

АЁЛЛАРДАГИ ФИЗИОЛОГИК ВА ПАТОЛОГИК ҲОЛАТЛАРДА АНТИМЮЛЛЕР ГОРМОНИ МИҚДОРИЙ ЎЗГАРИШЛАРИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Г.В. ТУЙЧИЕВА, Г.Д. МАТРИЗАЕВА, З.Ш. МАТЯКУБОВА

Тошкент Тиббиёт Академияси Урганч филиали, Ўзбекистон Республикаси, Урганч

Антимюллер гормони (АМГ) ёки Мюллернинг ингибиловчи моддасининг аёллар репродуктив фаолияти учун аҳамияти катталиги сабабли уни аниқлаш қўшимча ташхисий аҳамият касб этади [1, 4, 9].

Адабиётлар шарҳидан маъмумки, одам эмбриони ривожланишининг еттинчи ҳафтасида Сертоли хужайралари (мойклардаги уруғ йўллари копланган, сперматогенезда қатнашувчи хужайралар) томонидан АМГ ишлаб чиқарилади ва у эркакларда ҳомиланинг саккизинчи-ўнинчи ҳафтасида Мюллер найининг регрессиясига жавоб беради [28], аёлларда бўлса бу найдан бачадон, бачадон найлари ва қиннинг юкори қисми ривожланади. Бу эмбрионал най немис анатоми Йохан Мюллер шарафига қўйилган.

АМГ димер гликопротеин, молекуляр массаси 140 кДа га тенг бўлгани ҳолда, 535 аминокислотадан, иккита мономердан ташкил топган бўлиб, ўсиш омилларини β -трансформация қилувчилар оиласига мансуб [2, 12, 18]. АМГ ишлаб чиқарилишини кодловчи ген 19 хромосоманинг қисқа елкасида жойлашган [10].

Эркак организмда фетал даврда шаклланаётган Лейдег хужайралари тестестерон ишлаб чиқаради, унинг таъсирида эса эпидидимис, уруғ йўллари ва уруғ пуфакчалари ривожланадиган вольф найи шаклланади [2].

Эркаклар балоғат ёшига етгунларига қадар АМГ улар мойклари томонидан ишлаб чиқарилади, кейин эса унинг миқдори постпубертат даврдаги сингари аниқлаб бўлмас даражада камаёди. АМГ ишлаб чиқарилиш функциясининг бузилиши эркакларда Мюллер найи қолдиғининг сакланиб қолишига сабаб бўлади, бундай ҳолат эса крипторхизм, чов чурралари ва репродуктив фаолиятнинг бузилиши каби кўринишлар билан намоён бўлади ҳамда Мюллер найи персистенцияси синдроми билан аталади [7, 15]. Бу синдром ёлгон эркак гермафродитизмининг кам учрайдиган кўриниши бўлиб, уларда мойклар дифференцировкаси бузилмаган бўлсада, кўп ҳолларда бепуштлиқ кузатилади.

Аёлларда АМГ туғилганидан бошлаб, менопауза давригача тухумдонлар бирламчи фолликулаларининг грануляр хужайралари

томонидан ишлаб чиқарилади. Қиз бола тухумдонидида АМГ ишлаб чиқарилишининг биринчи белгилари пренатал даврда (хомиладорликнинг 32-36 ҳафталари) пайдо бўлади ва вақт ўтиши билан унинг қондаги концентрацияси секин-аста ошиб боради. АМГнинг максимал даркажаси аёлнинг 20-30 ёшида кузатилади, кейин эса пасайиб менопаузада нулга тенг бўлади. АМГ миқдори ўз максимумига диаметри 4 мм га тенг преантрал ва антрал фолликулаларда етади, аммо диаметри 8 мм дан катта бўлган фолликулаларда аниқланмайди [3]. Аёлларда АМГ миқдори балоғат ёшига етгунча эркакларга нисбатан кам бўлади, кейинчалик эса аниқлаб бўлмас даражада камайиб кетади [16, 25].

Ҳозирги кунда АМГнинг тухумдонга иккита асосий таъсир механизми фарқланади: у фолликулалар ўсиши бирламчи босқичини сўндиради; преантрал ва антрал фолликулалар селекциясини ҳамда ФСГга боғлиқ ўсишни ривожлантиришга йўл қўймайди [5, 21, 23].

Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н. [2] уктирадиларки, АМГ гонадотроп гормонлар назоратида бўлмай, балки қон зардобидида аниқлаш жараёнида фолликулалар миқдорини ҳаққоний кўрсатади. Шу сабабли ҳам унинг аниқланиши тухумдон фолликуляр захирасини аниқлаш, овариал дисфункция ҳамда овариал кексайишни баҳолаш учун қўлланиладиган муҳим ташхисий тестдир. Назаренко Т.А. ва муаллифдошлар [5] ва Renato Fanchin et al [26] лар ҳам ўз ишларида шу хулосага келганлар. Тухумдон фолликуляр захирасини аниқлаш бу аёл тухумдонидидаги функционал фаол фолликулалар миқдорини баҳолаш ёки айти пайтда уруғланиш учун зарур бўладиган тухум хужайралари миқдорини аниқлашдир [12]. АМГ миқдори пасайиши овариал захиранинг камайганини кўрсатади.

Ташхисий тест бепуштлиқда, жинсий дисфункцияда ва жинсий аъзолар ўсма касалликларида қўйилади [2, 4, 6, 27]. Ҳозирги кунда қуйидаги ҳолатларга аниқлик киритиш учун АМГни аниқлаш тести қўйилади: балоғатга етишнинг секинлашиши ёки муддатидан олдин ривожланишини аниқлаш; крипторхизм ва анорхизм ташхисларини қўйиш; эркаклар жинсий фаоллигини баҳолаш; аёл овариал

заҳирасини аниқлаш; тухумдон ўсмасини ташҳислаш; номаълум генезли бепуштликини аниқлаш; аёлларда уруғланиш муаммосини ҳал этиш; ФСГ миқдорининг ошиш сабабларини билиш; тухумдон тўқимасини аутотрансплантация қилиш; тестикуляр тўқима борлигини тасдиқлаш; антиандроген даво самарасини баҳолаш [1, 14, 7, 16].

АМГнинг қон зардобдаги концентрацияси ошиши тухумдон грануляр хужайралари ўсмаси, жинсий ривожланишнинг орқада қолиши, билатерал крипторхизм, нормогонадотроп ановулятор бепуштлики, тухумдон поликистози, антиандроген даволаш каби вазиятларда кузатилади [1, 2, 18]. Шунингдек, АМГ концентрациясининг камайиши ҳолатлари ҳам аниқланган бўлиб [5, 23, 25], уларга овариал заҳиранинг пасайиши, кеч репродуктив ёшда семириш, менопауза, гонадалар дисгенези, анорхизм, муддатидан олдинги жинсий ривожланиш каби ҳолатлар киради.

Ўтказилган тадқиқотлар АМГнинг фолликулогенезга турлича таъсир қилишини кўрсатган [2, 3]. Durlinger A.L. et al. [13] сичқонларда ўтказган тажрибалари ёрдамида АМГ примордиал фолликулаларни тинч ҳолатдан ўсиш ҳолатига ўтишдан ҳимоя қилишини исботлаганлар. Клиник-лаборатор текширишлар ёрдамида Kevenaar M.E. et al. [19] АМГ фаоллиги пасайган соғлом аёлларда менопауза шу гормон фаоллиги меъёрида бўлган соғлом аёлларга нисбатан эрта бошланишини кўрсатганлар.

Маълумки, бу гормоннинг энг кўп миқдори эса антрал фолликулалар диаметри 4 мм бўлганда кузатилади, кейин улар миқдори камайиб, хужайралар диаметри 8 мм дан ошганда АМГ қон зардобда амалий жиҳатдан аниқланмайди, чунки ароматаза фаоллиги, унга мос равишда эстрадиол миқдори ҳам ошади [3, 5, 22, 25]. Бу боғлиқликини Broekmans F.J. et al. [9] ҳам ўз ишларида келтирганлар.

Бажарилган илмий ишларнинг бир қисми АМГ миқдори ўзгаришларининг аёл ҳайз цикли кечиши билан боғлиқлигини аниқлашга бағишланган [3, 25, 29, 31]. Барча муаллифлар фикри бу борада ўхшаш бўлиб, ушбу ҳолатлар солиштирилганда шионарли фарқлар аниқланмаган. Ҳайз циклининг барча кунларида қон зардобдаги АМГ миқдорини аниқлаб, овариал заҳира ҳолати тўғрисида хулоса қилиш мумкинлиги La Marca A. et al. [20] томонидан ҳам айтиб ўтилган.

Катта аниқликдаги асбоблар ёрдамида АМГ миқдори ўрганилганда кам бўлса ҳам,

статистик жиҳатдан фарқланадиган натижалар олинган илмий ишлар ҳам бор [2]. АМГнинг энг кўп миқдори лютеин гормонининг (ЛГ) кўп ишлаб чиқарилиш чўққисига 4 кун қолганда кузатилган, шундан сўнг АМГнинг минимумгача тушиши ЛГ кўп ишлаб чиқарилиши чўққисидан кейин 4 кун ўтгач кузатилган.

АМГ аёл репродуктив тизими кексаяётганининг кўрсаткичларидан биридир [1, 3, 5, 26]. Шу мавзуга доир тадқиқотлардан бири бу Van Rooij J.A. et al. [30] томонидан бажарилган илмий ишдир. Улар 25-46 ёшли 81 нафар соғлом аёлни 4 йил оралиғида 2 марта текширганлар ва ёш ўтиши билан АМГ миқдорининг камайиб боришини кўрсатганлар. Унинг концентрацияси аёл репродуктив фаолиятининг энг юқори давридан кеч репродуктив давригага 10 мартага тасайгани кўрсатилган [17]. Менопауза яқинлашган сари АМГ миқдори камая боради, менопаузада бўлса аниқланмайди [10]. Шунга ўхшаш натижалар нидерландиялик [29] ва америкалик [25] тадқиқотчилар томонидан ҳам олинган.

Ҳозирги кунда АМГ концентрациясини аниқлаш ёрдамида ҳомиладор бўлиш эҳтимолини башорат қилиш билан бир қаторда, менопауза келиб чиқиш вақтини ҳам олдиндан айтиб бериш мумкин [25, 29].

Қон зардобдаги АМГ концентрацияси ҳомиладорлик кечиши ва ундан кейинги даврда ўзгармасдан қолган. Бундан АМГ синтезида плацентанинг алоқаси йўқ, деган фикр ўз тасдиғини топган [9].

АМГнинг аёл қон зардобдаги меъёри тўғрисида ягона фикрлар йўқ, тадқиқотлар ёрдамида унинг қуйидаги меъёрий кўрсаткичлари аниқланган: аёллар учун 1,0-2,5 нг/мл ва эркалар учун 0,49-5,98 нг/мл [2]. Аммо, бошқа муллифлар фарқли меъёрий кўрсаткичларни таклиф этганлар [1, 5, 12]: АМГ миқдори 0,3 нг/мл дан кам - жуда паст даража; 0,3-0,6 нг/мл - паст даража; 0,7-0,9 нг/мл ва 1,0-3,0 нг/мл - меъёр; 3,0 нг/мл дан кўп - юқори даража (тухумдон поликистози); 11,0 нг/мл дан кўп - жуда юқори (тухумдон грануляр хужайралари ўсмаси).

Турли хил патологик ҳолатларда ҳам АМГ концентрациясини аниқлаш ташҳисий ва башорат қилувчи аҳамиятга эга. Тухумдон гиперстимуляцияси синдроми ривожланиш хавфи чегараси сифатида АМГ миқдори 3,36 нг/мл дан юқори кўрсаткичлигини Lee T.H. et al. [21] кўрсатиб берганлар. Тухумдон поликистози синдромида ҳам АМГнинг қондаги концентрацияси меъердан 2-3 мартага кўпаяди [11, 24].

АМГнинг қондаги концентрацияси ўзгариши аёлларда кечадиган бошқа патологик ҳолатларда ҳам кузатилган, масалан бирламчи тухумдон етишмовчилиги, эндометриоз, гранулёза хужайрали ўсмалар ва бошқа касалликларда [2, 8]. Барча касалликларда АМГ миқдорининг ўзгариши қўшимча ташхисий мезон ёки касаллик кечиши ҳамда якуини башорат қилувчи кўрсаткич сифатида қўлланиб келинмоқда.

Шундай қилиб, ҳозирги кунда АМГнинг аёллардаги физиологик ёки патологик ҳолатлардаги ўрни улкан. Нафақат овариал заҳира, ҳомиладор бўлиш ёки менопауза кириб келиши, балки репродуктив тракт турли касалликлари ташхисига ҳам АМГ миқдорини аниқлаш муҳимдир. Бугунги кунда бу йўналиш бўйича тадқиқотларни давом эттириш мақсадга мувофиқ.

Адабиётлар:

1. Бебия З.Н., Орлов В.М. Антимюллеровый фактор //Журнал акушерства и женских болезней. - 1999. - №2. - С.66-70.
2. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н. Роль антимюллерова гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях //Журнал акушерства и женских болезней. - 2009. - Т.58. - №3. - С.74-83.
3. Боярский К.Ю. Фолликулогенез и современная овариальная стимуляция: обзор литературы //Проблемы репродукции. - 2002. - Т.8. - №3. - С.43-49.
4. Зенкина В.Г. Значение апоптоза в яичниках при развитии некоторых заболеваний репродуктивной системы //Медицинские науки. - 2011. - №6. - С.227-230.
5. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г., Фанченко Н.Д. Роль антимюллерова гормона в оценке овариального резерва //Проблемы репродукции. - 2005. - №6. - С.32-38.
6. Рыжавский Б.Я., Смиренина И.В., Шапиро Е.П. Сравнительная морфофункциональная характеристика яичников женщин репродуктивного возраста в норме и при хроническом ановуляторном бесплодии //Морфология. - 2003. - №6. - С.73-77.
7. Федорова Т.А. Бесплодие неясного генеза: некоторые аспекты диагностики и лечения //Гинекология. - 2003. - №3. - С.58-62.
8. Bath L.E., Wallace W.H., Shaw M.P., Fitzpatrick C., Anderson R.A. Depletion of ovarian reserved in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Mullerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. //Hum Reprod. - 2003. - N18(11)-23. - P.68-74.
9. Broekmans F.J., Visser J.A., Laven J.S., Broer S.L., Themmen A.P., Fauser B.C. Anti-Mullerian hormone and ovarian dysfunction //Trends Endocrin Metab. - 2008. - N19(9). - P.340-347.
10. Cohen-Haguenauer O.; Picard, J.Y.; Mattei, M.-G.; S.; Van Cong, N.; de Tand, M.-F.; Guerrier D.; Hors-Cayla, M.-C.; Josso, N., Frezal. J. Mapping of the gene for anti-mullerian hormone to the short arm of human chromosome //Cytogenet. cell Genet. - 1987. - N44. - P.2-6.
11. Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat ME. Relationship between serum mullerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women //Fertil Steril. - 2002. - N77(1). - P.141-146.
12. Deffieux X, Antoine J.M. Inhibins, activins and anti-Mullerian hormone: structure, signaling pathways, roles and predictive value in reproductive medicine //Gynecol Obstet Fertil. - 2003. - N31(11). - P.900-911.
13. Durlinger A.L., Kramer P., Karels B, de Jong F.H., Uilenbroek J.A., Themmen A.P. Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary //Endocrinology. - 1999. - N140(12). - P.5789-5796.
14. Ebner T., Sommergruber M., Moser M., Shebl O., Schreier-Lechner E., Tews G. Basal level of anti-Mullerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles //Hum Reprod/ - 2006. - N21(8). - P.2022-2026.
15. Feyereisen E., Mendez Lozano D.H., Taieb J., Frydman R., Fanchin R. Anti-Mullerian hormone: clinical insights into a promising biomarker of ovarian follicular status //Reprod Biomed Online. - 2006. - N12(6). - P.695-703.
16. Hazout A., Bouchard P., Seifer D.B., Aussage P., Junca A.M., Cohen-Bacrie P. Serum antimullerian hormone/mullerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol //Fertil Steril. - 2004. - N82(5). - P.1323-1329.
17. Hale G.E., Zhao X., Hughes C.L., Burger H.G., Robertson D.M. Fraser I.S. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system //J. Clin Endocrinol Metab. - 2007. - N92(8). - P.3060-3067.
18. Hehenkamp W.J., Looman C.W., Themmen A.P., de Jong F.H., Te Velde E.R., Broekmans F.J. Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation

- //J. Clin Endocrinol Metab. - 2006. - N91(10). - P.4057-4063.
19. Kevenaar M.E., Themmen A.P., van Kerkwijk A.J., Valkenburg O., Uitterlinden A.G, de Jong F.H., Laven J.S., Visser J.A. Variants in the ACVR1 gene are associated with AMH levels in women with polycystic ovary syndrome //Hum Reprod. - 2009. - N24(1). - P.241-249.
 20. La Marca A., Pati M., Orvieto R., Stabile G., Carducci Arsenio A., Volpe A. Serum anti-mullerian hormone levels in women with secondary amenorrhea //Fertil Steril. - 2006. - N85(5). - P.1547-1549.
 21. Lee T.H., Liu C.H., Huang C.C., Wu Y.L., Shih Y.T., Ho H.N., Yang Y.S., Lee M.S. Serum anti-Mullerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles //Hum Reprod. - 2008. - N23(1). - P.160-167.
 22. Lekamge D.N., Barry M., Kolo M., Lane M., Gilchrist R.B., Tremellen K.P. Anti-Mullerian hormone as a predictor of IVF outcome //Reprod Biomed Online. - 2007. - N14(5). - P.602-610.
 23. Meduri G., Massin N., Guibourdenche J., Bachelot A., Fiori O., Kuttann F., Misrahi M., Toouraine P. Serum anti-Mullerian hormone expression in women with premature ovarian failure //Hum Reprod. - 2007. - N22(1). - P.117-123.
 24. Pigny P., Merlen E., Robert Y., Cortet-Rudelli C., Decanter C., Jonard S., Dewailly D. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest //J. Clin Endocrinol Metab. - 2003. - N88(12). - P.5957-5962.
 25. Randolph J.F. Jr. Anti-Mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition //J. Clin Endocrinol Metab. - 2008. - N93(9). - P.3478-3483.
 26. Renato Fanchin, Taieb J., Mendez Lozano D., Ducot B., Frydman R., Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Mullerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status //Hum Reprod. - 2005. - N20. - P.923-927.
 27. Somunkiran A., Yavuz T., Yucel O., Ozdemir I. Anti-Mullerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome //Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. - 2007. - N134(2). - P.196-201.
 28. Teixeira J. Maheswaran S., Donahoe P.K. Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutics //Endocr Rev. - 2001. - N22(5). - P.657-674.
 29. Van Disseldort J., Faddy V.J., Themmen A.P., de Jong F.H., Peeters P.H., Van der Schouw Y.T., Broekmans F.J. Relationship of serum antimullerian hormone concentration to age at menopause //J. Clin Endocrinol Metab. - 2008. - N93(6). - P.2129-2134.
 30. Van Rooij I.A., Broekmans F.J., Scheffer G.J., Looman C.W., Habbema J.D., de Jong F.H., Fauser B.J., Themmen A.P., te Velde E.R. Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study //Fertil Steril. - 2005. - N83(4). - P.979-987.
 31. Wunder D.M., Bersinger N.A., Yared M. et al. Statistically significant changes of antimullerian hormone and inhibin levels during the physiologic menstrual cycle in reproductive age women //Fertil Steril. - 2008. - Vol.89(4). - P.927-933.