24]. В исследованиях М.Е. Соссиа с соавт. (2019) было показано, что у пациенток, которым было проведено оперативное лечение по поводу билатеральных эндометриом, наблюдалось снижение овариального резерва практически вдвое вне зависимости от исходного уровня АМГ и от возраста женщины [25]. Причины снижения АМГ могут быть представлены следующим образом: использование техники высушивания эндометриомы может привести к непреднамеренному удалению и здоровой яичниковой ткани,

сама операция может вызвать сосудистые нарушения, вызывающие повреждение ткани яичника [26]. Так, например, электрокоагуляция ложа эндометриомы после удаления кисты считается более агрессивным (по отношению к яичниковой ткани) методом остановки кровотечения по сравнению с ушиванием яичника или использованием местных гемостатических средств [27–29].

Удаление эндометриом оказывает негативное влияние на окружающую здоровую яичниковую ткань и приводит к достоверному снижению содержания АМГ [26]. Потенциальное негативное влияние на здоровую яичниковую ткань может быть снижено за счет применения «щадящих» энергий, которое, по некоторым данным, оказывает меньший травмирующий эффект на окружающие ткани [30]. Таким образом, метод лечения эндометриомы должен выбираться индивидуально, а перед запланированным хирургическим вмешательством на яичниках необходимо оценить показатели овариального резерва женщины.

Дискуссионным остается вопрос о преодолении бесплодия у пациенток с эндометриомами диаметром 3–4 см. В настоящее время не рекомендуется проведение стимуляции овуляции пациенткам с опухолями и опухолевидными образованиями яичников за исключением эндометриозных кист и функциональных кист малых размеров (менее 3–4 см в диаметре) [31, 32]. Удаление небольших эндометриом (менее 4 см в диаметре) перед овариальной стимуляцией не рекомендуется, особенно в случае повторных операций при подтвержденном диагнозе эндометриоза. Однако при наличии болевого синдрома или сомнения в доброкачественности образования операция является обязательной. Помимо этого, перед планированием оперативного лечения у бесплодных пациенток с эндометриомами необходимо оценивать возраст, овариальный резерв и спермограмму партнера [33].

Следует отметить, что снижение уровня АМГ в сыворотке крови может зависеть не только от размеров эндометриомы, но и от ее расположения и/или вовлечения мезосальпинкса [34], что является косвенным подтверждением «сосудистой» теории поражения яичников.

В ряде случаев после хирургического лечения эндометриозных кист с течением времени уровень АМГ может несколько повышаться по сравнению со значениями в раннем послеоперационном периоде [34]. Так, в первые 3 мес после абляции эндометриом с использованием плазменной энергии уровень АМГ обычно снижается, а далее при наблюдении в течение 18 мес может постепенно повышаться. При обследовании 22 пациенток, перенесших операции на яичниках, среднее значение АМГ до операции составило $3,9 \pm 2,6$ нг/мл, через 3 мес после операции – $2,3 \pm 1,1$ нг/мл и к концу наблюдения – $3,1 \pm 2,2$ нг/мл [35].

Снижение уровня АМГ при эндометриозе подтвер-

ждают и наши собственные исследования. Среднее значение АМГ у пациенток с эндометриозом составило $0,6 \pm 0,1$ нг/мл, а у пациенток без данной патологии – $3,8 \pm 1,1$ нг/мл. Важно отметить, что при дальнейшем обследовании у 35 % женщин с распространенным НГЭ была выявлена гипергонадотропная недостаточность функции яичников, у 54 % – снижение овариального резерва и только у 11 % – нормальный (сохранный) овариальный резерв.

Исследования полиморфных вариантов в гене АМГ показали, что некоторые из них влияют на уровень эстрадиола в крови и даже могут быть ассоциированы с более ранним наступлением менопаузы или с бесплодием при эндометриозе [36]. Измененное содержание АМГ и половых гормонов может быть связано с действием стероидогенного фактора-1 (SF-1), который может повышать активность ароматазы [37].

В исследованиях Н. Нирр с соавт. (2015) была выявлена прямая корреляция между уровнем АМГ в крови и в перитонеальной жидкости как у пациенток с эндометриозом, так и без данного заболевания [5]. Авторы предположили, что в перитонеальную жидкость АМГ попадает из системного кровотока.

Дискуссионным остается вопрос о роли АМГ в очагах эндометриоза. Отмечено, что экспрессия АМГ и его рецептора в значительных количествах определяется в очагах глубокого инфильтративного эндометриоза, а также в эндометриомах как иммуногистохимическим методом, так и при определении соответствующих матричных РНК (мРНК). Это, несомненно, указывает на роль АМГ в патогенезе заболевания, однако роль АМГ и его рецептора в воздействии на эндометриоидные гетеротопии до конца неясна [38].

Учитывая влияние АМГ на процессы апоптоза и активность ароматазы, АМГ может рассматриваться как потенциальный терапевтический агент при лечении больных с эстрогензависимыми заболеваниями. Так, были высказаны предположения о том, что АМГ может быть использован при лечении больных с преждевременным истощением яичников [39], с опухолями репродуктивной системы [3] и эндометриозом [4]. Было показано, что экспрессия АМГ и рецептора к АМГ II типа присутствует в очагах эндометриоза, и эта экспрессия может регулировать клеточную пролиферацию, усиливать процессы апоптоза в очагах эндометриоза [4]. Также наличие АМГ в тканях может ингибировать ароматазу, реализуя терапевтический эффект за счет снижения локального синтеза эстрогенов [4].

В настоящее время уровень АМГ активно используется также для определения профиля пациента в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и прогнозировании как ответа яичников на индукцию овуляции, так и эффективности самого протокола ЭКО [1]. Известно, что значительное снижение уровня АМГ ассоциировано с неудачами ЭКО

[40]. Так, у молодых пациенток (моложе 35 лет) частота наступления беременности в протоколе ЭКО при сниженных значениях АМГ составляет 23–27 % и 41–43 % при нормальных значениях (от 1,3 до 2,6 нг/мл). Установлено, что у пациенток старше 35 лет, имеющих уровень АМГ ниже 0,4 нг/мл, вероятность наступления беременности в протоколе ЭКО снижается до 13–17 %.

Однако при оценке эффективности проводимого лечения и прогнозировании преодоления бесплодия у больных НГЭ нецелесообразно ориентироваться только на уровень АМГ. Так, в исследовании E. Stochino-Loi с соавт. было показано, что возраст является более значимым фактором при оценке прогноза наступления беременности, чем уровень АМГ [30].

Заключение / Conclusion

Таким образом, генитальный эндометриоз (особенно с поражением яичников) ассоциирован со снижением уровня АМГ. Удаление эндометриом приводит к снижению уровня АМГ, и об этом пациентки должны быть предупреждены до оперативного вмешательства. Для каждой пациентки с эндометриозом необходим индивидуальный подход к выбору тактики лечения. Консервативное ведение возможно лишь в случае отсутствия сомнений в доброкачественности опухолей яичников; для этого применимы УЗ-критерии группы IOTA (англ. International Ovarian Tumor Analysis), данные магнитно-резонансной томографии органов малого таза и определение уровня онкомаркеров с расчетом индекса ROMA (англ. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm).

Удаление эндометриом, несомненно, приводит к снижению уровня АМГ, но и наличие эндометриоидных опухолей в яичниках оказывает повреждающее действие на окружающую ткань яичника и является причиной снижения овариального резерва.

Безусловно, уровень АМГ является значимым показателем при оценке функции репродуктивной системы, прогнозировании ответа на индукцию овуляции или при планировании беременности, однако этот показатель должен учитываться в комплексе с другими параметрами. Рекомендуется при обследовании пациенток с эндометриозом и бесплодием, а также планирующих беременность, учитывать длительность бесплодия, исходы предыдущих беременностей, гинекологические заболевания, уровни ФСГ, АМГ, количество антральных фолликулов (на основании УЗИ). Известно, что молодые пациентки с эндометриозом, несмотря на сниженный уровень АМГ, также имеют реальные шансы на наступление желанной беременности.

Однако, несмотря на представленные в обзоре данные, необходимо дальнейшее изучение роли АМГ в патогенезе генитального эндометриоза и, возможно, разработка нового направления таргетной терапии заболевания.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 02.07.2020. В доработанном виде: 23.12.2020.	Received: 02.07.2020. Revision received: 23.12.2020.
Принята к печати: 18.02.2021. Опубликована: 30.04.2021.	Accepted: 18.02.2021. Published: 30.04.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.	Authors contributed equally to this article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Работа выполнена в рамках темы ФНИ НИОКТР № АААА-А19-119030490009-6.	This work was performed within a framework of the FSR assignment No. АААА-А19-119030490009-6.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература / References:

- Victoria M., Labrosse J., Fabien Krief F. et al. 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>.
- Josso N., di Clemente N., Gouédard L. Anti-Müllerian hormone and its receptors. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;179(1–2):25–32. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(01\)00467-1](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(01)00467-1).
- Kim J.H., MacLaughlin D.T., Donahoe P.K. Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian hormone: a novel treatment for gynecologic tumors. *Obstet Gynecol Sci.* 2014;57(5):343–57. <https://doi.org/10.5468/ogs.2014.57.5.343>.
- Signorile P.G., Petraglia F., Baldi A. Anti-müllerian hormone is expressed by endometriosis tissues and induces cell cycle arrest and apoptosis in endometriosis cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014;33(1):46. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-33-46>.
- Hipp H., Nezhat C., Sidell N. et al. Anti-müllerian hormone in peritoneal fluid and plasma from women with and without endometriosis. *Reprod Sci.* 2015;22(9):1129–33. <https://doi.org/10.1177/1933719115578927>.
- Broer S.L., Broekmans F.J., Laven J.S., Fauser B.C. 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>.
- Weenen C., Laven J.S., Von Bergh A.R. et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod.* 2004;10(2):77–83. <https://doi.org/10.1093/molehr/gah015>.
- Bentzen J.G., Forman J.L., Johannsen T.H. et al. Ovarian antral follicle subclasses and anti-Müllerian hormone during normal reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1602–11. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-182>.
- Dayal M., Sagar S., Chaurasia A., Singh U. Anti-müllerian hormone: a new marker of ovarian function. *J Obstet Gynaecol India.* 2014;64(2):130–3. <https://doi.org/10.1007/s13224-013-0482-3>.
- Hadlow N., Longhurst K., McClements A. et al. Variation in antimüllerian hormone concentration during the menstrual cycle may change the clinical classification of the ovarian response. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1791–7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.132>.
- Kyweluk M.A., Sievert L.L., Huicochea-Gómez L.H. et al. Variation in levels of AMH among Maya and non-Maya women in Campeche, Mexico. *Am J Phys Anthropol.* 2018;167(2):282–90. <https://doi.org/10.1002/ajpa.23627>.
- Marca A.L., Volpe A. The Anti-Müllerian hormone and ovarian cancer. *Hum Reprod Update.* 2007;13(3):265–73. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml060>.
- Bentzen J.G., Forman J.L., Johannsen T.H. et al. Ovarian antral follicle subclasses and anti-müllerian hormone during normal reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1602–11. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1829>.
- Bentzen J.G., Forman J.L., Larsen E.C. et al. Maternal menopause as a predictor of anti-Müllerian hormone level and antral follicle count in daughters during reproductive age. *Hum Reprod.* 2013;28(1):247–55. <https://doi.org/10.1093/humrep/des356>.
- Homburg R., Ray A., Bhide, P. et al. The relationship of serum anti-Müllerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2013;28(4):1077–83. <https://doi.org/10.1093/humrep/det015>.
- Schumacher B.M.L., Jukic A.M.Z., Steiner A.Z. Antimüllerian hormone as a risk factor for miscarriage in naturally conceived pregnancies. *Fertil Steril.* 2018;109(6):1065–71.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.039>.
- Peuranpää P., Hautamäki H., Halttunen-Nieminen M. et al. Low anti-Müllerian hormone level is not a risk factor for early pregnancy loss in IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod.* 2020;35(3):504–15. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa008>.
- Signorile P.G., Baldi F., Bussani R. et al. Ectopic endometrium in human fetuses is a common event and sustains the theory of müllerianosis in the pathogenesis of endometriosis, a disease that predisposes to cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009;28(1):49. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-28-49>.
- Signorile P.G., Baldi F., Bussani R. et al. Embryologic origin of endometriosis: analysis of 101 human female fetuses. *J Cell Physiol.* 2012;227(4):1653–6. <https://doi.org/10.1002/jcp.22888>.
- Crispi S., Piccolo M.T., D'Avino A. et al. Transcriptional profiling of endometriosis tissues identifies genes related to organogenesis defects. *J Cell Physiol.* 2013;228(9):1927–34. <https://doi.org/10.1002/jcp.24358>.
- Shebl O., Ebner T., Sommergruber M. et al. Anti-muellerian hormone serum levels in women with endometriosis: a case-control study. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(11):713–6. <https://doi.org/10.3109/09513590903159615>.
- Kasapoglu I., Ata B., Uyaniklar O. et al. Endometrioma-related reduction in ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study. *Fertil Steril.* 2018;110(1):122–7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.015>.
- Jayaprakasan K., Becker C., Mittal M. The effect of surgery for endometriomas on fertility: scientific impact paper no. 55. *BJOG.* 2018;125(6):E19–E28. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14834>.
- Kim Y.J., Cha S.W., Kim H.O. Serum anti-Müllerian hormone levels decrease after endometriosis surgery. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(3):342–6. <https://doi.org/10.1080/01443615.2016.1239071>.
- Coccia M.E., Rizzello F., Capezzuoli T. et al. Bilateral endometrioma excision: surgery-related damage to ovarian reserve. *Reprod Sci.* 2019;26(4):543–50. <https://doi.org/10.1177/1933719118777640>.
- Lee D.Y., Kim N.Y., Kim M.J. et al. Effects of laparoscopic surgery on serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-aged women with endometrioma. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(10):733–6. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.538098>.
- Ata B., Turkgeldi E., Seyhan A., Urman B. Effect of hemostatic method on ovarian reserve following laparoscopic endometrioma excision; comparison of suture, hemostatic sealant, and bipolar desiccation. A systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.*

- 2015;22(3):363–72. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2014.12.168>.
28. Li C.Z., Liu B., Wen Z.Q., Sun Q. The impact of electrocoagulation on ovarian reserve after laparoscopic excision of ovarian cysts: a prospective clinical study of 191 patient. *Fertil Steril.* 2009;92(4):1428–35. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.071>.
 29. Cranney R., Condous G., Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):633–43. <https://doi.org/10.1111/aogs.13114>.
 30. Stochino-Loi E., Darwish B., Mircea O. et al. Does preoperative antimüllerian hormone level influence postoperative pregnancy rate in women undergoing surgery for severe endometriosis? *Fertil Steril.* 2017;107(3):707–13.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.013>.
 31. Dunselman G.A.J., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014; 29(3):400–12. <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>.
 32. Levine D., Brown D.L., Andreotti R.F. et al. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology.* 2010;256(3):943–54. <https://doi.org/10.1148/radiol.10100213>.
 33. Endometriosis: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 6 September 2017; RCOG. 25 p. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/resources/endometriosis-diagnosis-and-management-pdf-1837632548293>.
 34. Saito A., Iwase A., Nakamura T. et al. Involvement of mesosalpinx in endometrioma is a possible risk factor for decrease of ovarian reserve after cystectomy: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):72. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0210-9>.
 35. Roman H., Bubenheim M., Auber M. et al. Antimüllerian hormone level and endometrioma ablation using plasma energy. *JSL.* 2014;18(3). pii: e2014. <https://doi.org/10.4293/JSL.2014.00002>.
 36. De Conto E., Matte U., Bilibio J.P. et al. Endometriosis-associated infertility: GDF-9, AMH, and AMHR2 genes polymorphisms. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(12):1667–72. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1026-z>.
 37. Jin H., Won M., Park S.E. et al. FOXL2 is an essential activator of SF-1-induced transcriptional regulation of anti-Müllerian hormone in human granulosa cells. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159112. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159112>.
 38. Carrarelli P., Rocha A.L., Belmonte G. et al. Increased expression of antimüllerian hormone and its receptor in endometriosis. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1353–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.052>.
 39. Seifer D.B., Merhi Z. Is AMH a regulator of follicular atresia? *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(11):1403–7. <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0328-7>.
 40. Sefrioui O., Madkour A., Aboulmaouhib S. et al. Women with extreme low AMH values could have in vitro fertilization success. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(2):170–3. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1505850>.

Сведения об авторах:

Молотков Арсений Сергеевич – к.м.н., доцент, старший научный сотрудник отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: arseny.molotkov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3433-3092>. Scopus Author ID: 56058571100. Researcher ID: H-9658-2015. Author ID: 670353. SPIN-код: 6359-6472.

Ярмолинская Мария Игоревна – д.м.н., профессор РАН, профессор, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза» ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. Scopus Author ID: 7801562649. Researcher ID: P-2183-2014. SPIN-код: 3686-3605.

About the authors:

Arseniy S. Molotkov – MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Department of Gynecology and Endocrinology, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor, Department for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: arseny.molotkov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3433-3092>. Scopus Author ID: 56058571100. Researcher ID: H-9658-2015. Author ID: 670353. SPIN-code: 6359-6472.

Maria I. Yarmolinskaya – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Head of the Department of Gynecology and Endocrinology, Head of the Center «Diagnostics and Treatment of Endometriosis», Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia; Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. Scopus Author ID: 7801562649. Researcher ID: P-2183-2014. SPIN-code: 3686-3605.