

Может ли оценка уровня антимюллерова гормона в семенной плазме и сыворотке крови быть полезной в диагностике мужского бесплодия? (Обзор литературы)

А.И. Рыжков^{1,2}, С.Ю. Соколова², И.С. Шорманов¹

¹ФГБУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5;

²ООО «Мать и дитя Ярославль»; Россия, 150062 Ярославль, ул. 5-я Яковлевская, 17

Контакты: Рыжков Алексей Игоревич 1129682@gmail.com

Введение. Антимюллеров гормон (АМГ) секретируется у мужчин клетками Сертоли и играет важную роль в развитии мужских половых органов. Высокая экспрессия АМГ в период эмбрионального развития способствует регрессии мюллеровых (парамезонефрических) протоков, при отсутствии АМГ мюллеровы протоки развиваются в женские внутренние половые органы. Клиническая ценность определения АМГ в сыворотке крови и семенной плазме во взрослом возрасте остается спорной. Предполагается, что АМГ как маркер функционального состояния клеток Сертоли может быть полезен в диагностике мужского бесплодия.

Цель исследования – определение клинической ценности измерения уровня АМГ в сыворотке крови и семенной плазме в диагностике мужского бесплодия посредством изучения текущей доказательной базы мировой литературы.

Материалы и методы. Проведен поиск публикаций, посвященных изучению роли определения уровня АМГ в диагностике мужского бесплодия, в международной базе данных PubMed, научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU и поисковой системе Google Scholar. Ограничений в отношении статуса и периода публикации не устанавливали.

Результаты и заключение. Результаты проведенного анализа указывают на отсутствие значимой взаимосвязи между параметрами эякулята и сывороточной концентрацией АМГ, что не позволяет использовать данный показатель для оценки мужской фертильности. Определение уровня сывороточного АМГ не имеет какой-либо ценности для дифференциальной диагностики обструктивной и необструктивной азооспермии, прогнозирования результатов применения вспомогательных репродуктивных технологий и предсказания результатов биопсии яичка в общей популяции пациентов с необструктивной азооспермией. Вероятно, показатель сывороточного АМГ может быть полезен для прогнозирования результатов биопсии яичка у пациентов с синдромом Клайнфельтера и идиопатической необструктивной азооспермией.

Клиническое применение измерения уровня АМГ в семенной плазме ограничено высокой вариативностью данного показателя, вероятно обусловленной зависимостью от объема эякулята и воздействия протеолитических ферментов спермы. Данный показатель может быть полезен для дифференциальной диагностики обструктивной и необструктивной азооспермии. При обструктивной азооспермии АМГ не определяется в семенной плазме, но неопределяемые концентрации АМГ могут наблюдаться также у пациентов с необструктивной азооспермией, что снижает дифференциальную ценность данного показателя. Перспективным направлением является использование показателя концентрации АМГ в семенной плазме для прогнозирования восстановления подвижности сперматозоидов после криоконсервации.

Ключевые слова: антимюллеров гормон, мужское бесплодие, мужская фертильность

Для цитирования: Рыжков А.И., Соколова С.Ю., Шорманов И.С. Может ли оценка уровня антимюллерова гормона в семенной плазме и сыворотке крови быть полезной в диагностике мужского бесплодия? (Обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2023;24(3):56–65. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-56-65

Can evaluation of seminal plasma and serum anti-Müllerian hormone be useful in the diagnosis of male infertility? (Literature review)

A.I. Ryzhkov^{1, 2}, S.Yu. Sokolova², I.S. Shormanov¹

¹Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia; 5 Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia;

²"Mother and Child Yaroslavl", LLC; 17 5th Yakovlevskaya St., Yaroslavl 150062, Russia

Contacts: Aleksey Igorevich Ryzhkov 1129682@gmail.com

Background. Anti-Müllerian hormone (AMH) is secreted in men by Sertoli cells and plays an important role in the development of the male reproductive organs. High expression of AMH during embryonic development contributes to the regression of the Müllerian (paramesonephric) ducts; in the absence of AMH, the Müllerian ducts develop into the female internal genital organs. In adulthood, the clinical value of measuring AMH in serum and seminal plasma remains controversial. It is assumed that AMH, as a marker of the functional state of Sertoli cells, can be useful in the diagnosis of male infertility.

Aim. To determine the clinical value of measuring serum and seminal plasma AMH levels in the diagnosis of male infertility by examining the current evidence base in the world literature.

Materials and methods. A search was made for publications devoted to the study of the role of AMH in the diagnosis of male infertility in the international database PubMed, in the scientific electronic library eLIBRARY.RU and in the Google Scholar search engine. There were no restrictions regarding the status and period of publication.

Results and conclusion. The results of the analysis indicate the absence of a significant relationship between the parameters of the ejaculate and the serum concentration of AMH, which does not allow using this indicator to assess male fertility. Serum AMH is of no value in the differential diagnosis of obstructive and non-obstructive azoospermia, the prediction of assisted reproductive technologies outcomes, and the prediction of testicular biopsy outcomes in the general non-obstructive azoospermia patient population. It is likely that serum AMH may be useful in predicting testicular biopsy results in patients with Klinefelter's syndrome and idiopathic non-obstructive azoospermia.

The clinical application of measuring the level of AMH in seminal plasma is limited by the high variability of this indicator, probably due to the dependence on the volume of the ejaculate and exposure to semen proteolytic enzymes. This indicator may be useful for the differential diagnosis of obstructive and non-obstructive azoospermia. In obstructive azoospermia, AMH is not detected in seminal plasma, but undetectable AMH concentrations can also be observed in patients with non-obstructive azoospermia, which reduces the differential value of this indicator. A promising direction is the use of AMH concentration in seminal plasma to predict the recovery of sperm motility after cryopreservation.

Keywords: anti-Müllerian hormone, male infertility, male fertility

For citation: Ryzhkov A.I., Sokolova S.Yu., Shormanov I.S. Can evaluation of seminal plasma and serum anti-Müllerian hormone be useful in the diagnosis of male infertility? (Literature review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2023;24(3):56–65. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-56–65.

Введение

Антимюллеров гормон (АМГ) секретируется у мужчин клетками Сертоли и играет важную роль в развитии мужских половых органов [1]. Высокая экспрессия АМГ в период эмбрионального развития способствует регрессии мюллеровых (парамезонефрических) протоков, при отсутствии АМГ мюллеровы протоки развиваются в женские внутренние половые органы [2].

Сывороточный уровень АМГ у мужчин демонстрирует максимальные значения в периоде младенчества, по прошествии которого снижается и остается на достаточно высоком стабильном уровне до наступления пубертата. В период пубертата концентрация АМГ падает до относительно низких значений (3–4 % от уровня в младенчестве) [3, 4]. В зрелом возрасте сывороточная концентрация АМГ примерно одинакова у обоих полов и имеет тенденцию к снижению с увеличением возраста [4–6].

Во взрослом возрасте АМГ у мужчин преимущественно секретируется апикальной частью клеток Сертоли и высвобождается в просвет семенного канальца, что приводит к примерно в 10 раз более высоким концентрациям АМГ в семенной плазме, чем в сыворотке крови [7, 8].

Выработка АМГ в клетках Сертоли активируется фолликулостимулирующим гормоном и подавляется интратестикулярным тестостероном, количество рецепторов к которому увеличивается по мере созревания клеток Сертоли [9, 10]. У мужчин с врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом в результате отсутствия пубертатного созревания клеток Сертоли и интратестикулярного тестостерона сывороточные уровни АМГ близки к препубертатным. В то же время у пациентов с вторичным гипогонадизмом уровни АМГ выше, чем у здоровых мужчин, но существенно ниже препубертатного уровня. Терапия гонадотропинами в обоих

случаях приводит к снижению сывороточной концентрации АМГ [11].

Физиологическая роль АМГ у взрослых мужчин остается не совсем ясной. Рецепторы к АМГ 2-го типа были недавно обнаружены в гонадотропных клетках гипофиза. Предполагается, что у взрослых мужчин АМГ, как и ингибин В, участвует в регуляции работы гипофизарно-гонадной оси по механизму обратной связи, снижая секрецию фолликулостимулирующего гормона путем модулирования активности гонадотропных клеток гипофиза [12]. Также установлено, что сывороточный уровень АМГ положительно коррелирует с соотношением общий тестостерон/эстрадиол, что может указывать на то, что АМГ снижает активность ароматазы [13].

Рецепторы к АМГ 2-го типа экспрессируются в сперматозоидах человека, преимущественно в средней части. Инкубация сперматозоидов в среде с рекомбинантным АМГ человека приводила к значительному увеличению количества подвижных сперматозоидов, а добавление антител к человеческому АМГ нивелировало данный эффект [14].

В детском возрасте определение концентрации сывороточного уровня АМГ используется в клинической практике для диагностики синдрома персистирующих мюллеровых протоков [15], синдрома МакКьюна—Олбрайта—Брайтцева [16], дифференциальной диагностики крипторхизма и анорхии [7], задержки полового развития и врожденного гипогонадотропного гипогонадизма [17].

Клиническая ценность определения АМГ в сыворотке крови и семенной плазме во взрослом возрасте остается спорной. Предполагается, что АМГ как маркер функционального состояния клеток Сертоли может быть полезен в диагностике мужского бесплодия [10, 18].

Цель исследования — определение клинической ценности измерения уровня АМГ в сыворотке крови и семенной плазме в диагностике мужского бесплодия посредством изучения текущей доказательной базы мировой литературы.

Материалы и методы

Проведен поиск публикаций, посвященных изучению роли АМГ в диагностике мужского бесплодия, в международной базе данных PubMed, научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU и поисковой системе Google Scholar. Ограничений в отношении статута и периода публикации не устанавливали.

Результаты

Роль определения антимюллерова гормона в оценке мужской фертильности. Сывороточная концентрация АМГ признана наиболее важным биомаркером овариального резерва у женщин [19]. В связи с этим предполагалось, что уровень АМГ может также выступать индикатором репродуктивного потенциала мужчин. Действительно, ряд исследований показали, что сывороточная концентрация АМГ у фертильных мужчин выше, чем у мужчин с бесплодием [20, 21]. Однако исследования, в которых оценивалась взаимосвязь сывороточного АМГ с параметрами эякулята, продемонстрировали неоднозначные результаты.

При сравнении концентрации сывороточного АМГ у мужчин с нормозооспермией, олигозооспермией и азооспермией (табл. 1) в 2 исследованиях не было выявлено достоверных различий [22, 23], в 1 исследовании сывороточный уровень АМГ был достоверно ниже у мужчин с азооспермией, чем у мужчин с олигозооспермией и нормозооспермией [24].

Таблица 1. Результаты сравнения уровня сывороточного антимюллерова гормона (нг/мл) у мужчин с нормозооспермией, олигозооспермией и азооспермией

Table 1. Results of comparing of serum anti-Mullerian hormone level (ng/ml) in men with normozoospermia, oligozoospermia and azoospermia

Авторы, год Authors, year	Нормозооспермия Normozoospermia	Олигозооспермия Oligozoospermia	Азооспермия Azoospermia
S. El-Halawaty и соавт., 2011 [22] S. El-Halawaty et al., 2011 [22]	4,91 ± 3,67 (n = 22)	2,53 ± 2,09 (n = 14)	4,69 ± 4,17 (n = 44)
S.S. Al-Chalabi и соавт., 2012 [24] S.S. Al-Chalabi et al., 2012 [24]	3,03 ± 0,48 (n = 25)	2,58 ± 1,23 (n = 28)	0,544 ± 0,80^{a, b} (n = 47)
F. Tüttelmann и соавт., 2009 [23] F. Tüttelmann et al., 2009 [23]	6,3 (1,8–26,8) (n = 108)	4,9 (1,3–18,4) (n = 60)	—

^aПоказатели достоверно отличаются от показателей мужчин с нормозооспермией, $p = 0,001$; ^bпоказатели достоверно отличаются от показателей мужчин с олигозооспермией, $p = 0,001$.

^aSignificantly different from men with normozoospermia, $p = 0.001$; ^bsignificantly different from men with oligozoospermia, $p = 0.001$.

Примечание. Здесь и в табл. 2–7 жирным шрифтом выделены данные исследований, в которых выявлены статистически значимые различия исследуемых показателей.

Note. Here and in tables 2–7: the data of studies in which statistically significant differences in the studied indicators were revealed are highlighted in bold.

Таблица 2. Результаты исследования взаимосвязи между уровнем сывороточного антимюллера гормона и параметрами эякулята

Table 2. Results of the study of relationship between serum anti-Mullerian hormone level and ejaculate parameters

Автор, год Author, year	Число участников, <i>n</i> Number of participants, <i>n</i>	Концентрация сперматозоидов (млн/мл) Sperm concentration (million/ml)	Объем эякулята (мл) Ejaculate volume (ml)	Прогрессивная подвижность спер- матозоидов (%) Progressive sperm motility (%)	Морфологиче- ски нормальные формы (%) Morphologically normal forms (%)
S. El-Halawaty и соавт., 2011 [22] S. El-Halawaty et al., 2011 [22]	77	$r = 0,03$	—	—	—
M. Appasamy и соавт., 2007 [26] M. Appasamy et al., 2007 [26]	129	$r = 0,46^a$	$r = 0,30^b$	—	—
J.M. Andersen и соавт., 2016 [25] J.M. Andersen et al., 2016 [25]	126	$B = 0,179$	—	$B = 0,047$	$B = 0,006$
H. Benderradji и соавт., 2022 [12] H. Benderradji et al., 2022 [12]	578	$r = 0,10^c$	—	$r = -0,10^c$	—

^a $p < 0,02$; ^b $p < 0,05$; ^c $p = 0,01$.

Примечание. Здесь и в табл. 4: r — коэффициент корреляции; B — коэффициент регрессии.

Note. Here and in table 4: r — correlation coefficient; B — regression coefficient.

Корреляционный и регрессионный анализ (табл. 2) не выявили взаимосвязи между уровнем сывороточного АМГ и различными параметрами эякулята в 2 исследованиях [22, 25]. В 1 исследовании определена очень слабая корреляция сывороточного АМГ с концентрацией сперматозоидов (положительная) и прогрессивной подвижностью сперматозоидов (отрицательная) [12]. Еще 1 исследование показало умеренную положительную корреляцию уровня сывороточного АМГ с концентрацией сперматозоидов и объемом эякулята [26].

В самом крупном из опубликованных на сегодняшний день исследований L. Aksglaede и соавт. оценивалась взаимосвязь сывороточного уровня АМГ с параметрами эякулята у 960 мужчин. Участников исследования распределили в 4 группы в соответствии с квартилем уровня сывороточного АМГ. Авторы не нашли значимых различий в параметрах спермы между группами, за исключением достоверной тенденции ($p = 0,011$) к снижению количества морфологически нормальных сперматозоидов с увеличением концентрации АМГ [13].

В исследованиях, оценивающих взаимосвязь концентрации АМГ в семенной плазме с параметрами эякулята, также не выявлено единой закономерности. При этом отмечена значительно большая вариативность данного показателя в сравнении с сывороточной концентрацией АМГ. Уровни АМГ в семенной плазме фертильных доноров варьируют в интервале от 3 до 340 пмоль/л [8]. В некоторых исследованиях у фертильных мужчин с нормальными параметрами эякулята наблюдались неопределяемые концентрации АМГ в семенной плазме [8, 25]. Предполагается, что вариативность уровня АМГ в семенной плазме связана с воздействием содер-

жащихся там протеолитических ферментов, а также зависит от объема эякулята [8, 25, 27].

Сравнение среднего уровня АМГ в семенной плазме у мужчин с бесплодием ($17,54 \pm 5$ нг/мл, $n = 12$) и фертильных мужчин ($10,2 \pm 4$ нг/мл, $n = 13$) не выявило существенных различий [20]. Оценка концентрации АМГ в семенной плазме у мужчин с нормозооспермией и олигозооспермией (табл. 3) показала достоверно более высокие концентрации у мужчин с нормозооспермией в одном исследовании и не выявила никаких различий в другом [28, 29].

Исследование взаимосвязи концентрации АМГ в семенной плазме с параметрами эякулята (табл. 4) продемонстрировало ее умеренную положительную корреляцию с концентрацией, общим количеством и общей подвижностью сперматозоидов и отрицательную корреляцию с количеством морфологически нормальных форм сперматозоидов [28, 30]. Наиболее крупное из представленных исследований J.M. Andersen и соавт. выявило положительную ассоциацию концентрации АМГ в семенной плазме с прогрессивной подвижностью сперматозоидов, концентрацией и общим количеством сперматозоидов [25].

Как можно видеть в табл. 4, сывороточная концентрация АМГ не имеет значимой корреляции с параметрами эякулята и, следовательно, не может быть использована для оценки мужской фертильности. Концентрация АМГ в семенной плазме демонстрирует корреляцию с рядом параметров эякулята, но полученные данные скорее способствуют пониманию физиологической роли АМГ и вряд ли могут быть использованы в клинической практике для оценки мужской фертильности.

Таблица 3. Результаты оценки уровня антимюллерова гормона в семенной плазме у мужчин с нормозооспермией и олигозооспермией
Table 3. Results of evaluation of anti-Mullerian hormone level in seminal plasma in men with normozoospermia, oligozoospermia

Автор, год Author, year	Нормозооспермия Normozoospermia	Олигозооспермия Oligozoospermia	Достоверность различий между группами p-value
M. Fujisawa и соавт., 2002 [28] M. Fujisawa et al., 2002 [28]	249,0 ± 167,7 пмоль/л / pmol/L (n = 10)	149,3 ± 254,0 пмоль/л / pmol/L (n = 39)	p < 0,05
S.F. Nery и соавт., 2014 [29] S.F. Nery et al., 2014 [29]	0,76 (0,24–10,92) нг/мл / ng/ml (n = 53)	1,70 (0,23–27,90) нг/мл / ng/ml (n = 23)	p > 0,05

Таблица 4. Результаты исследования корреляции между уровнем антимюллерова гормона в семенной плазме и параметрами эякулята
Table 4. Results of the study of correlation between anti-Mullerian hormone level in seminal plasma and ejaculate parameters

Автор, год Author, year	Число участников, n Number of participants, n	Концентрация сперматозоидов (млн/мл) Sperm concentration (million/ml)	Общее количество сперматозоидов (млн) Total sperm count (million)	Прогрессивная подвижность сперматозоидов (%) Progressive sperm motility (%)	Общая подвижность сперматозоидов (%) Total sperm motility (%)	Морфологически нормальные формы (%) Morphologically normal forms (%)
M. Fujisawa и соавт., 2002 [28] M. Fujisawa et al., 2002 [28]	49	r = 0,339 ^a	—	—	—	—
T. Mostafa и соавт., 2007 [30] T. Mostafa et al. 2007 [30]	31	—	r = 0,483 ^b	—	r = 0,419 ^c	r = -0,413 ^d
J.M. Andersen и соавт., 2016 [25] J.M. Andersen et al., 2016 [25]	126	B = 0,177 ^b	B = 0,212 ^e	B = 6,246 ^e	—	B = 0,241

^ap = 0,0350; ^bp = 0,007; ^cp = 0,021; ^dp = 0,023; ^ep = 0,001.

Дифференциальная диагностика обструктивной и необструктивной форм азооспермии. Продукция АМГ осуществляется у мужчин исключительно клетками Сертоли, что позволяет рассматривать уровень АМГ в семенной плазме как дифференциальный критерий для обструктивной и необструктивной форм азооспермии. У пациентов с обструктивной азооспермией АМГ не должен определяться в семенной плазме.

Исследование Р. Fénichel и соавт. подтверждает данное предположение. АМГ не определялся в семенной плазме у всех пациентов (n = 9) с обструктивной азооспермией (после вазэктомии). При этом неопределяемые концентрации АМГ обнаружены также у 14 из 23 пациентов с необструктивной азооспермией и у нескольких фертильных пациентов [8]. Т. Mostafa и соавт. также не выявили АМГ в семенной плазме ни у одного из 13 пациентов с обструктивной азооспермией и у 17 из 40 пациентов с необструктивной азооспермией [30].

Исследование Е. Duvilla и соавт. показало отсутствие статистически значимых различий в концентрации

АМГ в семенной плазме у мужчин с обструктивной и необструктивной азооспермией. Средний уровень АМГ в семенной плазме мужчин с обструктивной азооспермией продемонстрировал очень низкое значение — 1,82 ± 2,25 пмоль/л, при этом авторы не сообщают, у какого количества пациентов уровень АМГ был неопределяемым, и не высказывают предположений об источниках АМГ в семенной плазме у пациентов с подтвержденной обструкцией семявыносящих путей [31].

Представленные данные говорят о том, что у пациентов с обструктивной азооспермией наблюдаются неопределяемые концентрации АМГ в семенной плазме, но АМГ в семенной плазме может не определяться и при необструктивной азооспермии, что снижает ценность данного параметра для дифференциальной диагностики обструктивной и необструктивной азооспермии.

Сывороточный уровень АМГ, как было показано ранее, не является точным маркером состояния сперматогенеза. Тем не менее в 2 исследованиях (табл. 5) было показано, что концентрация АМГ у пациентов

Таблица 5. Результаты сравнения уровня антимюллера гормона в сыворотке крови у пациентов с обструктивной и необструктивной азооспермией
Table 5. Results of comparing of serum anti-Mullerian hormone level in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia

Автор, год Author, year	Обструктивная азооспермия Obstructive azoospermia	Необструктивная азооспермия Non-obstructive azoospermia	Достоверность различий p-value
S. Muttukrishna и соавт., 2007 [32] S. Muttukrishna et al., 2007 [32]	6,4 (3,1–16,7) нг/мл / ng/ml (n = 14)	6 (1,1–10,4) нг/мл / ng/ml (n = 17)	p < 0,05
I. Plotton и соавт., 2011 [33] I. Plotton et al., 2011 [33]	48,6 (23,2–91,7) пмоль/л / pmol/L (n = 13)	28,7 (3,0–88,3) пмоль/л / pmol/L (n = 36)	p = 0,0108

с обструктивной азооспермией выше, чем у пациентов с необструктивной азооспермией [32, 33]. Диапазоны значений сывороточного АМГ существенно перекрываются между группами, что не позволяет использовать сывороточную концентрацию АМГ для дифференциальной диагностики обструктивной и необструктивной азооспермии.

Прогнозирование получения сперматозоидов при биопсии яичка у пациентов с необструктивной азооспермией. На сегодняшний день продолжаются поиски клинических или лабораторных показателей, с высокой точностью предсказывающих получение сперматозоидов во время биопсии яичка у пациентов с необструктивной азооспермией. АМГ как показатель, отражающий функциональное состояние клеток Сертоли, также рассматривался в качестве кандидата на эту роль.

В исследовании D.G. Goulis и соавт. было показано, что концентрация АМГ в сыворотке крови не может предсказать получение сперматозоидов во время тонкоигльной аспирации [21]. Сравнение уровня сывороточного АМГ у пациентов с необструктивной азооспермией и положительным и отрицательным результатом биопсии (табл. 6) не выявило достоверных различий между группами в исследовании M. Isikoglu и соавт. [27].

В исследовании H. Benderradji и соавт. приняли участие 155 мужчин с азооспермией различной этиологии, подвергнутые биопсии яичка. Достоверные различия в концентрации сывороточного АМГ между пациентами с положительным и отрицательными результатами биопсии отмечены только в подгруппе пациентов с мозаичной формой синдрома Клайнфельтера (см. табл. 6). Сывороточная концентрация АМГ

Таблица 6. Результаты сравнения уровня сывороточного антимюллера гормона у пациентов с необструктивной азооспермией при положительном и отрицательном результате биопсии яичка
Table 6. Results of comparing of serum anti-Mullerian hormone level in patients with non-obstructive azoospermia with positive and negative testicular biopsy results

Автор, год Author, year	Тип НОА NOA type	Вид биопсии Type of biopsy	Сперматозоиды обнаружены Sperm presence	Сперматозоиды не обнаружены Sperm absence	Достоверность различий p-value
M. Isikoglu и соавт., 2006 [27] M. Isikoglu et al., 2006 [27]	Не уточняется Not specified	TESA → TESE	77,49 (45,21–138,29) пмоль/л / pmol/L (n = 13)	62,0 (5,69–177,2) пмоль/л / pmol/L (n = 11)	p = 0,4
C. Deng и соавт., 2023 [34] C. Deng et al., 2023 [34]	Идиопатическая НОА Idiopathic NOA	microTESE	2,36 (0,65–4,80) нг/мл / ng/ml (n = 51)	3,87 (2,05–7,73) нг/мл / ng/ml (n = 117)	p = 0,007
M. Alfano и соавт., 2017 [35] M. Alfano et al., 2017 [35]	Идиопатическая НОА Idiopathic NOA	microTESE	2,0 (1,09–2,91) нг/мл / ng/ml (n = 23)	6 (4–9,43) нг/мл / ng/ml (n = 24)	p < 0,001
H. Benderradji и соавт., 2021 [36] H. Benderradji et al., 2021 [36]	Синдром Клайнфельтера Klinefelter syndrome	TESE	8 (3–13) пмоль/л / pmol/L (n = 6)	1,7 (0,8–4,7) пмоль/л / pmol/L (n = 13)	p = 0,01

Примечание. НОА – необструктивная азооспермия; TESA – аспирация сперматозоидов из яичка; TESE – экстракция сперматозоидов из яичка; microTESE – экстракция сперматозоидов из яичка с использованием микрохирургической техники.
Note. NOA – non-obstructive azoospermia; TESA – testicular sperm aspiration; TESE – testicular sperm extraction; microTESE – microdissection testicular sperm extraction.

Таблица 7. Результаты исследований уровня антимюллера гормона (пмоль/л) в семенной плазме у пациентов с необструктивной азооспермией при положительном и отрицательном результате биопсии яичка

Table 7. Results of the study of anti-Mullerian hormone level (pmol/L) in seminal plasma in patients with non-obstructive azoospermia with positive and negative testicular biopsy results

Автор, год Author, year	Тип НОА NOA type	Вид биопсии яичка Type of biopsy	Сперматозоиды обнаружены Sperm presence	Сперматозоиды не обнаружены Sperm absence	Достоверность различий меж- ду группами p-value
E. Duvilla и соавт., 2008 [31] E. Duvilla et al., 2008 [31]	НОА различной этиологии NOA of various etiologies	TESE	8,64 ± 20,96 (n = 11)	4,52 ± 4,7 (n = 15)	p = 0,9433
V. Mitchell и соавт., 2010 [37] V. Mitchell et al., 2010 [37]	НОА различной этиологии NOA of various etiologies	TESE	6,71 ± 17,10 (n = 60)	16,12 ± 46,92 (n = 79)	p = 0,14
T. Mostafa и соавт., 2007 [30] T. Mostafa et al., 2007 [30]	НОА различной этиологии NOA of various etiologies	TESE	23,2 ± 20,6 (n = 19)	14,2 ± 13,5 (n = 21)	p > 0,14

Примечание. НОА — необструктивная азооспермия; TESE — экстракция сперматозоидов из яичка.

Note. NOA — non-obstructive azoospermia; TESE — testicular sperm extraction.

была достоверно выше у пациентов с положительным результатом биопсии, а уровень АМГ в сыворотке крови ниже 2,5 пмоль/л предсказывал отрицательные результаты биопсии со 100 % чувствительностью и 76,9 % специфичностью [36].

В исследовании M. Alfano и соавт. при обследовании мужчин с идиопатической необструктивной азооспермией выявлена обратная закономерность. У пациентов с отрицательным результатом биопсии (microTESE) уровень сывороточного АМГ был выше, чем у пациентов с положительным результатом биопсии. Значение АМГ <4,62 нг/мл показало высокую предсказательную способность (93 %) в отношении получения сперматозоидов во время биопсии яичка [35].

В исследовании C. Deng и соавт. данная взаимосвязь подтверждена на значительно большей по объему выборке. Сравнение групп пациентов с уровнем АМГ ниже или равном и выше нижней границы референсного интервала (2,04 нг/мл) продемонстрировало, что показатель извлечения сперматозоидов из яичка составил 44,2 % у пациентов с сывороточным АМГ ≤2,04 нг/мл и 24,1 % — у пациентов с АМГ >2,04 нг/мл (p = 0,001). Прогностическая ценность АМГ в отношении показателя извлечения сперматозоидов во время биопсии была ниже, чем у ингибина В, поэтому авторы предложили использовать соотношение «ингибин В/АМГ», которое показало лучшую чувствительность (86,3 %) и специфичность (53,8 %) в предсказании обнаружения сперматозоидов во время биопсии, чем АМГ и ингибин В по отдельности [34].

Авторы предлагают 2 возможных объяснения наличия высоких концентраций АМГ у мужчин с отрица-

тельным результатом биопсии. Первое из них — концентрация АМГ в сыворотке крови повышается по мере увеличения количества семенных канальцев с гистологическим поражением по типу Сертоли-клеточного синдрома, на что, по мнению авторов, указывают высокая гетерогенность гистологических изменений в разных областях яичка у пациентов с положительным результатом биопсии и однотипный характер гистологической картины (Сертоли-клеточный синдром) у большинства пациентов с отрицательным результатом биопсии. Второй возможный механизм — снижение чувствительности клеток Сертоли к воздействию интра-тестикулярного тестостерона у пациентов с идиопатической необструктивной азооспермией и отрицательным результатом биопсии, что увеличивает продукцию АМГ. Авторы называют это «регрессией клеток Сертоли к препубертатному состоянию» [35].

Хотя ранее исследование P. Fénelich и соавт. показало, что при неопределяемом уровне АМГ в семенной плазме у пациентов с необструктивной азооспермией в 11 из 14 случаев сперматозоиды не были обнаружены во время биопсии яичка (TESE) и, напротив, при определяемых концентрациях АМГ (10–68,5 пмоль/л) сперматозоиды были обнаружены в 7 из 9 случаев [8]. Последующие 3 исследования не обнаружили достоверных различий концентрации АМГ в семенной плазме у пациентов с необструктивной азооспермией с положительным и отрицательным результатами биопсии (табл. 7).

Согласно представленным данным (см. табл. 7), ни концентрация сывороточного АМГ, ни уровень АМГ в семенной плазме не позволяют предсказывать результаты биопсии в общей когорте пациентов

с необструктивной азооспермией. Вероятно, сывороточный уровень АМГ может быть ценным в предсказании результатов биопсии в отдельных группах пациентов, таких как пациенты с синдромом Клайнфельтера и идиопатической необструктивной азооспермией.

Прогнозирование результатов применения вспомогательных репродуктивных технологий. L. El-Halawaty и соавт. оценили влияние сывороточного АМГ на результаты протокола экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (процент оплодотворения и количество эмбрионов, наступление клинической беременности) у 33 мужчин и не обнаружили какой-либо достоверной взаимосвязи [22].

Прогнозирование восстановления подвижности сперматозоидов после криоконсервации. S.F. Nery и соавт. показали, что концентрация АМГ в семенной плазме может быть использована для прогнозирования восстановления подвижности сперматозоидов после криоконсервации, но только у пациентов с астенозооспермией. При концентрации АМГ в семенной плазме $\geq 0,84$ нг/мл 83 % сперматозоидов восстанавливали подвижность, а при концентрации АМН $< 0,84$ нг/мл — только 27 % [29].

Заключение

Результаты проведенного анализа указывают на отсутствие значимой взаимосвязи между параметрами эякулята и сывороточной концентрацией АМГ,

что не позволяет использовать данный показатель для оценки мужской фертильности. Уровень сывороточного АМГ не имеет какой-либо ценности для дифференциальной диагностики обструктивной и необструктивной азооспермии, прогнозирования результатов вспомогательных репродуктивных технологий и предсказания результатов биопсии яичка в общей популяции пациентов с необструктивной азооспермией. Вероятно, уровень сывороточного АМГ может быть полезен для прогнозирования результатов биопсии яичка у пациентов с синдромом Клайнфельтера и идиопатической необструктивной азооспермией.

Клиническое применение измерения уровня АМГ в семенной плазме ограничено высокой вариативностью данного показателя, вероятно обусловленной зависимостью от объема эякулята и воздействия протеолитических ферментов спермы. Данный показатель может быть полезен для дифференциальной диагностики обструктивной и необструктивной азооспермии. При обструктивной азооспермии АМГ не определяется в семенной плазме, но неопределяемые концентрации АМГ могут наблюдаться также у пациентов с необструктивной азооспермией, что снижает дифференциальную ценность данного показателя. Перспективным направлением является использование данных о концентрации АМГ в семенной плазме для прогнозирования восстановления подвижности сперматозоидов после криоконсервации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tran D., Muesy-Dessole N., Josso N. Anti-Müllerian hormone is a functional marker of foetal Sertoli cells. *Nature* 1977;269(5627):411–2. DOI: 10.1038/269411a0
2. Josso N., Lamarre I., Picard J.Y. et al. Anti-müllerian hormone in early human development. *Early Hum Dev* 1993;33(2):91–9. DOI: 10.1016/0378-3782(93)90204-8
3. Скриганюк А.А., Харламова А.Н. Антимюллеров гормон. *Universum: медицина и фармакология* 2019;1(56). Доступно по: https://7universum.com/ru/med/archive/item/7020/Skriganyuk_A.A.,_Kharlamova_A.N._Anti-Mullerian_hormone._Universum:_meditsina_i_farmakologiya = *Universum: Medicine and Pharmacology* 2019;1(56). (In Russ.). Available at: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/7020/>
4. Aksglaede L., Sørensen K., Boas M. et al. Changes in anti-Müllerian hormone (AMH) throughout the life span: a population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(12):5357–64. DOI: 10.1210/jc.2010-1207
5. Chong Y.H., Dennis N.A., Connolly M.J. et al. Elderly men have low levels of anti-Müllerian hormone and inhibin B, but with high interpersonal variation: a cross-sectional study of the sertoli cell hormones in 615 community-dwelling men. *PLoS One* 2013;8(8):e70967. DOI: 10.1371/journal.pone.0070967
6. Ramezani Tehrani F., Mansournia M.A., Solaymani-Dodaran M. et al. Serum variations of anti-müllerian hormone and total testosterone with aging in healthy adult Iranian men: a population-based study. 2017;12(7):e0179634. DOI: 10.1371/journal.pone.0179634
7. Kolon T.F., Herndon C.D., Baker L.A. et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol* 2014;192(2):337–45. DOI: 10.1016/j.juro.2014.05.005
8. Fénelich P., Rey R., Poggioli S. et al. Anti-Müllerian hormone as a seminal marker for spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1999;14(8):2020–4. DOI: 10.1093/humrep/14.8.2020
9. Sinisi A.A., Esposito D., Maione L. et al. Seminal anti-Müllerian hormone level is a marker of spermatogenic response during long-term gonadotropin therapy in male hypogonadotropic hypogonadism. *Hum Reprod* 2008;23(5):1029–34. DOI: 10.1093/humrep/den046
10. Xu H.Y., Zhang H.X., Xiao Z. et al. Regulation of anti-Müllerian hormone (AMH) in males and the associations of serum AMH with the disorders of male fertility. *Asian J Androl* 2019;21(2):109–14. DOI: 10.4103/aja.aja_83_18
11. Young J., Rey R., Couzinet B. et al. Antimüllerian hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(8):2696–9. DOI: 10.1210/jcem.84.8.5972
12. Benderradji H., Barbotin A.L., Leroy-Billiard M. et al. Defining reference ranges for serum anti-Müllerian hormone on a large cohort of normozoospermic adult men highlights new potential physiological functions of AMH on FSH secretion and sperm motility. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(7):1878–87. DOI: 10.1210/clinem/dgac218
13. Aksglaede L., Olesen I.A., Carlsen E. et al. Serum concentration of anti-Müllerian hormone is not associated with semen quality. *Andrology* 2018;6(2):286–92. DOI: 10.1111/andr.12456

14. Siow Y., Fallat M.E., Amin F.A., Belker A.M. Müllerian inhibiting substance improves longevity of motility and viability of fresh and cryopreserved sperm. *J Androl* 1998;19(5):568–72. PMID: 9796616.
15. Rey R.A., Grinspon R.P. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(2):221–38. DOI: 10.1016/j.beem.2010.08.013
16. Völkl T.M., Dörr H.G. McCune-Albright syndrome: clinical picture and natural history in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19(Suppl 2):551–9. DOI: 10.1515/jpem.2006.19.s2.551
17. Edelsztein N.Y., Grinspon R.P., Scheingart H.F., Rey R.A. Anti-Müllerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with disorders of the gonadal axis. *Int J Pediatr Endocrinol* 2016;2016:20. DOI: 10.1186/s13633-016-0038-2
18. Stévant I., Kühne F., Greenfield A. et al. Dissecting cell lineage specification and sex fate determination in gonadal somatic cells using single-cell transcriptomics. *Cell Rep* 2019;26(12):3272–83. e3. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.02.069
19. Xu H., Zhang M., Zhang H. et al. Clinical applications of serum anti-Müllerian hormone measurements in both males and females: an update. *Innovation (Camb)* 2021;2(1):100091. DOI: 10.1016/j.xinn.2021.100091
20. Al-Qahtani A., Muttukrishna S., Appasamy M. et al. Development of a sensitive enzyme immunoassay for anti-Müllerian hormone and the evaluation of potential clinical applications in males and females. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(3):267–73. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02336.x
21. Goulis D.G., Iliadou P. K., Tsametsis C. et al. Serum anti-Müllerian hormone levels differentiate control from subfertile men but not men with different causes of subfertility. *Gynecol Endocrinol* 2008;24(3):158–60. DOI: 10.1080/09513590701672314
22. El-Halawaty S., Azab H., Said T. et al. Assessment of male serum anti-Müllerian hormone as a marker of spermatogenesis and ICSI outcome. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(6):401–5. DOI: 10.3109/09513590.2010.495433
23. Tüttelmann F., Dykstra N., Themmen A.P. et al. Anti-Müllerian hormone in men with normal and reduced sperm concentration and men with maldescended testes. *Fertil Steril* 2009;91(5):1812–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.118
24. Al-Chalabi S.S., Al-Wattar Y.T., Algalili I.M. Anti-Müllerian hormone is a significant marker for male infertility. *Tikret J Pharm Sci* 2012;8(1):1–5. Available at: <https://www.iasj.net/iasj/download/6c40eab0268cfb9d>
25. Andersen J.M., Herning H., Witczak O., Haugen T.B. Anti-Müllerian hormone in seminal plasma and serum: association with sperm count and sperm motility. *Hum Reprod* 2016;31(8):1662–7. DOI: 10.1093/humrep/dew121
26. Appasamy M., Muttukrishna S., Pizzey A. et al. Relationship between male reproductive hormones, sperm DNA damage and markers of oxidative stress in infertility. *Reprod Biomed Online* 2007;14(2):159–65. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60783-3
27. Isikoglu M., Ozgur K., Oehninger S. et al. Serum anti-Müllerian hormone levels do not predict the efficiency of testicular sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *Gynecol Endocrinol* 2006;22(5):256–60. DOI: 10.1080/09513590600624366
28. Fujisawa M., Yamasaki T., Okada H., Kamidono S. et al. The significance of anti-Müllerian hormone concentration in seminal plasma for spermatogenesis. *Hum Reprod* 2002;17(4):968–70. DOI: 10.1093/humrep/17.4.968
29. Nery S.F., Vieira M.A.F., Dela Cruz C. et al. Seminal plasma concentrations of Anti-Müllerian hormone and inhibin B predict motile sperm recovery from cryopreserved semen in asthenozoospermic men: a prospective cohort study. *Andrology* 2014;2(6):918–23. DOI: 10.1111/andr.278
30. Mostafa T., Amer M.K., Abdel-Malak G. et al. Seminal plasma anti-Müllerian hormone level correlates with semen parameters but does not predict success of testicular sperm extraction (TESE). *Asian J Androl* 2007;9(2):265–70. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2007.00252.x
31. Duvilla E., Lejeune H., Trombert-Paviot B. et al. Significance of inhibin B and anti-Müllerian hormone in seminal plasma: a preliminary study. *Fertil Steril* 2008;89(2):444–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.032
32. Muttukrishna S., Yussuff H., Naidu M. et al. Serum anti-Müllerian hormone and inhibin B in disorders of spermatogenesis. *Fertil Steril* 2007;88(2):516–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.110
33. Plotton I., Garby L., Morel Y., Lejeune H. Decrease of anti-Müllerian hormone in genetic spermatogenic failure. *Andrologia* 2012;44(5):349–54. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2010.01092.x
34. Deng C., Liu D., Zhao L. et al. Inhibin B-to-anti-Müllerian hormone ratio as noninvasive predictors of positive sperm retrieval in idiopathic non-obstructive azoospermia. *J Clin Med* 2023;12(2):500. DOI: 10.3390/jcm12020500
35. Alfano M., Ventimiglia E., Locatelli I. et al. Anti-Müllerian hormone-to-testosterone ratio is predictive of positive sperm retrieval in men with idiopathic non-obstructive azoospermia. *Sci Rep* 2017;7(1):17638. DOI: 10.1038/s41598-017-17420-z
36. Benderradj H., Prasivoravong J., Marcelli F. et al. Contribution of serum anti-Müllerian hormone in the management of azoospermia and the prediction of testicular sperm retrieval outcomes: a study of 155 adult men. *Basic Clin Androl* 2021;31(1):15. DOI: 10.1186/s12610-021-00133-9
37. Mitchell V., Boitrelle F., Pigny P. et al. Seminal plasma levels of anti-Müllerian hormone and inhibin B are not predictive of testicular sperm retrieval in nonobstructive azoospermia: a study of 139 men. *Fertil Steril* 2010;94(6):2147–50. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.046

Вклад авторов

А.И. Рыжков: разработка концепции и дизайна исследования, анализ релевантных научных публикаций по теме статьи;
С.Ю. Соколова: поиск данных по теме исследования, написание текста статьи;
И.С. Шорманов: разработка концепции и дизайна исследования.

Authors' contribution

A.I. Ryzhkov: development of the concept and design of the study, analysis of relevant scientific publications on the topic of the article;
S.Yu. Sokolova: search for data on the research topic, article writing;
I.S. Shormanov: development of the concept and design of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Рыжков / A.I. Ryzhkov: <https://orcid.org/0000-0001-7919-9830>
С.Ю. Соколова / S.Yu. Sokolova: <https://orcid.org/0000-0002-3673-0713>
И.С. Шорманов / I.S. Shormanov: <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>



Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.