

Роль антимюллера гормона в контексте современных патогенетических подходов к терапии эндометриоза (обзор литературы)

Н.А. Буралкина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5109-6725>, natalyaburalkina@yandex.ru

Н.А. Чекенева², <https://orcid.org/0009-0008-6645-6648>, 4ekeneva@gmail.com

С.В. Павлович³, <https://orcid.org/0000-0002-1313-7079>, s_pavlovich@oparina4.ru

В.Д. Чупрынин¹, <https://orcid.org/0009-0003-7856-2863>, v_chuprynin@oparina4.ru

Э.И. Пилюгина³, <https://orcid.org/0009-0003-5440-7674>, elya13.11.97@icloud.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Сеченовский центр материнства и детства Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1

³ Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8

Резюме

Антимюллеров гормон (АМГ) хорошо известен как один из ключевых факторов в репродуктивном развитии и формировании половых признаков в эмбриональном периоде у обоих полов. У женщин АМГ вырабатывается гранулезными клетками преантральных и ранних антральных фолликулов яичников и является ключевым биохимическим маркером овариального резерва. В последнее время активно исследуется роль АМГ и его трансмембранного рецептора AMHRII как возможных патогенетических звеньев ряда гинекологических заболеваний. Способность АМГ вызывать регрессию мюллера протока у мужских эмбрионов позволяет предполагать его ингибирующую роль в ряде доброкачественных и злокачественных гинекологических опухолей, а также эндометриоза. В связи с этим в настоящее время ведется активный научный поиск в данном направлении. В ряде исследований было показано, что АМГ вызывает апоптоз стромальных клеток эндометрия человека и клеток эндометриоза *in vitro*, а также участвует в развитии процессов аутофагии при эндометриозе. Указанные исследования демонстрируют важную роль АМГ в клеточном апоптозе при эндометриозе и свидетельствуют о его терапевтическом потенциале для широкого спектра гинекологических заболеваний. Также известно, что рецептор AMHRII экспрессируется в клетках эктопического и эутопического эндометрия и может являться мишенью для таргетной терапии. Важно отметить, что АМГ как представитель надсемейства TGF- β обладает высокой аффинностью и специфичностью к рецептору AMHRII, что делает дальнейшее изучение функции АМГ и AMHRII актуальным как для оценки их влияния на процессы фолликулогенеза и репродуктивного старения, так и для разработки новых стратегий таргетной терапии широкого спектра гинекологической заболеваний, в том числе эндометриоза.

Ключевые слова: антимюллеров гормон, AMHRII, глубокий эндометриоз, бесплодие, таргетная терапия

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Разработка дифференцированного подхода к ведению пациенток репродуктивного возраста с различными формами эндометриоза» №122020900125-8.

Для цитирования: Буралкина НА, Чекенева НА, Павлович СВ, Чупрынин ВД, Пилюгина ЭИ. Роль антимюллера гормона в контексте современных патогенетических подходов к терапии эндометриоза (обзор литературы). *Медицинский совет.* 2023;17(15):58–64. <https://doi.org/10.21518/ms2023-354>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of anti-Mullerian hormone in the context of modern pathogenetic approaches to the treatment of endometriosis (literature review)

Natalya A. Buralkina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5109-6725>, natalyaburalkina@yandex.ru

Natalya A. Chekeneva², <https://orcid.org/0009-0008-6645-6648>, 4ekeneva@gmail.com

Stanislav V. Pavlovich³, <https://orcid.org/0000-0002-1313-7079>, s_pavlovich@oparina4.ru

Vladimir D. Chuprynin¹, <https://orcid.org/0009-0003-7856-2863>, v_chuprynin@oparina4.ru

Ellina I. Pilyugina³, <https://orcid.org/0009-0003-5440-7674>, elya13.11.97@icloud.com

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov Center for Maternity and Childhood of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

³ State Scientific Center of the Russian – Federation Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 46, Bldg. 8, Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia

Abstract

Anti-Mullerian hormone (AMH) is well known as one of the key factors in reproductive development and the formation of sexual characteristics in the embryonic period in both sexes. In women, AMH is produced by granulosa cells of the preantral and early antral follicles of the ovaries and is a key biochemical marker of ovarian reserve. Recently, the role of AMH and its transmembrane receptor AMHRII as possible pathogenetic links in a number of gynecological diseases has been actively studied. The ability of AMH to cause regression of the Müllerian duct in male embryos suggests its inhibitory role for a number of benign and malignant gynecological tumors, as well as endometriosis. In this connection, active scientific research in this direction is currently underway. A number of studies have shown that AMH causes apoptosis of human endometrial stromal cells and endometriosis cells in vitro, and is also involved in the development of autophagy processes in endometriosis. The above studies demonstrate the important role of AMH in cell apoptosis in endometriosis, and indicate its therapeutic potential for a wide range of gynecological diseases. It is important to note that AMH, as a representative member of the TGF- β superfamily, has high affinity and specificity for the AMHRII receptor, which. This fact makes further study of the function of AMH and AMHRII relevant both for assessing their effect influence on the processes of folliculogenesis, and reproductive aging processes, and for developing new targeting targeted therapy strategies therapy for a wide range of gynecological diseases, including endometriosis.

Keywords: anti-mullerian hormone, AMHRII, deep endometriosis, infertility, targeted therapy

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the state assignment on the topic “Development of a differentiated approach to the management of patients of reproductive age with various forms of endometriosis” No. 122020900125-8.

For citation: Buralkina NA, Chekeneva NA, Pavlovich SV, Chuprynin VD, Pilyugina EI. The role of anti-Mullerian hormone in the context of modern pathogenetic approaches to the treatment of endometriosis (literature review). *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(15):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-354>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Антимюллеров гормон (АМГ) играет решающую роль в ряде важных процессов для репродуктивного развития как женского, так и мужского пола. В настоящее время АМГ широко используется в качестве надежного биомаркера овариального резерва. Это свойство связано с тем фактом, что размер растущего пула фолликулов, который секретирует АМГ, пропорционален покоящемуся пулу примордиальных фолликулов, который пропорционально уменьшается с возрастом [1]. Несмотря на свою биологическую значимость, механизм действия АМГ на молекулярном уровне изучен недостаточно. В последнее время активно исследуется роль АМГ и его рецепторов как возможных патогенетических звеньев ряда гинекологических заболеваний, в том числе эндометриоза. Также изучение функции данных маркеров актуально как для оценки их влияния на фолликулогенез и процессы репродуктивного старения, так и для разработки новых стратегий гормональной контрацепции [2]. АМГ и его потенциал в качестве таргетной терапии заболеваний делают его особенно привлекательным направлением для дальнейшего изучения.

АМГ, также известный как ингибирующее вещество Мюллера (MIS), – это димерный гликопротеин с молекулярной массой 140 кДа, принадлежащий к надсемейству цитокинов трансформирующего фактора роста бета (TGF- β). Ген АМГ расположен на коротком плече хромосомы 19, локус 19p13.3 [3]. АМГ является одним из важнейших факторов, участвующих в дифференцировке

внутренних половых органов в эмбриональном периоде [3] и имеет решающее значение для физиологической инволюции эмбрионального мюллерова протока во время половой дифференциации у плода мужского пола. Мутации АМГ или его рецептора клинически проявляются в виде синдрома персистирующего мюллерова протока, при котором наблюдается присутствие производных мюллерова протока – матка, маточные трубы, шейка матки, поверхностный эпителий яичника и верхняя часть влагалища у мужчин.

У женщин АМГ продуцируется непосредственно гранулезными клетками [4] преантральных и ранних антральных фолликулов диаметром до 6 мм и служит отрицательным аутокринным и паракринным регулятором фолликулогенеза. АМГ ингибирует дифференцировку покоящихся примордиальных фолликулов и ослабляет чувствительность растущих фолликулов к ФСГ, в частности, ингибируя активность ароматазы [5], однако точные механизмы данных процессов остаются в значительной степени неизвестными [6].

АНТИМЮЛЛЕРОВ ГОРМОН И РЕЦЕПТОР AMHRII

АМГ является представителем надсемейства TGF- β , которое состоит из более чем 30 уникальных секретируемых димерных лигандов, разделенных на несколько классов. Основными овариальными факторами надсемейства TGF- β являются костные морфогенетические белки (BMP), факторы роста и дифференцировки (GDF), АМГ, TGF- β , ингибины (INH) и активины. Помимо роли АМГ,

известно об участии BMP и GDF в процессах фолликулогенеза. Так, BMP-6 способствует выживанию здоровых растущих фолликулов и подавляет истощение резерва примордиальных фолликулов. BMP-15 и GDF-9 индуцируют пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и лютеинизацию кумулюсных и тека-клеток в первичных и вторичных фолликулах [7, 8]. Важно отметить, что, несмотря на большое количество лигандов в семействе TGF- β , имеется только 7 рецепторов типа I (Alks1–7) и 5 рецепторов типа II (T β -R2, BMPR2, ActRIIA, ActRIIB и AMHRII) [9, 10]. Таким образом, для передачи сигнала лиганды используют общие рецепторы или их комбинации, при этом различия заключаются лишь в степени сродства лиганда к рецептору. Примечательно, что AMГ стал единственным членом семейства TGF- β со своим собственным специализированным рецептором типа II (AMHRII).

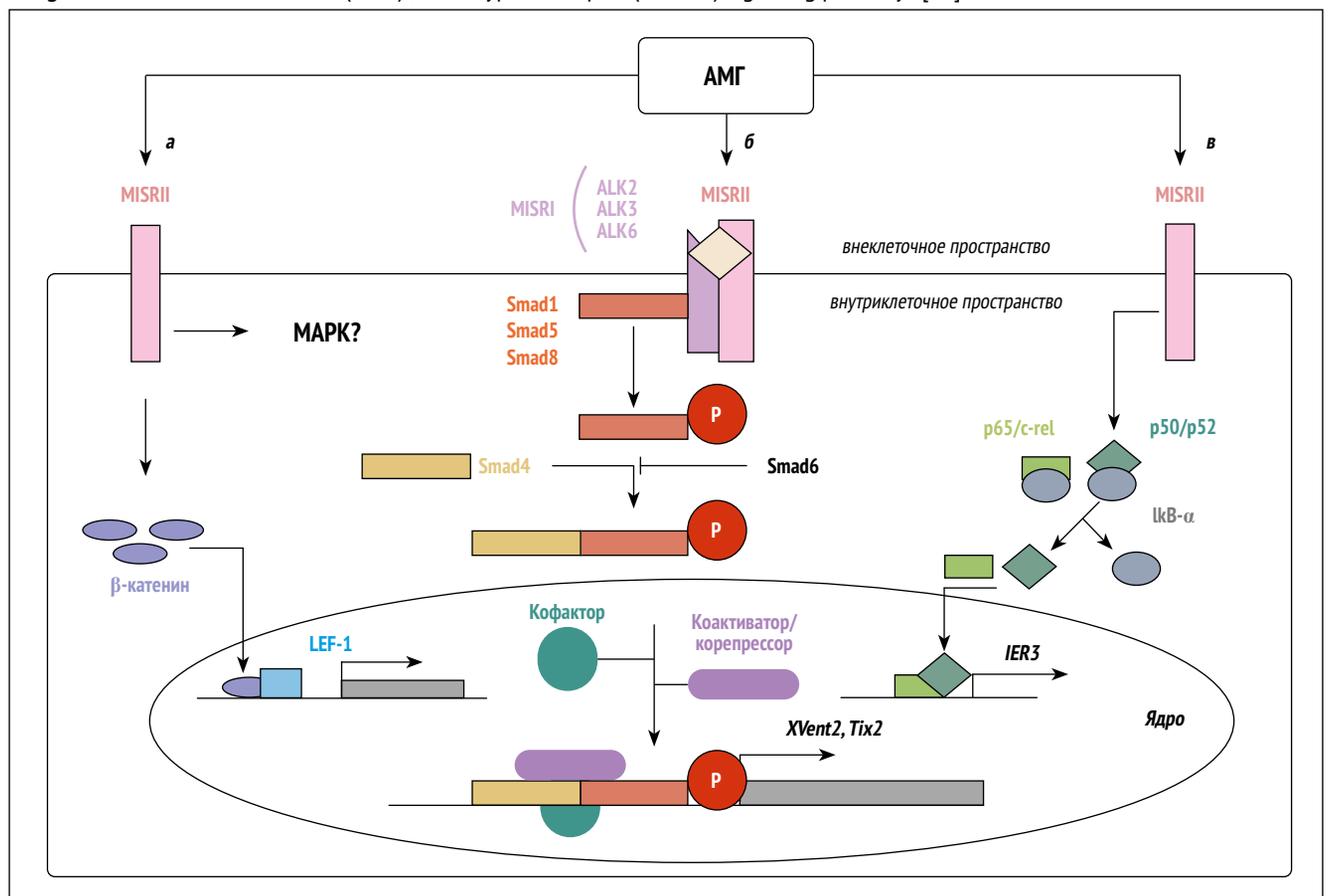
Трансмембранный рецептор AMHRII обладает серинтреонинкиназной активностью. Его активация происходит по трем сигнальным путям:

- а) накопление в цитоплазме β -катенина, проникающего в ядро клетки и совместно с LEF-1 запускающего транскрипцию эффекторных генов;
- б) с участием SMAD-белков и последующей регуляцией транскрипции генов;
- в) с участием гетеромерных комплексов транскрипционных факторов и ингибирующих белков [11] (рисунк).

Предыдущие исследования показали, что AMГ связывается с AMHRII подобно лигандам BMP и активинам [12]. В настоящее время хорошо изучены структуры 4 из 5 рецепторов типа II – ActRIIA, ActRIIB, BMPR2 и T β -R2, в то время как имеются ограниченные исследования структуры AMHRII, что крайне необходимо для понимания специфичности AMГ/AMHRII.

Экспрессия рецептора AMHRII наблюдается на поверхности клеток Сертоли и Лейдига семенников [13]. AMHRII также экспрессируется гранулезными клетками яичников, но, в отличие от AMГ, сохраняется от примордиальной до поздней антральной стадии [14]. Помимо этого, AMHRII экспрессируется в клетках мезенхимы, окружающей мюллеровы протоки. Недавно была обнаружена экспрессия AMHRII в тека-клетках, что свидетельствует о том, что продуцируемый гранулезными клетками AMГ активен и в тека-клетках [15]. Помимо яичников, рецепторы AMHRII были обнаружены в тканях эндометрия, молочной железы и моторных нейронов головного мозга [16]. Известно, что большинство гинекологических опухолей развиваются из тканей, происходящих из мюллерова протока. Экспрессия рецепторов AMHRII наблюдается при малигнизации тканей чаще всего в гранулезоклеточной опухоли, а также при раке шейки матки, на поверхности клеток эпителиальных опухолей яичников и асцитных клеток [17]. Способность AMГ вызывать регрессию мюллерова протока у мужских

● **Рисунок.** Сигнальные каскады, запускаемые взаимодействием антимюллерова гормона и рецептора AMHRII [11]
 ● **Figure.** Anti-Müllerian hormone (AMH) / AMH type II receptor (AMHRII) signaling pathways [11]



эмбрионов позволяет предполагать, что он будет подавлять рост и гинекологических опухолей, в связи с чем ведется активный научный поиск в данном направлении.

В исследовании J.Y. Song et al. анализировалась экспрессия AMHRII и его взаимодействие с АМГ. AMHRII был обнаружен в клетках карциномы и нормального эндометрия. Результаты данного исследования показали, что изменения белков, участвующих в 3-м сигнальном пути АМГ, происходят уже через 72 ч воздействия АМГ, остановка клеточного цикла происходит через 96 ч, а более очевидные изменения – через 144 ч. Остановка клеточного цикла была подтверждена повышением количества клеток в фазе G1 и уменьшением клеток в фазе S. Также было отмечено, что АМГ не только останавливает клеточный рост, но и индуцирует апоптоз клеток. Это подтверждает роль АМГ в постэмбриональной регуляции роста клеток [18].

Другое недавнее исследование подтвердило высокую экспрессию АМГ при светлоклеточной аденокарциноме (60%), нетипичной гиперплазии эндометрия (25%) и аденокарциноме эндометрия G1 (6,1%) и G2 (10,2%). Экспрессия АМГ не наблюдалась в группах пациенток с карциномой эндометрия G3, атипичной гиперплазией эндометрия, серозной и смешанной аденокарциномой. По классификации FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) экспрессия АМГ отсутствовала в стадиях IIB, IIIA и IIIB. Результаты данного исследования могут свидетельствовать о защитных свойствах АМГ в отношении многих видов рака, в связи с чем его следует рассмотреть как потенциальный маркер прогноза и препарат для таргетной терапии [19]. Более позднее исследование продемонстрировало аналогичные результаты [20]. В работе S.M. Kim et al. также изучался уровень АМГ и его рецепторов у пациенток с раком и гиперплазией эндометрия. Авторы зарегистрировали экспрессию рецепторов AMHRII во всех здоровых тканях эндометрия. По результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) было показано увеличение экспрессии мРНК АМГ и его рецептора при гиперплазии эндометрия и раке по сравнению с нормальными тканями эндометрия, что делает AMHRII потенциальной мишенью для гормональной терапии доброкачественных и злокачественных заболеваний эндометрия [21]. Также было показано, что, несмотря на различия механизмов действия АМГ и большинства химиотерапевтических агентов, действуя в комбинации, АМГ может уменьшить дозу, необходимую для каждого агента, тем самым привести к снижению токсичности.

РОЛЬ АНТИМЮЛЛЕРОВА ГОРМОНА ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Эндометриоз широко изучается в рамках патогенеза опухолей ввиду наличия таких признаков злокачественности, как активная пролиферация клеток, инвазия, неоангиогенез, диссеминация, рецидивирующее течение и нарушение функции органа, в котором находится

патологический очаг [22]. При эндометриозе эктопические клетки эндометрия имеют аномальную пролиферативную и апоптотическую регуляцию. Последние исследования показывают, что АМГ вызывает остановку клеточного цикла и апоптоз стромальных клеток эндометрия человека и клеток эндометриоза *in vitro*, а также развитие процессов аутофагии в клеточной линии эндометриоза. Вышеуказанные исследования демонстрируют важную роль АМГ в клеточном апоптозе при эндометриозе и свидетельствуют о его терапевтическом потенциале при данном заболевании [13].

S.Y. Kim et al. изучали экспрессию AMHRII у пациенток с миомой матки и аденомиозом. При иммуногистохимическом исследовании была показана повышенная экспрессия АМГ и его рецептора AMHRII при миоме ($51,96 \pm 13,96\%$) и аденомиозе ($64,65 \pm 4,85\%$) и сниженная экспрессия в здоровой миометрии ($3,15 \pm 1,69\%$) и эндометрии ($31,10 \pm 7,19\%$). При исследовании биоматериалов методом ПЦР была обнаружена повышенная экспрессия мРНК АМГ и его рецептора II типа при миоме ($4,51 \pm 0,26$) и аденомиозе ($6,84 \pm 0,20$), нормальная экспрессия наблюдалась в здоровой миометрии ($0,08 \pm 0,09$) и эндометрии ($1,63 \pm 0,06$). Приведенные данные подтверждают мнение о том, что данный гормон и его рецепторы могут являться маркерами и терапевтическими агентами в лечении миомы матки и аденомиоза [23].

В исследовании P. Carrarelli et al. были изучены уровни АМГ и его рецептора у пациенток с эндометриозными кистами яичников и глубоким инфильтративным эндометриозом (ректовагинальный эндометриоз, эндометриоз прямой кишки, мочевого пузыря). Всех женщин беспокоили тазовые боли, в связи с чем им было проведено лапароскопическое вмешательство. Контрольную группу составили 45 пациенток, которым была проведена лапароскопическая перевязка маточных труб. По результатам данного исследования была отмечена повышенная экспрессия АМГ и AMHRII в эндометрии и эндометриодных очагах пациенток с эндометриозом, что свидетельствует о прямом участии АМГ в патогенезе эндометриоза, а AMHRII может являться мишенью в терапии эндометриоза [24].

Недавнее исследование M. Kitajima et al. демонстрирует роль АМГ и AMHRII в патогенезе перитонеального эндометриоза. Данное исследование включало 90 женщин, перенесших лапароскопическое лечение по поводу эндометриоза III–IV стадии, а также контрольную группу женщин, перенесших лапароскопию по поводу доброкачественных заболеваний (опухоли яичников, миома матки, аномалии развития матки и бесплодие). Результаты исследования показали, что рецептор AMHRII экспрессируется в железистом эпителии и стромальных клетках эктопического эндометрия и в железистых клетках эутопического эндометрия, при этом более интенсивное окрашивание наблюдалось в базальном слое по сравнению с функциональным, а также в поверхностных железах и стромальных клетках. Более высокие уровни АМГ и AMHRII отмечены в эутопическом и эктопическом эндометрии у женщин с эндометриозом

по сравнению с женщинами контрольной группы, за исключением женщин с эндометриозом яичников, что может быть связано со сниженной продукцией АМГ гранулезой яичников. Также было показано, что концентрация АМГ коррелирует с возрастом женщин и уровнем АМГ в сыворотке крови. Совместно с этим было установлено, что эндометрий после воздействия АМГ *in vitro* снижает пролиферативную активность и повышает внутриклеточный сигнал апоптоза, что свидетельствует о влиянии АМГ в перитонеальных жидкостях на течение эндометриоза. Авторы отмечают, что перитонеальная жидкость у женщин с эндометриозом содержит воспалительные цитокины и хемокины, которые также влияют на рост и прогрессирование эндометриодных поражений. Таким образом, баланс между стимуляторами и ингибиторами роста в перитонеальной жидкости может оказывать влияние на рост эндометриодных поражений [25].

Ряд исследований, проведенных с целью изучения патогенеза эндометриоза, продемонстрировали важную роль других членов надсемейства TGF- β в развитии данной патологии [26, 27]. Было показано, что активин А создает условия для выживания и развития эктопических очагов, а BMP-6 экспрессируется в эктопическом эндометрии, способствуя развитию и распространению эндометриоза. В исследовании E. De Conto et al. было показано снижение уровня экспрессии SMAD4 при эндометриозе, что может свидетельствовать о нарушении функциональности всех белков суперсемейства TGF- β , зависящих от этого сигнального пути в группе женщин с эндометриозом [28]. Важно отметить, что одним из факторов, способствующих выживанию эктопических клеток эндометрия вне их физиологической локализации у женщин с эндометриозом, могут быть нарушения, которые связаны с выбросом в перитонеальную жидкость BMP, также являющегося представителем суперсемейства TGF- β [29]. Данные изменения, особенно на ранних стадиях, могут свидетельствовать об усилении ангиогенеза, который считается одним из ключевых этапов развития эндометриоза. Снижение экспрессии гена, кодирующего BMP2, в клетках эндометрия может отрицательно влиять на процесс децидуализации, приводя к снижению фертильности у пациенток с эндометриозом [30]. Кроме того, как молекулы BMP, так и их рецепторы могут влиять на процессы миграции, апоптоза и адгезии эндотелиальных клеток сосудов и способствовать росту клеток эндометрия за пределами полости матки [29]. Все вышесказанное делает данных представителей семейства TGF- β актуальными маркерами с точки зрения изучения патогенеза эндометриоза и бесплодия, ассоциированного с эндометриозом.

Гормональная дисфункция при эндометриозе проявляется в том числе в виде лютеиновой недостаточности, нарушения фолликулярного стероидогенеза, сниженной экспрессии ароматазы P450, усиленной выработки внутриклеточных активных форм кислорода и повышенных признаков апоптоза. Более того, наличие глубокого инфильтративного эндометриоза без видимого

поражения яичников может быть ассоциировано со значительным снижением овариального резерва ввиду дисрегуляции процессов апоптоза и ангиогенеза, и как следствие, преждевременной активации примордиальных фолликулов и раннего их истощения [31, 32]. Более того, полиморфизм p.Ile49Ser в гене АМГ изменяет биологическую активность белка, а вариант АМГ 49Ser ассоциируется с более высоким уровнем эстрадиола, чем АМГ 49Ile, во время фолликулярной фазы у женщин с регулярными менструальными циклами. В исследованиях, посвященных полиморфизмам AMH c.146 T > G и AMHR2 c. -482 A > G, сообщается об ассоциации данных полиморфизмов с повышенными уровнями эстрадиола в фолликулярной фазе у женщин с нормальной овуляцией, необъяснимым бесплодием, количеством фолликулов и уровнями андрогенов при синдроме поликистозных яичников [33, 34].

Таким образом, многочисленные исследования демонстрируют участие АМГ и его рецептора AMHRII в патогенезе как доброкачественных, так и злокачественных новообразований женских половых органов. Продукция АМГ зутопическими и эктопическими эндометриодными клетками указывает на роль АМГ в патогенезе эндометриоза [25, 35]. Проведенные исследования *in vitro* демонстрируют снижение пролиферативной активности и увеличение внутриклеточного сигнала апоптоза в результате воздействия АМГ, что свидетельствует о возможном использовании АМГ в качестве терапевтических средств при эндометриозе [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос этиологии и патогенеза эндометриоза продолжает оставаться спорным. На данный момент не существует действительно эффективной патогенетической терапии данного заболевания. В настоящее время гормональные методы, основанные на патогенетических механизмах, вовлеченных в заболевание, представляются наиболее эффективными для лечения эндометриоза. Экспрессия AMHRII ограничена небольшим количеством тканей, что сводит к минимуму возможные неблагоприятные побочные эффекты. Кроме того, связь АМГ/AMHRII может использоваться в качестве системы доставки для других лекарств, ограничивая токсическое воздействие на окружающие ткани и органы, не являющиеся мишенями для АМГ. В связи с этим следует рассмотреть возможность использования рекомбинантного АМГ изолированно и в сочетании с другими лекарственными препаратами в качестве таргетной терапии гинекологических заболеваний, в том числе эндометриоза. Таким образом, АМГ является плюрипотентным маркером, имеющим клиническое значение для широкого спектра гинекологических заболеваний. Тем не менее необходимы обширные клинические исследования для оценки его безопасности и эффективности.



Поступила / Received 19.07.2023
Поступила после рецензирования / Revised 19.08.2023
Принята в печать / Accepted 19.08.2023

Список литературы / References

- De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*. 2002;77(2):357–362. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)02993-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02993-4).
- Li Y, Wei L, Meinsohn MC, Suliman R, Chauvin M, Berstler J et al. A screen of repurposed drugs identifies AMHR2/MISR2 agonists as potential contraceptives. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(15):e2122512119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2122512119>.
- Shrikhande L, Shrikhande B, Shrikhande A. AMH and Its Clinical Implications. *J Obstet Gynaecol India*. 2020;70(5):337–341. <https://doi.org/10.1007/s13224-020-01362-0>.
- Rzeszowska M, Leszcz A, Putowski L, Halaśiś M, Tkaczuk-Włach J, Kotarski J, Polak G. Anti-Müllerian hormone: a critical factor for female fertility and reproductive health. *Ginekolog Pol*. 2016;87(7):532–537. <https://doi.org/10.5603/GP.2016.0039>.
- Chen M, Guo X, Zhong Y, Liu Y, Cai B, Wu R et al. AMH inhibits androgen production in human theca cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2023;226:106216. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2022.106216>.
- Meinsohn MC, Saatcioglu HD, Wei L, Li Y, Horn H, Chauvin M et al. Single-cell sequencing reveals suppressive transcriptional programs regulated by MIS/AMH in neonatal ovaries. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(20):e2100920118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2100920118>.
- Kim JW, Kang KM, Yoon TK, Shim SH, Lee WS. Study of circulating hepcidin in association with iron excess, metabolic syndrome, and BMP-6 expression in granulosa cells in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2014;102(2):548–554.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.04.031>.
- Da Broi MG, Giorgi VSI, Wang F, Keefe DL, Albertini D, Navarro PA. Influence of follicular fluid and cumulus cells on oocyte quality: clinical implications. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(5):735–751. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1143-3>.
- Goebel EJ, Hart KN, McCoy JC, Thompson TB. Structural biology of the TGFβ family. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2019;244(17):1530–1546. <https://doi.org/10.1177/1535370219880894>.
- Hart KN, Stocker WA, Nagykerly NG, Walton KL, Harrison CA, Donahoe PK et al. Structure of AMH bound to AMHR2 provides insight into a unique signaling pair in the TGF-β family. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(26):e2104809118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2104809118>.
- Рак АЯ, Трофимов АВ, Ищенко АМ. Рецептор антимюллерова гормона II типа как потенциальная мишень для противоопухолевой терапии. *Биомедицинская химия*. 2019;65(3):202–213. <https://doi.org/10.18097/PBMC20196503202>.
Rak AY, Trofimov AV, Ischenko AM. Anti-Müllerian Hormone Receptor Type II as a Potential Target for Antineoplastic Therapy. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2019;13:202–213. <https://doi.org/10.1134/S1990750819030053>.
- Hart KN, Pépin D, Czepnik M, Donahoe PK, Thompson TB. Mutational Analysis of the Putative Anti-Müllerian Hormone (AMH) Binding Interface on its Type II Receptor, AMHR2. *Endocrinology*. 2020;161(7):bqaa066. <https://doi.org/10.1210/endo.cr/bqaa066>.
- Kim JH, MacLaughlin DT, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian hormone: A novel treatment for gynecologic tumors. *Obstet Gynecol Sci*. 2014;57(5):343–357. <https://doi.org/10.5468/ogs.2014.57.5.343>.
- Kano M, Sosulski AE, Zhang L, Saatcioglu HD, Wang D, Nagykerly N et al. AMH/MIS as a contraceptive that protects the ovarian reserve during chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(9):E1688–E1697. <https://doi.org/10.1073/pnas.1620729114>.
- Li Y, Gao D, Xu T, Adur MK, Zhang L, Luo L et al. Anti-Müllerian hormone inhibits luteinizing hormone-induced androstenedione synthesis in porcine theca cells. *Theriogenology*. 2020;142:421–432. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.10.037>.
- Cimino I, Casoni F, Liu X, Messina A, Parkash J, Jamin SP et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun*. 2016;7:10055. <https://doi.org/10.1038/ncomms10055>.
- Kersual N, Garambois V, Chardès T, Pouget JP, Salhi I, Bascoul-Molleivi C et al. The human Müllerian inhibiting substance type II receptor as immunotherapy target for ovarian cancer. Validation using the mAb 12G4. *MAbs*. 2014;6(5):1314–1326. <https://doi.org/10.4161/mabs.29316>.
- Song JY, Chen KY, Kim SY, Kim MR, Ryu KS, Cha JH et al. The expression of Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian hormone type II receptor protein and mRNA in benign, borderline and malignant ovarian neoplasia. *Int J Oncol*. 2009;34(6):1583–1591. <https://doi.org/10.3892/ijo.00000288>.
- Gowkielewicz M, Lipka A, Piotrowska A, Szadurska-Noga M, Nowakowski JJ, Dzięgiel P et al. Anti-Müllerian Hormone Expression in Endometrial Cancer Tissue. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1325. <https://doi.org/10.3390/ijms20061325>.
- Gowkielewicz M, Lipka A, Majewska M, Piotrowska A, Szadurska-Noga M, Nowakowski JJ et al. Anti-Müllerian Hormone Type II Receptor Expression in Endometrial Cancer Tissue. *Cells*. 2020;9(10):2312. <https://doi.org/10.3390/cells9102312>.
- Kim SM, Kim YO, Lee MK, Chung YJ, Jeung IC, Kim MR, Kim JH. Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian hormone type II receptor protein and mRNA expression in the healthy and cancerous endometria. *Oncol Lett*. 2019;17(1):532–538. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9565>.
- Kudryavtseva AV, Krasnov GS, Dmitriev AA, Alekseev BY, Kardymon OL, Sadritdinova AF et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer. *Oncotarget*. 2016;7(29):44879–44905. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9821>.
- Kim SY, Moon HM, Lee MK, Chung YJ, Song JY, Cho HH et al. The expression of Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian hormone type II receptor in myoma and adenomyosis. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(1):127–134. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.1.127>.
- Carrarelli P, Rocha AL, Belmonte G, Zupi E, Abrão MS, Arcuri F et al. Increased expression of antimüllerian hormone and its receptor in endometriosis. *Fertil Steril*. 2014;101(5):1353–1358. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.052>.
- Kitajima M, Matsumoto K, Murakami N, Kajimura I, Harada A, Kitajima Y et al. AMH Concentrations in Peritoneal Fluids of Women With and Without Endometriosis. *Front Surg*. 2020;7:600202. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2020.600202>.
- Ping S, Ma C, Liu P, Yang L, Yang X, Wu Q et al. Molecular mechanisms underlying endometriosis pathogenesis revealed by bioinformatics analysis of microarray data. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(4):797–804. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3875-y>.
- Dela Cruz C, Reis FM. The role of TGFβ superfamily members in the pathophysiology of endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(7):511–515. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1018166>.
- De Conto E, Matte Ú, Bilibio JP, Genro VK, Souza CA, Leão DP, Cunha-Filho JS. Endometriosis-associated infertility: GDF-9, AMH, and AMHR2 genes polymorphisms. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(12):1667–1672. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1026-z>.
- Janusz J, Janusz A, Kondera-Anasz Z, Sikora J, Smycz-Kubańska M, Englisz A et al. Participation of Selected Soluble BMP-2 and BMP-7 Bone Morphogenetic Proteins and Their Soluble Type I ALK-1 and Type II BMPRII Receptors in Formation and Development of Endometriosis. *Biomedicines*. 2021;9(10):1292. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101292>.
- Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, Martin DC. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5615. <https://doi.org/10.3390/ijms20225615>.
- Sanchez AM, Somigliana E, Vercellini P, Pagliardini L, Candiani M, Viganò P. Endometriosis as a detrimental condition for granulosa cell steroidogenesis and development: From molecular alterations to clinical impact. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;155(Pt A):35–46. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2015.07.023>.
- Мелкозерова ОА, Окулова ЕО, Михельсон АА, Третьякова ТБ. Молекулярно-генетические предикторы и состояния овариального резерва при глуктозом инфильтративном эндометриозе. *Акушерство и гинекология*. 2021;(11):175–186. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.175-186>.
Melkozerova OA, Okulova EO, Mikhelson AA, Tretyakova TB. Molecular Genetic Predictors and Ovarian Reserve in Women with Deep Infiltrating Endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(11):175–186. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.175-186>.
- Colaco S, Achrekar S, Patil A, Sawant U, Desai S, Mangoli V, et al. Association of AMH and AMHR2 gene polymorphisms with ovarian response and pregnancy outcomes in Indian women. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(7):1633–1642. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02541-w>.
- Wang F, Niu WB, Kong HJ, Guo YH, Sun YP. The role of AMH and its receptor SNP in the pathogenesis of PCOS. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;439:363–368. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.09.023>.
- Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):333–355. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09666-w.37>.
- Signorile PG, 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>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Буралкина Наталья Александровна, д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; natalyaburalkina@yandex.ru

Чекенева Наталья Александровна, врач – акушер-гинеколог, соискатель, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; 4ekeneva@gmail.com

Павлович Станислав Владиславович, к.м.н., ученый секретарь, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; s_pavlovich@oparina4.ru

Чупрынин Владимир Дмитриевич, к.м.н., заведующий хирургическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; v_chuprynin@oparina4.ru

Пилюгина Элина Ивановна, клинический ординатор, Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8; elya13.11.97@icloud.com

Information about the authors:

Natalya A. Buralkina, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Surgical Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; natalyaburalkina@yandex.ru

Natalya A. Chekeneva, Obstetrician-Gynecologist, Applicant, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; 4ekeneva@gmail.com

Stanislav V. Pavlovich, Cand. Sci. (Med.), Scientific Secretary, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; s_pavlovich@oparina4.ru

Vladimir D. Chuprynin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; v_chuprynin@oparina4.ru

Ellina I. Pilyugina, Resident, Clinical Resident, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 46, Bldg. 8, Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia; elya13.11.97@icloud.com