

УДК 616.379-008.64+618.145-007.415]-06:618.11-008.64-07:575

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD346690>

# Значение полиморфных вариантов гена киспептина в патогенезе недостаточности яичников у пациенток с сахарным диабетом 1-го типа, наружным генитальным эндометриозом и при их сочетании

Е.В. Мишарина, Н.С. Осинская, М.И. Ярмолинская

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Сахарный диабет 1-го типа и эндометриоз оказывают негативное влияние на репродуктивную систему женщины. Существует мнение, что в патогенезе недостаточности яичников при диабете и эндометриозе важная роль принадлежит киспептину.

**Цель исследования** — оценить значение полиморфизма гена киспептина (*KISS1*) в патогенезе недостаточности яичников у пациенток с сахарным диабетом 1-го типа, наружным генитальным эндометриозом и при их сочетании.

**Материалы и методы.** Методом полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов исследованы частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs5780218 (с.-145delT) и rs3924587 (с.-89G>A) гена *KISS1* у 258 женщин: 73 больных сахарным диабетом 1-го типа, 83 пациенток с наружным генитальным эндометриозом, 35 пациенток с сочетанием этих заболеваний и 67 женщин популяции (контрольной группы).

**Результаты.** В ходе анализа гена *KISS1* выявлено, что шансы наличия сахарного диабета 1-го типа, наружного генитального эндометриоза и их сочетания статистически значимо не отличаются при наличии генотипов ins/del, del/del и ins/ins (rs5780218). Таким образом, аллель del и генотипы ins/del и del/del не ассоциированы с повышенным риском возникновения данных заболеваний. Обнаружено, что при наличии генотипа G/A по полиморфному варианту rs3924587 у пациенток с сахарным диабетом 1-го типа частота нормогонадотропной недостаточности яичников достоверно выше (отношение шансов 15,955; 95 % доверительный интервал 4,47–57,0;  $p < 0,05$ ), чем при наличии генотипа G/G.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют объяснить высокую частоту встречаемости недостаточности яичников у женщин с сахарным диабетом 1-го типа. Для таких пациенток с генотипом G/A, заинтересованных в реализации репродуктивной функции, даже при наличии регулярного менструального цикла целесообразно гормональное обследование в динамике с целью своевременной диагностики овариальной недостаточности и назначения гормональной терапии.

**Ключевые слова:** ген киспептина (*KISS1*); ген, кодирующий рецептор киспептина (*KISS1R*); киспептин; сахарный диабет 1-го типа; наружный генитальный эндометриоз; нормогонадотропная недостаточность яичников.

## Как цитировать

Мишарина Е.В., Осинская Н.С., Ярмолинская М.И. Значение полиморфных вариантов гена киспептина в патогенезе недостаточности яичников у пациенток с сахарным диабетом 1-го типа, наружным генитальным эндометриозом и при их сочетании // Журнал акушерства и женских болезней. 2023. Т. 72. № 4. С. 25–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD346690>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD346690>

# The role of polymorphic variants of the kisspeptin gene in the pathogenesis of ovarian insufficiency in patients with type 1 diabetes mellitus, genital endometriosis and combination of these diseases

Elena V. Misharina, Natalia S. Osinovskaya, Maria I. Yarmolinskaya

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Type 1 diabetes mellitus and genital endometriosis have a negative impact on female reproductive system. There is an opinion that kisspeptin plays an important role in the pathogenesis of ovarian insufficiency in patients with diabetes and endometriosis.

**AIM:** The aim of this study was to evaluate the role of the kisspeptin gene (*KISS1*) polymorphism in the pathogenesis of ovarian insufficiency in patients with type 1 diabetes mellitus, genital endometriosis and in women with combination of these diseases.

**MATERIALS AND METHODS:** The allele and genotype frequencies of the polymorphic variants rs5780218 (c.–145delT) and rs3924587 (c.–89G>A) of the *KISS1* gene were evaluated in 258 women using polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism technique. This study included 73 patients with type 1 diabetes mellitus, 83 patients with genital endometriosis, 35 patients with combination of type 1 diabetes mellitus and genital endometriosis, and 67 control subjects. The control group is represented by women of the population.

**RESULTS:** The analysis of the *KISS1* gene showed that incidence rates of type 1 diabetes mellitus, genital endometriosis and combination of these diseases do not differ in the presence of the ins/del, del/del, and ins/ins (rs5780218) genotypes. Thus, the del allele and the ins/del and del/del genotypes are not associated with an increased risk of these diseases. It was found that in patients with type 1 diabetes mellitus, the frequency of normogonadotropic ovarian insufficiency was higher (odds ratio 15.955; 95% confidence interval 4,47–57,0;  $p < 0.05$ ) in the presence of the G/A genotype according to the polymorphic variant rs3924587 compared to the G/G genotype.

**CONCLUSIONS:** The data obtained allow for explaining the high incidence of ovarian insufficiency in women with type 1 diabetes mellitus. In patients with type 1 diabetes mellitus with the G/A genotype who are planning pregnancy, even in case of regular menstrual cycle, it is advisable to perform hormone blood tests in dynamics for timely diagnosis of ovarian insufficiency and prescription of hormonal therapy.

**Keywords:** kisspeptin 1 gene (*KISS1*); kisspeptin 1 receptor gene (*KISS1R*); kisspeptin; type 1 diabetes mellitus; genital endometriosis; normogonadotropic ovarian insufficiency.

## To cite this article

Misharina EV, Osinovskaya NS, Yarmolinskaya MI. The role of polymorphic variants of the kisspeptin gene in the pathogenesis of ovarian insufficiency in patients with type 1 diabetes mellitus, genital endometriosis and combination of these diseases. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2023;72(4):25–36.

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD346690>

Received: 25.04.2023

Accepted: 17.07.2023

Published: 31.08.2023

## ОБОСНОВАНИЕ

В Российской Федерации на 01.01.2021, по данным национального регистра, численность пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) составила 265,4 тыс. человек [1]. СД1 оказывает негативное влияние на репродуктивную систему женщины. Интенсивная инсулинотерапия, включая постоянную подкожную инфузию инсулина с круглосуточным мониторингом глюкозы, позволяет минимизировать вариабельность гликемии и тем самым профилировать развитие овариальной недостаточности у женщин с СД1. В настоящее время у таких пациенток снизилась распространенность аменореи, нет длительной задержки менархе. Однако А. Deltisidou и соавт. [2] показали, что несмотря на применение интенсивной инсулинотерапии, у подростков с СД1 менархе наступает позже, а риск развития олигоменореи в 7,8 раз выше, чем у сверстниц без диабета. Е.В. Сибирская и соавт. [3] отмечают, что более чем у 66 % девочек и девушек с СД1 есть различные нарушения менструального цикла, причем характер и степень их тяжести коррелируют с длительностью заболевания, временем его дебюта и дозами применяемого инсулина. В исследовании М.Г. Толпыгиной и соавт. овариальная недостаточность выявлена у 62,2 % женщин с СД1 [4]. Существует мнение, что в патогенезе недостаточности яичников при диабете важная роль принадлежит белку кисспептину [5].

Кисспептин был открыт в 1996 г. и идентифицирован как супрессор метастазирования злокачественной меланомы у человека [6]. Он был назван метастатином из-за его потенциальных метастатических и антиангиогенных свойств [7]. Кисспептин кодируется геном *KISS1*, расположенным на длинном плече хромосомы 1 (1q32) [8, 9]. Биологическую активность кисспептина определяет его С-концевой участок, отвечающий за связывание и активацию рецептора [10]. КР54 считается основным продуктом гена *KISS1* у людей. Кисспептин является естественным лигандом G-протеин-связанного рецептора (GPR54), в настоящее время называемого рецептором кисспептина (*KISS1R*) [11]. Последующие исследования показали, что кисспептин принимает участие в регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [12]. Обнаружено, что у людей с «инактивирующими» мутациями в генах кисспептина или его рецепторов развивается гипогонадотропный гипогонадизм, а «активирующие» мутации в гене *KISS1R*, напротив, способствуют преждевременному половому созреванию [9]. Влияние кисспептина и его рецепторов на репродуктивную систему исследовано на экспериментальных моделях (мышях и крысах) путем нокаута генов *KISS1* и *KISS1R*. Показано, что снижение синтеза кисспептина и его рецепторов приводит к нарушению секреции гонадотропинов, стероидогенеза и гаметогенеза у самок и самцов [13, 14].

Наиболее выраженную экспрессию кисспептина наблюдают в аркуатном, антеровентрикулярном и перивен-

трикулярном ядрах гипоталамуса. Импульсная секреция кисспептина в аркуатном ядре приводит к импульсной секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Болюсная секреция кисспептина в атриовентрикулярном ядре в ответ на увеличение уровня эстрогенов приводит к преовуляторному подъему ГнРГ и повышению уровня гонадотропинов. Импульсная секреция гонадотропинов, регулируемая аркуатным ядром, важна для развития фолликулов, а преовуляторный выброс гонадотропинов, контролируемый антеровентрикулярно-перивентрикулярными ядрами необходим для заключительных стадий созревания ооцитов и овуляции [15, 16]. Недавние исследования показывают, что рецепторы кисспептина в ооцитах играют важную роль в индукции созревания яйцеклеток [17–19].

В последнее десятилетие кисспептин используют для индукции овуляции в протоколах экстракорпорального оплодотворения с учетом его способности стимулировать высвобождение эндогенного ГнРГ и овуляторный подъем лютеинизирующего гормона. С.Н. Jayasena и соавт. [20] в 2014 г. применили КР54 в дозе 1,6–12,8 нмоль/кг в качестве триггера овуляции у 54 женщин с недостаточностью функции яичников. Частота наступлений клинической беременности у данной группы пациенток составила 23 %, а частота беременностей, закончившихся родами, — 19 %. А. Abagga и соавт. [21, 22] исследовали эффективность и безопасность применения кисспептина для индукции овуляции и созревания ооцитов у женщин с высоким риском синдрома гиперстимуляции яичников. При введении пациенткам КР54 в дозе 9,6 нмоль/кг не было развития данного синдрома, а частота наступления клинической беременности составила 85 %. Повторное введение КР54 в дозе 9,6 нмоль/кг через 10 ч после первой инфузии привело к созреванию ооцитов и более высокой частоте наступления клинической беременности, закончившейся родами [23].

Кисспептин и его рецепторы могут экспрессироваться в печени [24], поджелудочной железе [25], жировой ткани [24, 26], яичниках [27, 28], надпочечниках, сердце, матке [29, 30] и плаценте [29]. Вводимый внутривенно он воздействует на нейроны гипоталамуса ГнРГ и вызывает секрецию гонадотропинов [31]. Можно предположить, что кисспептин, продуцируемый за пределами гипоталамуса, способен оказывать прямое влияние на нейроны ГнРГ и секрецию гонадотропинов.

J.M. Castellano и соавт. показали, что длительная декомпенсация СД1 и метаболический стресс приводят к гипогонадизму вследствие подавления экспрессии *KISS1*/кисспептина в гипоталамусе [5, 32]. Эти данные свидетельствуют о том, что плохая компенсация СД1 может приводить к нарушению экспрессии *KISS1* в гипоталамусе и быть одним из факторов недостаточности функции яичников.

Другим распространенным заболеванием, сопровождающимся снижением фертильности, является гени-

тальный эндометриоз [33]. Частота встречаемости СД1 и эндометриоза неуклонно растет. Женщины репродуктивного возраста с СД1 могут страдать эндометриозом, однако публикации на эту тему крайне ограничены. R.C.M. Simmen и соавт. [34] в метаанализе продемонстрировали, что для обоих заболеваний, кроме нарушений репродуктивной функции, характерны изменения иммунологического и воспалительного статусов, сосудистые изменения, а также повышенный риск возникновения онкологических заболеваний и нейропатии.

Изменения в синтезе таких провоспалительных факторов, как интерферон гамма, интерлейкин-6, -8, моноцитарный хемотоксический фактор-1, ядерный фактор-каппа (NF-κB), фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF-1), при СД1 и наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) подтверждают предположение о роли воспалительных и иммунологических факторов в патогенезе данных заболеваний [33, 35–45].

Интерферон гамма является одним из основных медиаторов иммунитета при эндометриозе и СД1 и приводит к активации специфических Т-хелперов 1-го типа [35, 36]. TNF-α продуцируется преимущественно макрофагами и играет важную роль в воспалении, ангиогенезе, апоптозе и пролиферации при эндометриозе, его уровень обычно коррелирует с тяжестью заболевания, а также с размером и количеством гетеротопий [37]. Уровень TNF-α также повышен в сыворотке крови у пациенток с СД1 независимо от возраста, продолжительности заболевания и этнической принадлежности [38]. Показано, что TNF-α у мышей с диабетом инициирует аутоиммунитет, регулируя созревание дендритных клеток, приводя к активации Т-клеток в лимфатических узлах поджелудочной железы. У пациенток с эндометриозом зафиксирована более высокая экспрессия ингибитора миграции макрофагов в эндометрии, чем у здоровых женщин. Экспрессия рецептора CD74, специфичного для MIF-1, выше в эндометриодных клетках человека. MIF-1 способствует выживанию эпителиальных клеток и повышенной экспрессии интерлейкина-8 [39]. У больных СД1 MIF-1 активирует макрофаги и дендритные клетки в ответ на воспаление. Y.I. Sanchez-Zamora и соавт. в работе с экспериментальными моделями (мышами дикого типа и мышами с нокаутом MIF-1, получающими стрептозотонин с целью индукции диабета) показали, что ингибитор миграции макрофагов принимает участие не только в развитии гипергликемии

и воспаления, но также способствует продукции специфического панкреатического антигена и регуляции экспрессии Толл-подобных рецепторов [40]. Показано, что фактор транскрипции NF-κB в островках поджелудочной железы больных СД1 предотвращает апоптоз, индуцированный TNF-α, активируя синтез антиапоптотического IAP-подобного белка 2 (BIRC8) и выполняет, таким образом, защитную роль. У пациенток с эндометриозом, напротив, NF-κB способствует синтезу провоспалительных цитокинов в эндометриальных клетках эндометрия и макрофагах [41].

Параллельное участие вышеперечисленных факторов в патогенезе обоих заболеваний подтверждает представление о том, что СД1 и НГЭ могут не только сосуществовать, но и способствовать возникновению друг друга. Тем не менее в настоящее время неизвестно, какое состояние может возникнуть первым, а какое — быть сопутствующей патологией, поскольку диагностика эндометриоза обычно значительно запаздывает из-за отсутствия надежных неинвазивных биомаркеров. Показано, что генитальный эндометриоз у 50,4 % больных сочетается с норогонадотропной недостаточностью яичников [46].

Работ, посвященных изучению роли кисспептина и его рецептора при наружном генитальном эндометриозе, немного. Исследование A. Timologou и соавт. [47] показало, что экспрессия *KISS1* в железистом компоненте эндометриодной гетеротопии выше, чем в эутопическом железистом эндометрии пациенток с эндометриозом и эндометрии пациенток контрольной группы, что указывает на возможную роль *KISS1* в патогенезе эндометриоза. V. Blasco и соавт. [48] считают, что наряду с синдромом поликистозных яичников, старшим возрастом пациенток и ановуляцией, эндометриоз является одной из основных причин бесплодия, заставляющих женщин обращаться в отделения вспомогательных репродуктивных технологий.

**Цель исследования** — оценить значение полиморфизма гена кисспептина (*KISS1*) в патогенезе недостаточности яичников у пациенток с СД1, НГЭ и при их сочетании.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 258 женщин: 73 пациентки с СД1, 35 — с СД1 в сочетании с НГЭ I–IV степеней, подтвержденным интраоперационно и морфологически, 83 — с НГЭ I–IV степеней, подтвержденным интраоперационно и морфологически, и 67 женщин с овуляторным циклом, составивших контрольную группу. Критериями

**Таблица 1.** Условия полимеразной цепной реакции

**Table 1.** Conditions for the polymerase chain reaction

Полиморфные варианты гена <i>KISS1</i>	Денатурация	Денатурация	Отжиг	Синтез	Синтез
rs5780218 (с.-45delT)	95 °C — 3 мин	94 °C — 5 с	30 циклов 68 °C — 5 с	72 °C — 5 с	72 °C — 5 мин
rs3924587 (с.-89G>A) (Tse F I)		96 °C — 5 с	30 циклов 64 °C — 5 с	72 °C — 5 с	

**Таблица 2.** Частота аллелей и генотипов по полиморфному варианту rs5780218 (с.-45delT) гена *KISS1* в группах пациенток с сахарным диабетом 1-го типа, наружным генитальным эндометриозом и при их сочетании

**Table 2.** The frequency of alleles and genotypes for the polymorphic variant rs5780218 (с.-45delT) of the *KISS1* gene in groups of patients with type 1 diabetes mellitus, genital endometriosis and their combination

Показатель	Пациентки группы контроля, n (%)	Пациентки с СД1, n (%)	ОШ (95 % ДИ); уровень значимости (СД1)	Пациентки с НГЭ, n (%)	ОШ (95 % ДИ); уровень значимости (НГЭ)	Пациентки с СД1 и НГЭ, n (%)	ОШ (95 % ДИ); уровень значимости (СД1 и НГЭ)
ins/ins (норма)	33 (51,6)	36 (50,0)	Референс-генотип	37 (44,6)	Референс-генотип	13 (37,1)	Референс-генотип
ins/del	24 (38,7)	30 (41,7)	1,11 (0,55–2,23); $p = 0,77$	33 (39,8)	1,96 (0,99–3,87); $p = 0,052$	21 (60,0)	1,09 (0,45–2,60); $p = 0,85$
del/del	6 (9,7)	6 (8,3)	0,89 (0,28–2,86); $p = 0,85$	13 (15,7)	1,32 (0,44–3,99); $p = 0,92$	1 (2,9)	0,71 (0,15–3,30); $p = 0,66$
Частота аллеля del, %	29,0	29,1	1,01 (0,59–1,71); $p = 0,56$	35,5	1,41 (0,86–2,32); $p = 0,21$	32,9	0,92 (0,47–1,82); $p = 0,95$

*Примечание.* СД1 — сахарный диабет 1-го типа; НГЭ — наружный генитальный эндометриоз; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

исключения были тяжелая сопутствующая соматическая патология и онкологическое заболевание.

Нормогонадотропная недостаточность яичников была в группе из 73 пациенток с СД1 у 29 (39,7 %), в группе пациенток с СД1 в сочетании с НГЭ — у 20 (57,1 %) женщин из 35.

Рестрикцию амплифицированных ДНК-фрагментов проводили согласно рекомендации фирмы-изготовителя «СибЭнзим». Продукты (rs3924587) для полимеразной цепной реакции гидролизировали эндонуклеазой рестрикции TseF I при температуре 37 °C в течение 16 ч в 10 мкл реакционной смеси, содержащей 5 мкл амплификата, 3 мкл воды, 1 мкл буфера 10×, рекомендованного производителем для каждой рестриктазы, и 10 единиц (0,5 мкл) эндонуклеазы рестрикции (табл. 1). Результаты амплификации и гидролиза оценивали методом электрофореза в 7,5 % полиакриламидном геле. Изображение регистрировали с использованием системы видео-гель-документации («Взгляд»).

Иммунохемилюминесцентным методом определяли уровни антимюллера, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, пролактина, эстрадиола (Э2), андрогенов со 2-го по 5-й день менструального цикла или на фоне олигоменореи, уровень прогестерона в сыворотке крови — на 20–23-й день цикла в течение трех последовательных циклов. Менструальный цикл считали ановуляторным при уровне прогестерона менее 7 нмоль/л.

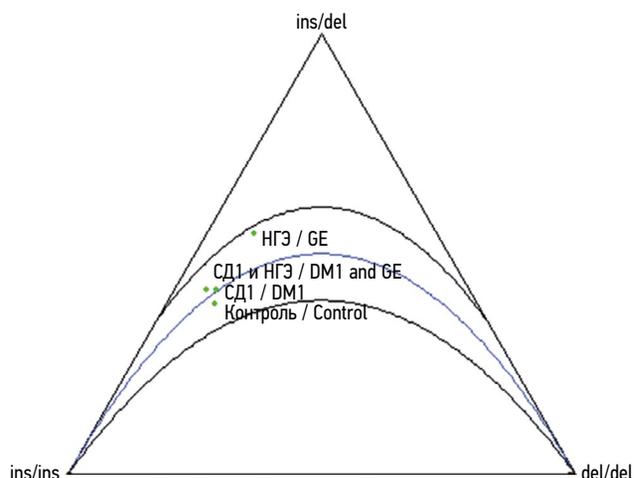
Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных подходов, используемых при популяционно-генетических исследованиях. Для описания распределения аллелей и генотипов по группам применили абсолютные значения и доли в процентах. Для распределения долей генотипов проверяли соответствие равновесию Харди – Вайнберга с помощью точного теста. Достоверность различий частот определяли с применением точного двустороннего критерия Фишера по стандартной формуле. Статистически значимыми считали различия с уровнем достоверности  $p < 0,05$ . В случае

наличия достоверных отличий между исследуемыми группами использовали коэффициент отношения шансов (ОШ) с соответствующим 95 % доверительным интервалом (ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

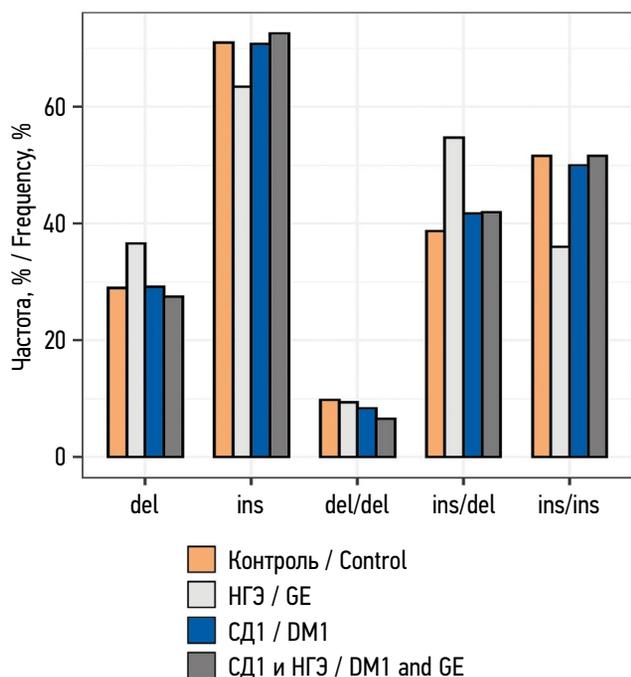
В работе проведен анализ частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs5780218 (с.-45delT), ins/del и rs3924587 (с.-89G>A) G/A гена *KISS1* в группах пациенток с СД1, НГЭ, при сочетании СД1 с НГЭ и в контрольной группе. Указанное в табл. 2 распределение генотипов в этих группах соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ( $p = 1,00$ ,  $p = 0,16$ ,  $p = 1,00$ ,  $p = 0,76$  соответственно).

На рис. 1 представлена диаграмма де Финетти — графическое представление соответствия долей генотипов



**Рис. 1.** Соответствие равновесию Харди – Вайнберга для каждой группы пациенток по полиморфному варианту rs5780218 (с.-45delT) гена *KISS1*. СД1 — сахарный диабет 1-го типа; НГЭ — наружный генитальный эндометриоз

**Fig. 1.** Relations to the Hardy-Weinberg equilibrium according to the polymorphic variant rs5780218 (с.-45delT) of the *KISS1* gene in the study groups. DM — diabetes mellitus; GE — genital endometriosis



**Рис. 2.** Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs5780218 (с.-45delT) в группах пациенток по гену *KISS1*. СД1 — сахарный диабет 1-го типа; НГЭ — наружный генитальный эндометриоз

**Fig. 2.** Distribution of allele and genotype frequencies of the polymorphic variant rs5780218 (c.-45delT) of the *KISS1* gene in the study groups. DM — diabetes mellitus; GE — genital endometriosis

(rs5780218) равновесию Харди – Вайнберга. Теоретическое распределение Харди – Вайнберга показано параболической кривой.

**Таблица 3.** Частота аллелей и генотипов по полиморфному варианту rs3924587 (с.-89G>A) гена *KISS1* в группах пациенток с сахарным диабетом 1-го типа, наружным генитальным эндометриозом и при их сочетании

**Table 3.** The frequency of alleles and genotypes for the polymorphic variant rs3924587 (c.-89G>A) of the *KISS1* gene in groups of patients with type 1 diabetes mellitus, genital endometriosis and their combination

Показатель	Пациентки группы контроля ( $n = 58$ ), $n$ (%)	Пациентки с сахарным диабетом 1-го типа ( $n = 72$ ), $n$ (%)	Пациентки с наружным генитальным эндометриозом ( $n = 40$ ), $n$ (%)	Пациентки с сахарным диабетом 1-го типа и наружным генитальным эндометриозом ( $n = 31$ ), $n$ (%)
G/G (норма)	48 (82,7)	50 (69,4)	27 (67,5)	27 (87,0)
G/A	10 (17,3)	22 (30,6)	13 (32,5)	4 (13,0)
Аллель G	106 (91,4)	122 (84,7)	67 (83,7)	58 (93,5)
Аллель A	10 (8,6)	22 (15,3)	13 (16,3)	4 (6,5)

**Таблица 4.** Распределение частот генотипов в группах пациенток с сахарным диабетом 1-го типа и при его сочетании с наружным генитальным эндометриозом при нормогонадотропной недостаточности яичников

**Table 4.** Distribution of genotype frequencies in groups of patients with type 1 diabetes mellitus and its combination with genital endometriosis in normogonadotropic ovarian insufficiency

Показатель	Пациентки с сахарным диабетом 1-го типа ( $n = 72$ )		Пациентки с сахарным диабетом 1-го типа и наружным генитальным эндометриозом ( $n = 31$ )	
	недостаточность яичников есть ( $n = 29$ ), $n$ (%)	недостаточности яичников нет ( $n = 43$ ), $n$ (%)	недостаточность яичников есть ( $n = 18$ ), $n$ (%)	недостаточности яичников нет ( $n = 13$ ), $n$ (%)
G/G	11/50 (22,0)	39/50 (78,0)	15/27 (55,0)	12/27 (45,0)
G/A	18/22 (81,8)	4/22 (18,2)	3/4 (75,0)	1/4 (25,0)

На рис. 2 представлено распределение аллелей и генотипов в процентах.

Анализ показал (табл. 2, рис. 1, 2), что в исследуемых группах нет статистически значимых отличий по частотам аллелей и генотипов полиморфного варианта rs5780218 (с.-45delT). Для пациенток с генотипами ins/del и del/del шансы наличия СД1, НГЭ и СД1 в сочетании с НГЭ статистически значимо не отличаются от шансов у пациенток с генотипом ins/ins. Таким образом, аллель del и генотипы ins/del и del/del не ассоциированы с повышенным риском возникновения вышеуказанных заболеваний.

По частотам аллелей и генотипов полиморфного варианта rs3924587 (с.-89G>A) гена *KISS1* пациентки исследуемых групп не отличаются от женщин контрольной группы (табл. 3). На рис. 3 показано распределение частот аллелей и генотипов для каждой группы.

Распределение частот генотипов в группах пациенток с СД1 и при его сочетании с НГЭ при нормогонадотропной недостаточности яичников представлено в табл. 4.

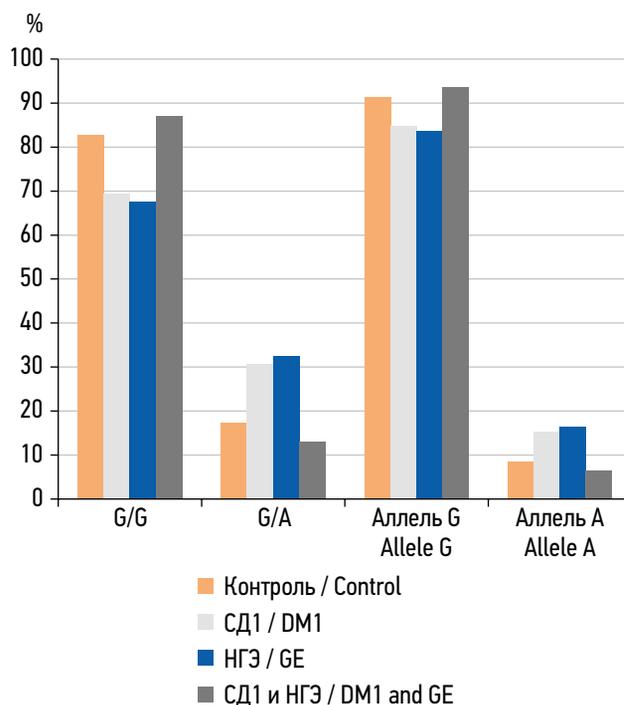
Обнаружено, что при наличии генотипа G/A по полиморфному варианту rs3924587 у пациенток с СД1 частота нормогонадотропной недостаточности яичников была достоверно выше (ОШ 15,955; 95 % ДИ 4,47–57,0;  $p < 0,05$ ), чем при наличии генотипа G/G (рис. 4). Полученные результаты позволяют объяснить высокую частоту встречаемости недостаточности яичников у женщин с СД1. У пациенток с СД1 и НГЭ разница в частотах генотипов статистически не достоверна.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время нет исследований по изучению полиморфизма гена *KISS1* у пациенток с СД1 в сочетании с НГЭ и недостаточностью функции яичников. Существуют немногочисленные работы, посвященные роли кисспептина в патогенезе НГЭ и СД1, а также недостаточности яичников при данных заболеваниях [34]. В настоящем исследовании нормогонадотропная недостаточность яичников выявлена в группе из 72 пациенток с СД1 у 40,3 %, в группе с СД1 и НГЭ — у 58 % женщин. Полученные результаты согласуются с данным литературы, согласно которым частота нарушений менструального цикла у женщин с СД1 составляет от 29,7 до 74,9 % и нередко зависит от компенсации углеводного обмена [49], а генитальный эндометриоз сочетается с нормогонадотропной недостаточностью яичников у 50,4 % больных [33].

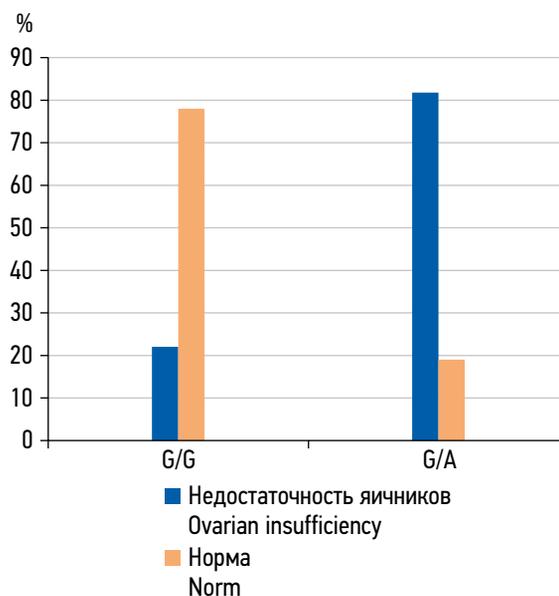
У пациенток с СД1 нередко наблюдают нарушения на разных уровнях гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что может быть связано с применением неадекватно высоких доз инсулина, метаболическим стрессом (вызванным дефицитом инсулина и гипергликемией), аутоиммунным поражением яичников, повреждением механизма обратной связи между яичниками и гипофизом, усилением опиоидного и дофаминергического торможения продукции ГнРГ гипоталамусом [50]. О.Р. Григорян и соавт. показали, что у девочек с СД1 первая менструация задерживается на 0,4–1,3 года, причем наибольшая задержка отмечена в случаях возникновения диабета в возрасте 5–9 лет [51]. При анализе зависимости овариального резерва от сроков манифестации СД1 выявлено, что у пациенток с дебютом заболевания до пубертата овариальный резерв (оцененный по уровню антимюллерова гормона) оказался ниже, чем у больных с диабетом, развившемся после пубертата [51]. Полученные в работе данные согласуются с результатами эпидемиологического исследования, проведенного в Швеции на основании данных национального регистра, в котором был оценен показатель фертильности у пациенток с СД1 [52]. Самый низкий показатель фертильности, рассчитанный как отношение наблюдаемого количества рожденных детей к ожидаемому (с 95 % ДИ), отмечен у пациенток с СД1, выявленным до пубертата. У больных СД1 наиболее часто диагностируют нормогонадотропную гормональную недостаточность яичников, содержание фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона в крови не выходит за пределы колебаний их базальных уровней, овуляторный пик отсутствует или снижен, а уровень прогестерона в крови на 20–23-й день цикла соответствует лютеиновой недостаточности или ановуляции [53].

J.M. Castellano и соавт. показали, что нейроны *KISS1* наиболее чувствительны к изменениям метаболического статуса, и предположили, что в патогенезе недостаточности яичников важная роль принадлежит кисспептину. У крыс мужского и женского полов, получавших



**Рис. 3.** Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs3924587 (с.-89G>A) в группах пациенток по гену *KISS1*. СД1 — сахарный диабет 1-го типа; НГЭ — наружный генитальный эндометриоз

**Fig. 3.** Distribution of allele and genotype frequencies of the polymorphic variant rs3924587 (c.-89G>A) of the *KISS1* gene in the study groups. DM — diabetes mellitus; GE — genital endometriosis



**Рис. 4.** Частота выявления нормогонадотропной недостаточности яичников в зависимости от генотипа по варианту rs3924587 у женщин с сахарным диабетом 1-го типа (отношение шансов 15,955)

**Fig. 4.** The frequency of normogonadotropic ovarian insufficiency depending on the genotype according to the rs3924587 variant of the *KISS1* gene in women with type 1 diabetes mellitus (odds ratio 15,955)

стрептозотин, плохо компенсированный СД1 приводил к подавлению экспрессии гена *KISS1* в гипоталамусе [5]. Одновременное введение кисспептина приводило к нормализации секреции гонадотропинов у самок и уровня тестостерона — у самцов. Эти данные свидетельствуют о том, что плохая компенсация СД1 может приводить к нарушению экспрессии *KISS1* в гипоталамусе и быть одним из факторов недостаточности функции яичников.

V. Blasco и соавт. [48] изучили клетки гранулезы у пациенток с эндометриозом и обнаружили, что эти клетки составляют очень гетерогенную группу в отношении экспрессии *KISS1/KISS1R*. Уровни матричной РНК *KISS1R* были значимо выше у пациенток с НГЭ, чем у здоровых женщин-доноров ооцитов. В другом исследовании отмечены повышенная экспрессия *KISS1* в секреторной фазе менструального цикла по сравнению с экспрессией в интактной брюшине и эндометрии у больных НГЭ, а также достоверное повышение уровня кисспептина в сыворотке крови у больных НГЭ I–II степеней по сравнению с показателями в группе контроля [54].

Таким образом, повышенная экспрессия *KISS1R* может быть одним из множества факторов, участвующих в возникновении эндометриоза и связанной с ним недостаточности яичников и бесплодия. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения причин увеличения экспрессии *KISS1R* и изучения потенциальной связи между *KISS1/KISS1R* и эндометриозом, в случае подтверждения которой *KISS1* и/или его рецептор могут служить биомаркерами для диагностики эндометриоза.

Полученные в настоящем исследовании данные также показали, что в группе пациенток с СД1 при наличии генотипа G/A полиморфного варианта rs3924587 (с.-89G>A) гена *KISS1* частота нормогонадотропной недостаточности яичников достоверно выше. Эти результаты позволяют объяснить высокую частоту развития недостаточности яичников у пациенток с СД1 даже при хорошей компенсации заболеваний.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дальнейшие исследования *KISS1*, помимо оценки генетических и традиционных факторов риска развития недостаточности функции яичников у пациенток с СД1, могут предоставить возможность выявления новых критических факторов для применения в персонализированной медицине с целью диагностики и более качественного и оптимизированного лечения пациенток с данным

заболеванием. Полученные результаты позволяют объяснить высокую частоту встречаемости недостаточности яичников у женщин с СД1.

Для больных СД1 с генотипом G/A, заинтересованных в реализации репродуктивной функции, даже при наличии регулярного менструального цикла целесообразно гормональное обследование в динамике с целью своевременной диагностики овариальной недостаточности и назначения гормональной терапии.

Полученные сведения могут быть важны для и разработки новых стратегий профилактики и лечения пациенток, а также при применении вспомогательных репродуктивных технологий, однако необходимы дополнительные исследования в этом направлении.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках фундаментального научного исследования № 1021062812154-3-3.2.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** *Е.В. Мишарина, М.И. Ярмолинская* — концепция и дизайн написания текста, редактирование; *Е.В. Мишарина, Н.С. Осиновская* — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Этическое утверждение.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» (протокол № 114 от 14.12.2021).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding.** The study was carried out in the framework of fundamental scientific research No. 1021062812154-3-3.2.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Author contributions.** *E.V. Misharina, M.I. Yarmolinskaya* — conceived and design, article writing, editing; *E.V. Misharina, N.S. Osinovskaya* — the collection and processing of the material, statistical data processing.

All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version before its publication.

**Ethics approval.** The study was approved by the local Ethics Committee of the FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott" (protocol No. 114 of Dec 14, 2021).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. 2021. Т. 24. № 3. С. 204–221. DOI: 10.14341/DM12759
2. Deltsidou A., Lemonidou C., Zarakas V., et al. Oligomenorrhoea in adolescents with type 1 diabetes mellitus: relationship to glycaemic

control // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010. Vol. 153. No. 1. P. 62–66. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.07.027

3. Сибирская Е.В., Адамьян Л.В., Колтунов И.Е., и др. Менструальная функция девочек, больных сахарным диабетом 1 типа // Проблемы репродукции. 2015. № 3. С. 84–88. DOI: 10.17116/repro201521384-88

4. Толпыгина М.Г., Тарасова М.А., Боровик Н.В., и др. Влияние компенсации углеводного обмена на восстановление овулятор-

- ной функции у женщин репродуктивного возраста с сахарным диабетом 1-го типа // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т. 67. № 5. С. 42–49. DOI: 10.17816/JOWD67542-49
5. Castellano J.M., Bensen A.H., Mikkelsen J.D., et al. Kisspeptins: bridging energy homeostasis and reproduction // *Brain Res.* 2010. Vol. 1364. P. 129–138. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.08.057
6. Kauffman A.S., Park J.H., McPhie-Lalmansingh A.A., et al. The kisspeptin receptor GPR54 is required for sexual differentiation of the brain and behavior // *J. Neurosci.* 2007. Vol. 27. No. 33. P. 8826–8835. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2099-07.2007
7. Liu N., Lapcevic R.K., Underhill C.B., et al. Metastatin: a hyaluronan-binding complex from cartilage that inhibits tumor growth // *Cancer Res.* 2001. Vol. 61. No. 3. P. 1022–1028.
8. Lapatto R., Pallais J.C., Zhang D., et al. Kiss1<sup>-/-</sup> mice exhibit more variable hypogonadism than Gpr54<sup>-/-</sup> mice // *Endocrinology.* 2007. Vol. 148. No. 10. P. 4927–4936. DOI: 10.1210/en.2007-0078
9. Teles M.G., Bianco S.D., Brito V.N., et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. No. 7. P. 709–715. DOI: 10.1056/NEJMoa073443
10. West A., Vojta P.J., Welch D.R., et al. Chromosome localization and genomic structure of the KiSS-1 metastasis suppressor gene (KISS1) // *Genomics.* 1998. Vol. 54. No. 1. P. 145–148. DOI: 10.1006/geno.1998.5566
11. Ohtaki T., Shintani Y., Honda S., et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor // *Nature.* 2001. Vol. 411. No. 6837. P. 613–617. DOI: 10.1038/35079135
12. Topaloglu A.K., Tello J.A., Kotan L.D., et al. Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. No. 7. P. 629–635. DOI: 10.1056/NEJMoa1111184
13. Seminara S.B., Messager S., Chatzidaki E.E., et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. No. 17. P. 1614–1627. DOI: 10.1056/NEJMoa035322
14. Funes S., Hedrick J.A., Vassileva G., et al. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. Vol. 312. No. 4. P. 1357–1363. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.11.066
15. Endotext [Internet]. Marques P., Skorupskaite K., Rozario K.S., et al. Physiology of GnRH and gonadotropin secretion [дата обращения: 13.06.2023]. Доступ по ссылке: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279070/>
16. Goodman R.L., Herbison A.E., Lehman M.N., et al. Neuroendocrine control of gonadotropin-releasing hormone: pulsatile and surge modes of secretion // *J. Neuroendocrinol.* 2022. Vol. 34. No. 5. DOI: 10.1111/jne.13094
17. Ruohonen S.T., Gaytan F., Usseglio Gaudi A., et al. Selective loss of kisspeptin signaling in oocytes causes progressive premature ovulatory failure // *Hum. Reprod.* 2022. Vol. 37, No. 4. P. 806–821. DOI: 10.1093/humrep/deab287
18. Ruohonen S.T., Poutanen M., Tena-Sempere M. Role of kisspeptins in the control of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis: old dogmas and new challenges // *Fertil. Steril.* 2020. Vol. 114. No. 3. P. 465–474. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.038
19. Masumi S., Lee E.B., Dilower I., et al. The role of Kisspeptin signaling in Oocyte maturation // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022. Vol. 13. DOI: 10.3389/fendo.2022.917464
20. Jayasena C.N., Abbara A., Comninou A.N., et al. Kisspeptin-54 triggers egg maturation in women undergoing *in vitro* fertilization // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124. No. 8. P. 3667–3677. DOI: 10.1172/JCI75730
21. Abbara A., Jayasena C.N., Christopoulos G., et al. Efficacy of kisspeptin-54 to trigger oocyte maturation in women at high risk of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) during *In Vitro* Fertilization (IVF) therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. No. 9. P. 3322–3331. DOI: 10.1210/jc.2015-2332
22. Hu K.L., Chen Z., Li X., et al. Advances in clinical applications of kisspeptin-GnRH pathway in female reproduction // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2022. Vol. 20. No. 1. DOI: 10.1186/s12958-022-00953-y
23. Abbara A., Clarke S., Islam R., et al. A second dose of kisspeptin-54 improves oocyte maturation in women at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a Phase 2 randomized controlled trial // *Hum. Reprod.* 2017. Vol. 32. No. 9. P. 1915–1924. DOI: 10.1093/humrep/dex253
24. Dudek M., Kołodziejewski P.A., Pruszyńska-Oszmałek E., et al. Effects of high-fat diet-induced obesity and diabetes on Kiss1 and GPR54 expression in the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis and peripheral organs (fat, pancreas and liver) in male rats // *Neuropeptides.* 2016. Vol. 56. P. 41–49. DOI: 10.1016/j.npep.2016.01.005
25. Bowe J.E., Foot V.L., Amiel S.A., et al. GPR54 peptide agonists stimulate insulin secretion from murine, porcine and human islets // *Islets.* 2012. Vol. 4. No. 1. P. 20–23. DOI: 10.4161/isl.18261
26. Cockwell H., Wilkinson D.A., Bouzayen R., et al. KISS1 expression in human female adipose tissue // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013. Vol. 287. No. 1. P. 143–147. DOI: 10.1007/s00404-012-2514-0
27. Yamasaki M., Kuwahara A., Iwasa T., et al. Development-related changes in the expression of the ovarian Kiss1 and Kiss1r genes and their sensitivity to human chorionic gonadotropin in prepubertal female rats // *J. Reprod. Dev.* 2017. Vol. 63. No. 4. P. 409–414. DOI: 10.1262/jrd.2016-179
28. Chakravarthi V.P., Khristi V., Ghosh S., et al. ESR2 is essential for gonadotropin-induced kiss1 expression in granulosa cells // *Endocrinology.* 2018. Vol. 159. No. 11. P. 3860–3873. DOI: 10.1210/en.2018-00608
29. Radovick S., Babwah A.V. Regulation of pregnancy: evidence for major roles by the uterine and placental kisspeptin/KISS1R signaling systems // *Semin. Reprod. Med.* 2019. Vol. 37. No. 4. P. 182–190. DOI: 10.1055/s-0039-3400966
30. Schaefer J., Vilos A.G., Vilos G.A., et al. Uterine kisspeptin receptor critically regulates epithelial estrogen receptor  $\alpha$  transcriptional activity at the time of embryo implantation in a mouse model // *Mol. Hum. Reprod.* 2021. Vol. 27. No. 10. DOI: 10.1093/molehr/gaab060
31. Navarro V.M., Castellano J.M., Fernández-Fernández R., et al. Characterization of the potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide, the natural ligand of GPR54 // *Endocrinology.* 2005. Vol. 146. No. 1. P. 156–163. DOI: 10.1210/en.2004-0836
32. Backholer K., Bowden M., Gamber K., et al. Melanocortins mimic the effects of leptin to restore reproductive function in lean hypogonadotropic ewes // *Neuroendocrinology.* 2010. Vol. 91. No. 1. P. 27–40. DOI: 10.1159/000260060
33. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. Санкт Петербург: Эко-Вектор, 2017.
34. Simmen R.C.M., Brown D.M., Quick C.M., et al. Co-morbidity of type 1 diabetes and endometriosis: bringing a new paradigm into focus // *J. Endocrinol.* 2019. Vol. 243. P. R47–R57. DOI: 10.1530/JOE-19-0248
35. Osum K.C., Burrack A.L., Martinov T., et al. Interferon-gamma drives programmed death-ligand 1 expression on islet  $\beta$  cells to limit T cell function during autoimmune diabetes // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. No. 1. DOI: 10.1038/s41598-018-26471-9

36. Guevoghlian-Silva B.Y., Bellelis P., Barbeiro D.F., et al. Treg and NK cells related cytokines are associated with deep rectosigmoid endometriosis and clinical symptoms related to the disease // *J. Reprod. Immunol.* 2018. Vol. 126. P. 32–38. DOI: 10.1016/j.jri.2018.02.003
37. Kocbek V., Grandi G., Blank F., et al. TNF $\alpha$ -induced IKK $\beta$  complex activation influences epithelial, but not stromal cell survival in endometriosis // *Mol. Hum. Reprod.* 2016. Vol. 22. No. 11. P. 768–777. DOI: 10.1093/molehr/gaw054
38. Qiao Y.C., Chen Y.L., Pan Y.H., et al. The change of serum tumor necrosis factor alpha in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2017. Vol. 12. No. 4. DOI: 10.1371/journal.pone.0176157
39. Nothnack W.B., Falcone T., Olson M.R., et al. Macrophage migration inhibitory factor receptor, cd74, is overexpressed in human and baboon (*papio anubis*) endometriotic lesions and modulates endometriotic epithelial cell survival and interleukin 8 expression // *Reprod. Sci.* 2018. Vol. 25. No. 11. P. 1557–1566. DOI: 10.1177/1933719118766262
40. Sánchez-Zamora Y.I., Juárez-Avelar I., Vazquez-Mendoza A., et al. Altered macrophage and dendritic cell response in Mif-/- mice reveals a role of Mif for inflammatory-Th1 response in type 1 diabetes // *J. Diabetes Res.* 2016. Vol. 2016. DOI: 10.1155/2016/7053963
41. Gou Y., Li X., Li P., et al. Estrogen receptor  $\beta$  upregulates CCL2 via NF- $\kappa$ B signaling in endometriotic stromal cells and recruits macrophages to promote the pathogenesis of endometriosis // *Hum. Reprod.* 2019. Vol. 34. No. 4. P. 646–658. DOI: 10.1093/humrep/dez019
42. Burns K.A., Thomas S.Y., Hamilton K.J., et al. Early endometriosis in females is directed by immune-mediated estrogen receptor  $\alpha$  and IL-6 cross-talk // *Endocrinology.* 2018. Vol. 159. No. 1. P. 103–118. DOI: 10.1210/en.2017-00562
43. Waugh K., Snell-Bergeon J., Michels A., et al. Increased inflammation is associated with islet autoimmunity and type 1 diabetes in the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) // *PLoS One.* 2017. Vol. 12. No. 4. DOI: 10.1371/journal.pone.0174840
44. Медикаментозная терапия генитального эндометриоза: реалии и перспективы: руководство для врачей / под ред. М.И. Ярмолинской. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. DOI: 10.33029/9704-6034-4-MET-2021-1-384
45. Ярмолинская М.И. Цитокиновый профиль перитонеальной жидкости и периферической крови больных с наружным генитальным эндометриозом // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2008. Т. 57. № 3. С. 30–34.
46. Ярмолинская М.И., Ганбарли Н.Ф., Ткаченко Н.Н., и др. Киспептин и синдром поликистозных яичников — есть ли связь? // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017. Т. 66. № 6. С. 73–80. DOI: 10.17816/JOWD66673-80
47. Timologou A., Zafrakas M., Grimbizis G., et al. Immunohistochemical expression pattern of metastasis suppressors KAI1 and KISS1 in endometriosis and normal endometrium // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016. Vol. 199. P. 110–115. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.004
48. Blasco V., Pinto F.M., Fernández-Atucha A., et al. Female infertility is associated with an altered expression of the neurokinin B/neurokinin B receptor and kisspeptin/kisspeptin receptor systems in ovarian granulosa and cumulus cells // *Fertil. Steril.* 2020. Vol. 114. No. 4. P. 869–878. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.006
49. Codner E., Merino P.M., Tena-Sempere M. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings // *Hum. Reprod. Update.* 2012. Vol. 18. No. 5. P. 568–585. DOI: 10.1093/humupd/dms024
50. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей / под ред. Э.К. Айламазян, Е.И. Абашовой, О.Н. Аржановой, и др. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
51. Григорян О.Р., Красновская Н.С., Михеев Р.К., и др. Состояние овариального резерва у женщин с сахарным диабетом 1 типа в репродуктивном периоде // *Сахарный диабет.* 2018. Т. 21. № 4. С. 264–270. DOI: 10.14341/DM9480
52. Jonasson J.M., Brismar K., Sparén P., et al. Fertility in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study in Sweden // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. No. 9. P. 2271–2276. DOI: 10.2337/dc06-2574
53. Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2006. Т. 55. № 1. С. 85–89.
54. Айламазян Э.К., Ярмолинская М.И., Ганбарли Н.Ф. и др. Роль метастина в патогенезе наружного генитального эндометриоза // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017. Т. 66. № 3. С. 16–24. DOI: 10.17816/JOWD66316-24

## REFERENCES

1. Dedov I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus.* 2021;24(3):204–221. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM12759
2. Deltisidou A., Lemonidou C., Zarikas V., et al. Oligomenorrhoea in adolescents with type 1 diabetes mellitus: relationship to glycaemic control. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;153(1):62–66. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.07.027
3. Sibirskaja E.V., Adamyan L.V., Koltunov I.E., et al. Menstrual function in girls with diabetes mellitus 1 type. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2015;21(3):84–88. (In Russ.) DOI: 10.17116/repro201521384-88
4. Tolpygina M.G., Tarasova M.A., Borovik N.V., et al. Effect of diabetes compensation on ovarian function recovery in women of reproductive age with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2018;67(5):42–49. DOI: 10.17816/JOWD67542-49
5. Castellano J.M., Bentsen A.H., Mikkelsen J.D., et al. Kisspeptins: bridging energy homeostasis and reproduction. *Brain Res.* 2010;1364:129–138. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.08.057
6. Kauffman A.S., Park J.H., McPhie-Lalmansingh A.A., et al. The kisspeptin receptor GPR54 is required for sexual differentiation of the brain and behavior. *J Neurosci.* 2007;27(33):8826–8835. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2099-07.2007
7. Liu N., Lapcevic R.K., Underhill C.B., et al. Metastatin: a hyaluronan-binding complex from cartilage that inhibits tumor growth. *Cancer Res.* 2001;61(3):1022–1028.
8. Lapatto R., Pallais J.C., Zhang D., et al. Kiss1-/- mice exhibit more variable hypogonadism than Gpr54-/- mice. *Endocrinology.* 2007;148(10):4927–4936. DOI: 10.1210/en.2007-0078

9. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358(7):709–715. DOI: 10.1056/NEJMoa073443
10. West A, Vojta PJ, Welch DR, et al. Chromosome localization and genomic structure of the KiSS-1 metastasis suppressor gene (KISS1). *Genomics*. 1998;54(1):145–148. DOI: 10.1006/geno.1998.5566
11. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature*. 2001;411(6837):613–617. DOI: 10.1038/35079135
12. Topaloglu AK, Tello JA, Kotan LD, et al. Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med*. 2012;366(7):629–635. DOI: 10.1056/NEJMoa1111184
13. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*. 2003;349(17):1614–1627. DOI: 10.1056/NEJMoa035322
14. Funes S, Hedrick JA, Vassileva G, et al. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;312(4):1357–1363. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.11.066
15. : Endotext [Internet]. Marques P, Skorupskaite K, Rozario KS, et al. Physiology of GnRH and Gonadotropin Secretion. 2000 [cited 2023 Jun 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279070/>
16. Goodman RL, Herbison AE, Lehman MN, et al. Neuroendocrine control of gonadotropin-releasing hormone: pulsatile and surge modes of secretion. *J Neuroendocrinol*. 2022;34(5). DOI: 10.1111/jne.13094
17. Ruohonen ST, Gaytan F, Usseglio Gaudi A, et al. Selective loss of kisspeptin signaling in oocytes causes progressive premature ovulatory failure. *Hum Reprod*. 2022;37(4):806–821. DOI: 10.1093/humrep/deab287
18. Ruohonen ST, Poutanen M, Tena-Sempere M. Role of kisspeptins in the control of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis: old dogmas and new challenges. *Fertil Steril*. 2020;114(3):465–474. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.038
19. Masumi S, Lee EB, Dilower I, et al. The role of Kisspeptin signaling in Oocyte maturation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13. DOI: 10.3389/fendo.2022.917464
20. Jayasena CN, Abbara A, Comninou AN, et al. Kisspeptin-54 triggers egg maturation in women undergoing *in vitro* fertilization. *J Clin Invest*. 2014;124(8):3667–3677. DOI: 10.1172/JCI75730
21. Abbara A, Jayasena CN, Christopoulos G, et al. Efficacy of kisspeptin-54 to trigger oocyte maturation in women at high risk of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) during *In Vitro* Fertilization (IVF) therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3322–3331. DOI: 10.1210/jc.2015-2332
22. Hu KL, Chen Z, Li X, et al. Advances in clinical applications of kisspeptin-GnRH pathway in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1). DOI: 10.1186/s12958-022-00953-y
23. Abbara A, Clarke S, Islam R, et al. A second dose of kisspeptin-54 improves oocyte maturation in women at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a phase 2 randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2017;32(9):1915–1924. DOI: 10.1093/humrep/dex253
24. Dudek M, Kotodziejewski PA, Pruszyńska-Oszmałek E, et al. Effects of high-fat diet-induced obesity and diabetes on Kiss1 and GPR54 expression in the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal (HPG) axis and peripheral organs (fat, pancreas and liver) in male rats. *Neuropeptides*. 2016;56:41–49. DOI: 10.1016/j.npep.2016.01.005
25. Bowe JE, Foot VL, Amiel SA, et al. GPR54 peptide agonists stimulate insulin secretion from murine, porcine and human islets. *Islets*. 2012;4(1):20–23. DOI: 10.4161/isl.18261
26. Cockwell H, Wilkinson DA, Bouzayen R, et al. KISS1 expression in human female adipose tissue. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(1):143–147. DOI: 10.1007/s00404-012-2514-0
27. Yamasaki M, Kuwahara A, Iwasa T, et al. Development-related changes in the expression of the ovarian Kiss1 and Kiss1r genes and their sensitivity to human chorionic gonadotropin in prepubertal female rats. *J Reprod Dev*. 2017;63(4):409–414. DOI: 10.1262/jrd.2016-179
28. Chakravarthy VP, Khristi V, Ghosh S, et al. ESR2 is essential for gonadotropin-induced Kiss1 expression in granulosa cells. *Endocrinology*. 2018;159(11):3860–3873. DOI: 10.1210/en.2018-00608
29. Radovick S, Babwah AV. Regulation of Pregnancy: evidence for major roles by the uterine and placental kisspeptin/KISS1R signaling systems. *Semin Reprod Med*. 2019;37(4):182–190. DOI: 10.1055/s-0039-3400966
30. Schaefer J, Vilos AG, Vilos GA, et al. Uterine kisspeptin receptor critically regulates epithelial estrogen receptor  $\alpha$  transcriptional activity at the time of embryo implantation in a mouse model. *Mol Hum Reprod*. 2021;27(10). DOI: 10.1093/molehr/gaab060
31. Navarro VM, Castellano JM, Fernández-Fernández R, et al. Characterization of the potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide, the natural ligand of GPR54. *Endocrinology*. 2005;146(1):156–163. DOI: 10.1210/en.2004-0836
32. Backholer K, Bowden M, Gamber K, et al. Melanocortins mimic the effects of leptin to restore reproductive function in lean hypogonadotropic ewes. *Neuroendocrinology*. 2010;91(1):27–40. DOI: 10.1159/000260060
33. Yarmolinskaya MI, Ailamazyan EK. Genital'nyi endometrioz. Razlichnye grani problemy. Saint Petersburg: Eco-Vector; 2017. (In Russ.)
34. Simmen RCM, Brown DM, Quick CM, et al. Co-morbidity of type 1 diabetes and endometriosis: bringing a new paradigm into focus. *J Endocrinol*. 2019;243: R47–R57. DOI: 10.1530/JOE-19-0248
35. Osum KC, Burrack AL, Martinov T, et al. Interferon-gamma drives programmed death-ligand 1 expression on islet  $\beta$  cells to limit T cell function during autoimmune diabetes. *Sci Rep*. 2018;8(1). DOI: 10.1038/s41598-018-26471-9
36. Gueuvoghlian-Silva BY, Bellelis P, Barbeiro DF, et al. Treg and NK cells related cytokines are associated with deep rectosigmoid endometriosis and clinical symptoms related to the disease. *J Reprod Immunol*. 2018;126:32–38. DOI: 10.1016/j.jri.2018.02.003
37. Kocbek V, Grandi G, Blank F, et al. TNF $\alpha$ -induced IKK $\beta$  complex activation influences epithelial, but not stromal cell survival in endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2016;22(11):768–777. DOI: 10.1093/molehr/gaw054
38. Qiao YC, Chen YL, Pan YH, et al. The change of serum tumor necrosis factor alpha in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4). DOI: 10.1371/journal.pone.0176157
39. Nothnick WB, Falcone T, Olson MR, et al. macrophage migration inhibitory factor receptor, CD74, is overexpressed in human and baboon (*papio anubis*) endometriotic lesions and modulates endometriotic epithelial cell survival and interleukin 8 expression. *Reprod Sci*. 2018;25(11):1557–1566. DOI: 10.1177/1933719118766262
40. Sánchez-Zamora YI, Juárez-Avelar I, Vázquez-Mendoza A, et al. Altered macrophage and dendritic cell response in *Mif*<sup>-/-</sup> mice reveals a role of *Mif* for inflammatory-Th1 response in type 1 diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;2016. DOI: 10.1155/2016/7053963

41. Gou Y, Li X, Li P, et al. Estrogen receptor  $\beta$  upregulates CCL2 via NF- $\kappa$ B signaling in endometriotic stromal cells and recruits macrophages to promote the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod.* 2019;34(4):646–658. DOI: 10.1093/humrep/dez019
42. Burns KA, Thomas SY, Hamilton KJ, et al. Early endometriosis in females is directed by immune-mediated estrogen receptor  $\alpha$  and IL-6 cross-talk. *Endocrinology.* 2018;159(1):103–118. DOI: 10.1210/en.2017-00562
43. Waugh K, Snell-Bergeon J, Michels A, et al. Increased inflammation is associated with islet autoimmunity and type 1 diabetes in the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *PLoS One.* 2017;12(4). DOI: 10.1371/journal.pone.0174840
44. Медикаментозная терапия генитального эндометриоза: реалии и перспективы: руководство для врачей. Ed. by M.I. Yarmolinskaya. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ.) DOI: 10.33029/9704-6034-4-MET-2021-1-384
45. Yarmolinskaya M.I. Cytokine profile of peritoneal fluid and peripheral blood in patients with pelvic endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2008;57(3):30–34. (In Russ.)
46. Yarmolinskaya MI, Ganbarli NF, Tkachenko NN, et al. Kisspeptin and polycystic ovary syndrome — is there any connection? *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2017;66(6):73–80. (In Russ.) DOI: 10.17816/JOWD66673-80
47. Timologou A, Zafrafas M, Grimbizis G, et al. Immunohistochemical expression pattern of metastasis suppressors KAI1 and KISS1 in endometriosis and normal endometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;199:110–115. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.004
48. Blasco V, Pinto FM, Fernández-Atucha A, et al. Female infertility is associated with an altered expression of the neurokinin B/neurokinin B receptor and kisspeptin/kisspeptin receptor systems in ovarian granulosa and cumulus cells. *Fertil Steril.* 2020;114(4):869–878. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.006
49. Codner E, Merino PM, Tena-Sempere M. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. *Hum Reprod Update.* 2012;18(5):568–585. DOI: 10.1093/humupd/dms024
50. Sakharnyi diabiet i reproduktivnaya sistema zhenshchiny: rukovodstvo dlya vrachei. Ed. by E.K. Ailamazyan, E.I. Abashova, O.N. Arzhanova, et al. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.)
51. Grigoryan OR, Krasnovskaya NS, Mikheev RK, et al. Ovarian reserve in reproductive age women with type 1 diabetes. *Diabetes mellitus.* 2018;21(4):264–270. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM9480
52. Jonasson JM, Brismar K, Sparén P, et al. Fertility in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care.* 2007;30(9):2271–2276. DOI: 10.2337/dc06-2574
53. Poteen VV, Borovik NV, Tiselko AV. Diabetes mellitus and female reproductive system. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2006;55(1):85–89. (In Russ.)
54. Ailamazyan EK, Yarmolinskaya MI, Ganbarli NF, et al. The role of metastin in pathogenesis of genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2017;66(3):16–24. (In Russ.) DOI: 10.17816/JOWD66316-24

## ОБ АВТОРАХ

\* **Елена Владимировна Мишарина**, канд. мед. наук;  
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,  
Менделеевская линия, д. 3;  
ORCID: 0000-0002-0276-7112;  
ResearcherID: K-2720-2018;  
Scopus Author ID: 57200069538;  
eLibrary SPIN: 7350-5674;  
e-mail: mishellena@gmail.com

**Наталья Сергеевна Осиновская**, канд. биол. наук;  
ORCID: 0000-0001-7831-9327;  
ResearcherID: K-1168-2018;  
Scopus Author ID: 6507794800;  
eLibrary SPIN: 3190-2307;  
e-mail: natosinovskaya@mail.ru

**Мария Игоревна Ярмолинская**, д-р мед. наук,  
профессор, профессор РАН;  
ORCID: 0000-0002-6551-4147;  
ResearcherID: P-2183-2014;  
Scopus Author ID: 7801562649;  
eLibrary SPIN: 3686-3605;  
e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

## AUTHORS INFO

\* **Elena V. Misharina**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
address: 3 Mendeleevskaya Line,  
Saint Petersburg, 199034, Russia;  
ORCID: 0000-0002-0276-7112;  
ResearcherID: K-2720-2018;  
Scopus Author ID: 57200069538;  
eLibrary SPIN: 7350-5674;  
e-mail: mishellena@gmail.com

**Natalia S. Osinovskaya**, Cand. Sci. (Biol.);  
ORCID: 0000-0001-7831-9327;  
ResearcherID: K-1168-2018;  
Scopus Author ID: 6507794800;  
eLibrary SPIN: 3190-2307;  
e-mail: natosinovskaya@mail.ru

**Maria I. Yarmolinskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Professor of the Russian Academy of Sciences;  
ORCID: 0000-0002-6551-4147;  
ResearcherID: P-2183-2014;  
Scopus Author ID: 7801562649;  
eLibrary SPIN: 3686-3605;  
e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author