


УДК 18.11-006.2:616-056.52:616-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1164>Сорокман Т.В. , Макарова О.В. , Остапчук В.Г.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Діагностичне значення антимюллерового гормону в дівчат-підлітків із синдромом полікістозних яєчників

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022;18(3):163-168. doi: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1164

Резюме. Актуальність. Тривалий час ведеться наукова дискусія щодо діагностичних критеріїв синдрому полікістозних яєчників у підлітків (СПКЯ). Проблема полягає в тому, що у підлітків зазначені критерії зумовлюють особливі діагностичні проблеми у зв'язку з тим, що характеристики нормального статевого дозрівання часто збігаються з ознаками та симптомами СПКЯ. Виникла необхідність у розробці діагностичних критеріїв СПКЯ у підлітків, які би могли бути використані на додаток до запропонованих. Ймовірним додатковим діагностичним критерієм може бути рівень антимюллерового гормону (АМГ). **Мета** — оцінити показники АМГ у крові дівчат-підлітків із синдромом полікістозних яєчників. **Матеріали та методи.** Проведено клініко-анамнестичне та лабораторне обстеження 27 дівчат-підлітків (12–18 років) із СПКЯ. Групу порівняння становили 25 дівчат аналогічного віку без порушень гінекологічного статусу. АМГ визначали в сироватці венозної крові (Gen II ELISA, Beckman Coulter). **Результати.** Проаналізовано анамнез дівчат-підлітків із СПКЯ: внутрішньоутробна гіпоксія траплялася майже у половини підлітків, патологічний перебіг постнатального періоду спостерігався у 25,9 %, інфекційний індекс становив 4,6, гіпертензійно-гідроцефальний синдром встановлено у 23,8 %, мінімальна церебральна дисфункція — у 28,5 %, вегетативні розлади — у 47,6 %. Більшість обстежених дівчат мали середні показники маси тіла та зросту, інвертований пубертат та дисгармонійний статевий розвиток. Найчастішими симптомами СПКЯ у дівчат були: гіпоменструальний синдром (86,9 %), дермопатія (82,6 %) та гірсутизм (60,8 %). Середній показник АМГ у дівчат із СПКЯ та у групі порівняння становив $3,67 \pm 1,00$ нг/мл (у дівчат із СПКЯ $4,8 \pm 0,9$ та у дівчат групи порівняння $3,1 \pm 0,7$ нг/мл, $p < 0,05$). У дівчат-підлітків із формою А СПКЯ рівень гормону був найвищий — 6,4 [4,8; 6,9] пг/мл, $p < 0,01$, що може вказувати на ймовірне діагностичне значення концентрації АМГ. **Висновки.** У дівчат-підлітків із підозрою на наявність синдрому полікістозних яєчників необхідно проводити повний комплекс обстежень із визначенням рівня антимюллерового гормону як додаткового маркера, особливо за відсутності клінічних проявів гіперандрогенемії.

Ключові слова: дівчата-підлітки; антимюллерів гормон; синдром полікістозних яєчників

Вступ

Одним із найбільш важливих та соціально значущих завдань медичної науки й сучасного суспільства в цілому є збереження репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків, оскільки саме від них буде залежати покращення складної демографічної ситуації в нашій країні. Підлітковий вік є критичним періодом онтогенезу, коли може бути маніфестація будь-якої генетично зумовленої патології [1].

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — складне генетичне захворювання з сімейним анамнезом, яке на сьогодні визнають найпоширенішою ендокринопатією у жінок репродуктивного віку (5–7 % жінок фертильного віку) [2]. Тривалий час ведеться наукова дискусія щодо діагностичних критеріїв СПКЯ [3]. Жодна рекомендація (консенсус Національного інституту здоров'я США; Роттердамський консенсус Європейського товариства репродукції й ембріології людини

 © 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Сорокман Таміла Василівна, доктор медичних наук, професор, кафедра педіатрії та медичної генетики, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: t.sorokman@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 664-26-67.

For correspondence: Tamila V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; phone +38 (050) 664-26-67.

Full list of authors information is available at the end of the article.

(ESHRE), а також консенсус Американського товариства репродуктивної медицини (ASRM) 2003, 2009 років, Товариства гіперандрогенних станів та СПКЯ (AE PCOS)) не запропонувала таких критеріїв для діагностики СПКЯ у підлітковому віці, які би могли слугувати підставою для точного діагнозу [4–8].

Окремо запропонували свої критерії С. Sultan і F. Paris [9]: оліго- або аменорея протягом двох років після менархе, клінічна гіперандрогенія, біохімічна гіперандрогенія, резистентність до інсуліну або гіперінсулінемія та полікістоз яєчників за результатами ультразвукової діагностики (УЗД).

Проблема полягає в тому, що у підлітків зазначені критерії зумовлюють особливі діагностичні проблеми, адже характеристики нормального статевого дозрівання часто збігаються з ознаками та симптомами СПКЯ. Виникла необхідність у розробці діагностичних критеріїв СПКЯ у підлітків, які би могли бути використані на додаток до запропонованих [10].

Таким додатковим діагностичним критерієм може бути рівень антимюллерового гормону (АМГ) [11]. Синтез АМГ відбувається постійно в клітинах гранульози примордіальних фолікулів незалежно від дня менструального циклу (рис. 1). Інтенсивність синтезу АМГ найбільш точно відображає оваріальний резерв та репродуктивні можливості жінки. З віком пул фолікулів зменшується, і вміст АМГ знижується аж до невідзначеного рівня в період менопаузи [12]. На сьогодні визначення рівня АМГ визнано найбільш оптимальним тестом оцінки оваріального резерву і предиктором менопаузи [13–15].

Мета дослідження — оцінити показники антимюллерового гормону в крові дівчат-підлітків із синдромом полікістозних яєчників.

Матеріали та методи

Проведено клініко-анамнестичне та лабораторне обстеження 27 дівчат-підлітків віком 12–18 років із СПКЯ. Групу порівняння становили 25 дівчат аналогічного віку без порушень гінекологічного статусу. Діагноз СПКЯ встановлювався відповідно до узгоджених критеріїв ASRM/ESHRE [5–8], в адаптації спеціально для підлітків [9]: оліго- або аменорея, клінічна гіперандрогенія (дермопатія, гірсутизм), біохімічна гіперандрогенія, полікістоз яєчників за даними УЗД, інсулінорезистентність та/або гіперінсулінемія (необхідна наявність чотирьох критеріїв із п'яти). Визначення АМГ проводили в сироватці венозної крові за принципом ферментно-посиленого двоступеневого сендвіч-імуноаналізу (Gen II ELISA, Beckman Coulter).

Статистична обробка даних здійснювалася за допомогою програми Microsoft Excel 2020 на персональному комп'ютері та пакета прикладних програм Statistica for Windows v. 7.0, StatSoft Inc. Для кожного кількісного параметра використовувалися середні значення, стандартні відхилення середнього, максимальні та мінімальні значення. Для якісних даних визначалися показники частоти (%). Перед проведенням порівняльного аналізу усі кількісні дані у досліджуваних групах були перевірені на відповідність до нормально розподілу за допомогою критерію Колмогорова —

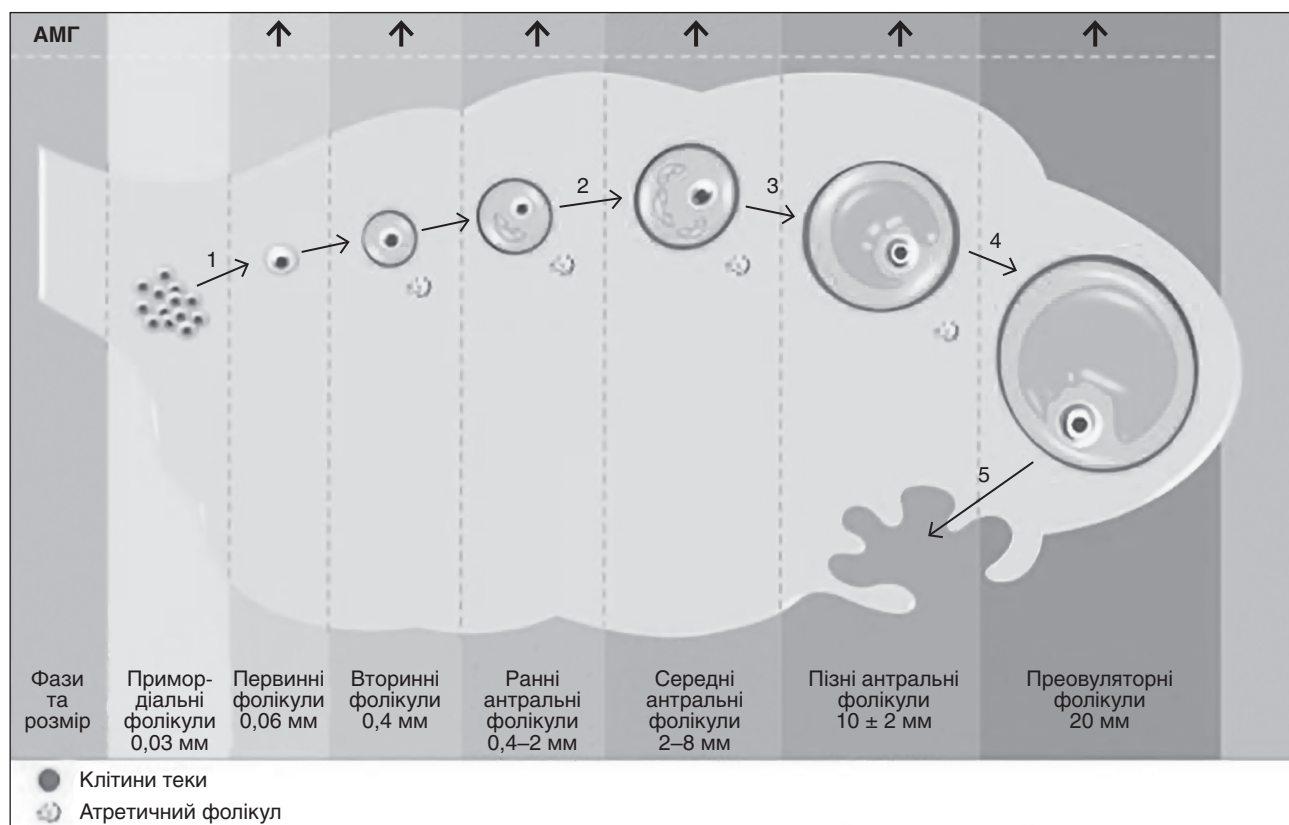


Рисунок 1. Концентрація АМГ у фолікулярній фазі циклу

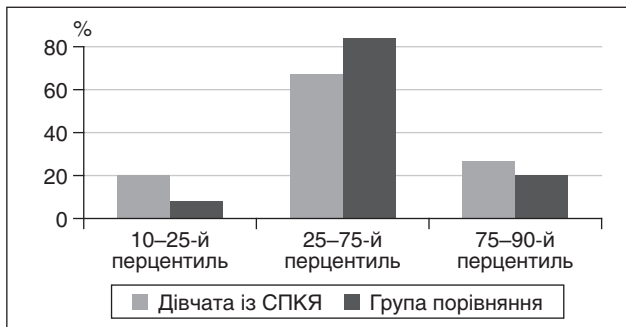


Рисунок 2. Розподіл дівчат за показниками маси тіла

Смирнова. При рівні значимості $p < 0,05$ (95% рівень значимості) та при $p < 0,01$ (99% рівень значимості) різницю між групами за аналізованими ознаками розцінювали як вірогідну.

Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 1 від 19.02.2021).

Результати

У всіх підлітків, які перебували під спостереженням, проаналізований анамнез. Внутрішньоутробна гіпоксія траплялася майже у половини підлітків. Нормальні показники маси тіла при народженні (2,5–3,9 кг) мали 81,74 % обстежених, масу тіла менше ніж 2,5 кг — 11,1 % дівчат. Лише у 7,4 % дівчат маса тіла при народженні перевищувала 4,0 кг. Патологічний перебіг постнатального періоду спостерігався у 25,9 %. Інфекційний індекс становив 4,6 % і був вищим, ніж у дівчат із групи порівняння. 48,1 % дівчат із СПКЯ перенесли одну дитячу інфекцію, на дві дитячі інфекції перехворіли 18,5 % дівчат, на три — 7,4 %. Найчастіше дівчата-підлітки хворіли на краснуху (55,5 %), вітряну віспу (29,6 %), епідемічний паротит (7,4 %). Більшість обстежених дівчат мали середні показники маси тіла (рис. 2) та зросту (рис. 3).

У 77,7 % дівчат із СПКЯ спостерігалися захворювання нервової системи (гіпертензійно-гідроцефальний синдром — 23,8 %, мінімальна церебральна дисфункція — 28,5 %, вегетативні розлади — 47,6 %).

Встановлено, що інвертований пубертат (порушення послідовності появи внутрішніх статевих ознак) у дівчат із СПКЯ реєструвався у 3,2 раза частіше, ніж у групі порівняння (25,9 і 8 % відповідно; $R_f < 0,001$). У третини обстежених дівчат виявлявся дисгармонійний статевий розвиток (на тлі раннього пубархе виявляли пізні телархе і менархе). У підлітків із СПКЯ спостерігалось помірне відставання статевого розвитку (пізні телархе — 14,8 % випадків, пізні менархе — 33,3 %). Ознаки незначного випередження статевого розвитку траплялися у вигляді передчасного (3,7 %), раннього телархе (22,2 %) і раннього менархе (7,4 %).

Найчастішими симптомами СПКЯ у дівчат були: гіпоменструальний синдром (86,9 %), дермопатія (82,6 %) та гірсутизм (60,8 %). Ультразвуковий об'єм яєчників у дівчат із СПКЯ становив $13,8 \pm 3,3 \text{ см}^3$ (у дівчат групи порівняння — $8,1 \pm 1,2 \text{ см}^3$). При УЗД

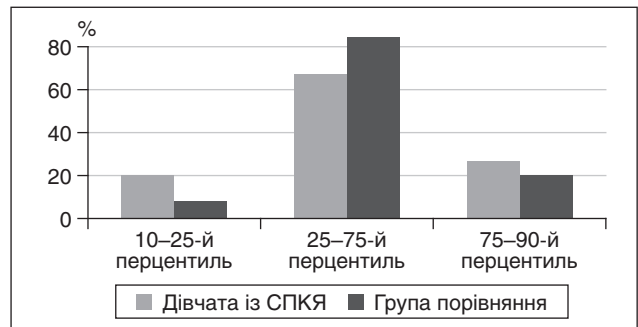


Рисунок 3. Розподіл дівчат за показниками зросту

яєчників у дівчат із СПКЯ виявлялась дрібнокістозна трансформація, персистуючі ретенційні утворення, кількість фолікулів становила $13,5 \pm 3,6$. Розподіл дівчат за основними показниками СПКЯ наведений на рис. 4.

Середній показник АМГ у дівчат із СПКЯ та у групі порівняння становив $3,67 \pm 1,00 \text{ нг/мл}$ (у дівчат із СПКЯ $4,8 \pm 0,9$ та у дівчат групи порівняння $3,1 \pm 0,7 \text{ нг/мл}$, $p < 0,05$). При більш детальному аналізі виявлено, що у 12 % підлітків із групи порівняння рівень АМГ був менше ніж 1 нг/мл, тоді як у групі дівчат із СПКЯ тільки одна особа мала такий низький рівень АМГ. Високий рівень АМГ (більше ніж 5 нг/мл) визначено у 70,3 % дівчат із СПКЯ та 4 % дівчат групи порівняння (рис. 5).

Вірогідної залежності концентрації АМГ від маси тіла як у дівчат-підлітків із СПКЯ, так і у дівчат-підлітків групи порівняння нами не встановлено. Однак тенденція до більш високих показників АМГ реєстру-

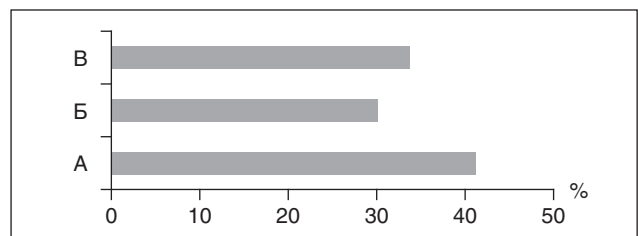


Рисунок 4. Розподіл дівчат за формами СПКЯ

Примітки: А — з менструальною дисфункцією, ультразвуковими ознаками СПКЯ, відсутністю клінічних ознак гіперандрогенемії; Б — з відсутністю менструальної дисфункції, наявністю клінічних ознак гіперандрогенемії та ультразвуковими ознаками СПКЯ; В — з менструальною дисфункцією, клінічними ознаками гіперандрогенемії та ультразвуковими ознаками СПКЯ

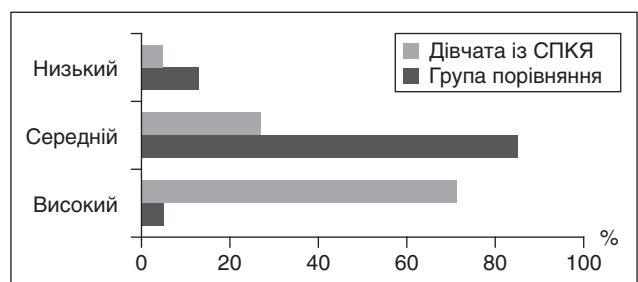


Рисунок 5. Розподіл дівчат залежно від рівня АМГ

валася у дівчат із показниками маси тіла, що відповідають 75–90-му перцентилю. Так, концентрація АМГ у дівчат-підлітків із СПКЯ, маса тіла яких перебувала у 10–25-му перцентилі, становила 3,54 [3,22; 3,88] пг/мл, у 25–75-му перцентилі — 4,14 [3,98; 4,23] пг/мл та у 75–90-му перцентилі — 4,97 [4,22; 5,76] пг/мл. Аналогічна спрямованість концентрації АМГ спостерігалася у дівчат-підлітків групи порівняння.

При аналізі концентрації АМГ у сироватці крові встановлено, що у дівчат-підлітків із формою А СПКЯ (менструальна дисфункція, ультразвукові ознаки СПКЯ, відсутність клінічних ознак гіперандрогенемії) рівень гормону був найвищий — 6,4 [4,8; 6,9] пг/мл, $p < 0,01$, що може вказувати на ймовірне діагностичне значення концентрації АМГ при СПКЯ у дівчат-підлітків. Вірогідно нижчі показники зареєстровані у дівчат із формою Б СПКЯ (з відсутністю менструальної дисфункції, наявністю клінічних ознак гіперандрогенемії та ультразвукових ознак СПКЯ) — 4,2 [3,8; 5,2] пг/мл, $p < 0,01$.

Обговорення

Формування СПКЯ та маніфестація його клінічних проявів часто починаються саме у підлітковому віці [16]. Відомо, що пубертатний вік є періодом важливих змін в організмі, зокрема остаточного становлення репродуктивної функції, дітородного прогнозу та фертильності. Упродовж багатьох років висувалися численні гіпотези щодо причин СПКЯ [17]. Багатьма дослідниками аналізуються фактори, які, ймовірно, впливають на розвиток СПКЯ [18]. У літературі трапляються повідомлення про негативний вплив внутрішньоутробної гіпоксії на стан оваріального резерву у дівчат, на подальше їх репродуктивне здоров'я [19–22].

Надлишкова маса тіла і ожиріння діагностувалися у кожної десятої хворої на СПКЯ. Анамнестичний аналіз проведеного нами дослідження також виявив вищу частоту гіпоксичного ураження в перинатальному періоді, більш високий інфекційний індекс у ранньому дитинстві, значну поширеність хвороб центральної нервової системи у групі дівчат-підлітків із СПКЯ. Часті різноманітні дитячі інфекції і простудні захворювання свідчать не тільки про зниження неспецифічного імунітету, але й про розлади адаптаційно-компенсаторних реакцій.

Відомо, що аномально повільний ріст первинних фолікулів призводить до збільшення кількості клітин, які продукують АМГ. Цей гормон був виділений та очищений лише у 1984 році. Гени АМГ та його рецептора були секвеновані та клоновані у 1986 та 1994 роках відповідно [23]. АМГ-RII є трансмембранним білком, що експресується у мезенхімальних клітинах мюллерової протоки, клітинах гранульози яєчника, клітинах Сертолі та Лейдинга яєчка [24]. Димерний глікопротеїн АМГ (родина трансформуючого фактора росту β) кодується геном, що складається з п'яти екзонів [25], який локалізується на хромосомі 19p13.3. АМГ зв'язується зі специфічним рецептором II типу (АМГ-RII), ген якого розташований на хромосомі 12 p13 [26, 27]. Продукований клітинами гранульози яєчників, АМГ

відображає кількість преантральних та антральних фолікулів. Визначено, що продукція АМГ продовжується до досягнення фолікулом діаметра 8 мм. При збільшенні числа антральних фолікулів продукція АМГ зростає, і тому його рівень у сироватці при СПКЯ виявляється підвищеним [28]. Отже, висока секреція яєчниками АМГ унаслідок надмірного зростання фолікулів може вважатися важливою ознакою СПКЯ [29].

АМГ справляє інгібуючу дію на раннє рекрутування фолікулів, запобігаючи потраплянню примордіальних фолікулів у пул, що росте, і, таким чином, передчасному виснаженню фолікулів/ооцитів. Можливостей у клінічному застосуванні АМГ багато, однак є труднощі через деякі біологічні особливості цієї молекули [30–32]. По-перше, існує молекулярна неоднорідність рівня циркулюючого АМГ з нерозщепленою біологічно неактивною формою та розщепленою біологічно активною формою [33, 34]. Складність полягає в тому, що на сьогодні в усьому світі існують різні імуноферментні аналізи, які використовують різні моноклональні антитіла та різні стандарти [35]. Невідповідність між тестами пояснює відсутність у літературі узгоджених еталонних значень та порогів прийняття рішень.

Р. Pigny та співавт. [36] підтвердили високу специфічність (92 %) та чутливість (67 %) підвищеного рівня АМГ як діагностичного критерію СПКЯ. Пороговий рівень гормону в сироватці приймався рівним 84 нг/мл. За даними D. Dewailly та співавт. [37], пороговим рівнем є 5 нг/мл (чутливість — 92 %, специфічність — 97 %). Подібні дані були отримані іншими авторами [38]. За даними R. Hart та співавт. [39], специфічність підвищеного рівня АМГ для прогнозування СПКЯ у підлітків становить < 70 %, а чутливість — 50 %. Отже, пороговий рівень АМГ у підлітків не визначений остаточно; його концентрація у сироватці перебуває в широких межах і залежить від чутливості та специфічності методу визначення. Окрім того, інтерпретація повинна проводитися в контексті не тільки віку та статі, але й стадії розвитку та статевого дозрівання дитини.

Оскільки підвищений АМГ у сироватці не відноситься до морфології яєчників, стан із високим рівнем АМГ можна означити терміном «полікістозно подібна аномалія», яка могла би бути віднесеною до третьої ознаки Роттердамської класифікації [40].

У зв'язку з вищевикладеним необхідне більш глибоке вивчення діагностичної цінності та інформативності концентрації АМГ у дівчат-підлітків із СПКЯ.

Висновки

У дівчат-підлітків із підозрою на наявність синдрому полікістозних яєчників необхідно проводити повний комплекс обстежень із визначенням рівня антимюллерового гормону як додаткового маркера, особливо за відсутності клінічних проявів гіперандрогенемії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів у підготовку статті. Сорочман Т.В. — концепція, дизайн дослідження, редагування тексту; Макарова О.В. — обстеження хворих, написання статті; Остапчук В.Г. — набір хворих, обстеження, написання статті.

References

1. Mills MC, Tropf FC, Brazel DM, et al. Identification of 371 genetic variants for age at first sex and birth linked to externalising behaviour. *Nat Hum Behav.* 2021 Dec;5(12):1717-1730. doi: 10.1038/s41562-021-01135-3.
2. Sadeeqa S, Mustafa T, Latif S. Polycystic Ovarian Syndrome-Related Depression in Adolescent Girls: A Review. *J Pharm Bioallied Sci.* 2018;10(2):55-59. doi: 10.4103/JPBS.JPBS_1_18.
3. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* 2016;37(5):467-520. doi: 10.1210/er.2015-1104.
4. National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome. Bethesda, Maryland: NIH; 2012.
5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098.
6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004 Jan;81(1):19-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
7. Zhang HY, Zhu FF, Xiong J, Shi XB, Fu SX. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria in a large-scale Chinese population. *BJOG.* 2009;116(12):1633-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02347.x.
8. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al.; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456-88. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035.
9. Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril.* 2006;86 Suppl 1:S6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.04.015.
10. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* 2015;36(5):487-525. doi:10.1210/er.2015-1018.
11. Rudnicka E, Kunicki M, Calik-Ksepka A, et al. Anti-Müllerian Hormone in Pathogenesis, Diagnostic and Treatment of PCOS. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12507. doi: 10.3390/ijms222212507.
12. Silva MSB, Giacobini P. New insights into anti-Müllerian hormone role in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and neuroendocrine development. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(1):1-16. doi:10.1007/s00018-020-03576-x.
13. Caanen MR, Peters HE, van de Ven PM, et al. Anti-Müllerian Hormone Levels in Adolescence in Relation to Long-term Follow-up for Presence of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):e1084-e1095. doi: 10.1210/clinem/dgaa949.
14. Abbott DH, Dumesic DA, Levine JE. Hyperandrogenic origins of polycystic ovary syndrome — implications for pathophysiology and therapy. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14(2):131-143. doi: 10.1080/17446651.2019.1576522.
15. Yates AP, Jopling HM, Burgoyne NJ, Hayden K, Chaloner CM, Tetlow L. Paediatric reference intervals for plasma anti-Müllerian hormone: comparison of data from the Roche Elecsys assay and the Beckman Coulter Access assay using the same cohort of samples. *Ann Clin Biochem.* 2019;56(5):536-547. doi:10.1177/0004563219830733.
16. Abdolahian S, Tehrani FR, Amiri M, et al. Effect of lifestyle modifications on anthropometric, clinical, and biochemical parameters in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):71. doi:10.1186/s12902-020-00552-1.
17. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):583. doi: 10.3390/ijms23020583.
18. Bani Mohammad M, Majdi Seghinsara A. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(1):17-21. doi:10.22034/APJCP.2017.18.1.17.
19. Rao P, Bhide P. Controversies in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Reprod Health.* 2020;14:2633494120913032. doi:10.1177/2633494120913032.
20. Kim KW. Unravelling Polycystic Ovary Syndrome and Its Comorbidities. *J Obes Metab Syndr.* 2021;30(3):209-221. doi:10.7570/jomes21043.
21. Mimouni NEH, Paiva I, Barbotin AL, et al. Polycystic ovary syndrome is transmitted via a transgenerational epigenetic process. *Cell Metab.* 2021;33(3):513-530.e8. doi:10.1016/j.cmet.2021.01.004.
22. Cutillas-Tolin A, Areñese-Gonzalo JJ, Mendiola J, et al. Are Dietary Indices Associated with Polycystic Ovary Syndrome and Its Phenotypes? A Preliminary Study. *Nutrients.* 2021;13(2):313. doi:10.3390/nu13020313.
23. Rudnicka E, Kunicki M, Calik-Ksepka A. Anti-Müllerian Hormone in Pathogenesis, Diagnostic and Treatment of PCOS. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12507. doi:10.3390/ijms222212507.
24. Owens LA, Kristensen SG, Lerner A, et al. Gene Expression in Granulosa Cells From Small Antral Follicles From Women With or Without Polycystic Ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(12):6182-6192. doi:10.1210/jc.2019-00780.
25. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):240-5. doi: 10.1210/jc.2006-1582.
26. Guedikian AA, Lee AY, Grogan TR, et al. Reproductive and metabolic determinants of granulosa cell dysfunction in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;109(3):508-515. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.11.017.
27. Xing C, Zhang J, Zhao H, He B. Effect of Sex Hormone-Binding Globulin on Polycystic Ovary Syndrome: Mechanisms, Manifestations, Genetics, and Treatment. *Int J Womens Health.* 2022;14:91-105. doi:10.2147/IJWH.S344542.
28. Ran Y, Yi Q, Li C. The Relationship of Anti-Müllerian Hormone in Polycystic Ovary Syndrome Patients with Different Subgroups. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:1419-1424. doi:10.2147/DMSO.S299558.
29. Tata B, Mimouni NEH, Barbotin AL, et al. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. *Nat Med.* 2018;24(6):834-846. doi:10.1038/s41591-018-0035-5.

30. Kanakatti Shankar R, Dowlut-McElroy T, Dauber A, Gomez-Lobo V. Clinical Utility of Anti-Müllerian Hormone in Pediatrics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(2):309-323. doi:10.1210/clinem/dgab687.
31. Zhou S, Lu D, Wen S, Sheng Y, Kang D, Xu L. Elevated Anti-Müllerian Hormone Levels in Newborns of Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis Based on Observational Studies. *Reprod Sci.* 2022;29(1):301-311. doi:10.1007/s43032-021-00652-w.
32. Ahmed N, Batarfi AA, Bajouh OS, Bakhshab S. Serum Anti-Müllerian Hormone in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Association with Clinical Symptoms. *Diagnostics (Basel).* 2019;9(4):136. doi:10.3390/diagnostics9040136.
33. Gorsic LK, Kosova G, Werstein B, et al. Pathogenic Anti-Müllerian Hormone Variants in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(8):2862-2872. doi:10.1210/jc.2017-00612.
34. Sahmay S, Atakul N, Aydogan B, Aydin Y, Imamoglu M, Seyisoglu H. Elevated serum levels of anti-Müllerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013 Dec;92(12):1369-74. doi: 10.1111/aogs.12247.
35. Owens LA, Kristensen SG, Lerner A, et al. Gene Expression in Granulosa Cells From Small Antral Follicles From Women With or Without Polycystic Ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(12):6182-6192. doi:10.1210/jc.2019-00780.
36. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;91(3):941-5. doi: 10.1210/jc.2005-2076.
37. Dewailly D, Barbotin AL, Dumont A, Catteau-Jonard S, Robin G. Role of Anti-Müllerian Hormone in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:641. doi:10.3389/fendo.2020.00641.
38. Hagen CP, Akslaede L, Sørensen K, et al. Individual levels of antimüllerian hormone in the serum of healthy girls are maintained in childhood and adolescence: a longitudinal cohort study. *Hum Reprod.* 2012;27(3):861-866. doi: 10.1093/humrep/der435.
39. Hart R, Doherty DA, Norman RJ, et al. Serum antimüllerian hormone (AMH) levels are elevated in adolescent girls with polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Fertil Steril.* 2010;94(3):1118-21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.002.
40. Song DK, Oh JY, Lee H, Sung YA. Differentiation between polycystic ovary syndrome and polycystic ovarian morphology by means of an anti-Müllerian hormone cutoff value. *Korean J Intern Med.* 2017;32(4):690-698. doi:10.3904/kjim.2016.038.

Отримано/Received 06.04.2022

Рецензовано/Revised 29.04.2022

Прийнято до друку/Accepted 05.05.2022 ■

Information about authors

T.V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

O.V. Makarova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Patient Care and Higher Nursing Education, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: makhelen2010@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3348-2440>

V.G. Ostapchuk, PhD, Assistant at the Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.
Authors contributions. Sorokman T.V. — conception and design of the study, editing of the article; Makarova O.V. — examination of the patients, writing of the article; Ostapchuk V.G. — selection and examination of the patients, writing the article.

T.V. Sorokman, O.V. Makarova, V.G. Ostapchuk
 Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Diagnostic value of anti-Müllerian hormone in adolescent girls with polycystic ovary syndrome

Abstract. Background. Scientific debate continues on the diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome in adolescents (PCOS). In adolescents these criteria cause special diagnostic problems due to the fact that the characteristics of normal puberty often coincide with the signs and symptoms of PCOS. There is a need to develop diagnostic criteria for PCOS in adolescents, which could be used in addition to those proposed. A possible additional diagnostic criterion may be the level of anti-Müllerian hormone (AMH). The purpose of the study is to assess the levels of anti-Müllerian hormone in the blood of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. **Materials and methods.** A clinical-anamnestic and laboratory study of 27 adolescent girls (12–18 years) with PCOS was conducted. The comparison group consisted of 25 girls of the same age without gynecological disorders. Determination of AMG was performed in venous serum (Gen II ELISA, Beckman Coulter). **Results.** The anamnesis of adolescent girls with PCOS was analyzed: intrauterine hypoxia occurred in almost half of adolescents, pathological course of the postnatal period was observed in 25.9 %, infectious index was

4.6, hypertensive-hydrocephalic syndrome was found in 23.8 %, minimal cerebral dysfunction 28.5 %, autonomic disorders — in 47.6 %, most of the surveyed girls had average body weight and height, inverted puberty and disharmonious sexual development. The most common symptoms of PCOS in girls were: hypomenstrual syndrome (86.9 %), dermatopathy (82.6 %) and hirsutism (60.8 %). The mean AMG in girls with PCOS and in the comparison group was 3.67 ± 1.0 ng/ml (in girls with PCOS 4.8 ± 0.9 and in girls in the comparison group 3.1 ± 0.7 ng/ml, $p < 0.05$). Adolescent girls with form A PCOS had the highest hormone levels — $6.4 [4.8; 6.9]$ pg/ml, $p < 0.01$, which may indicate a probable diagnostic value of AMG concentration. **Conclusions.** Adolescent girls with suspected polycystic ovary syndrome should have a complete set of tests to determine the level of anti-Müllerian hormone as an additional marker, especially in the absence of clinical manifestations of hyperandrogenemia.

Keywords: adolescent girls; anti-Müllerian hormone; polycystic ovary syndrome