



## ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА

© М.Г. Толпыгина, Е.И. Абашова, Н.В. Боровик, А.В. Тиселько

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

Для цитирования: Толпыгина М.Г., Абашова Е.И., Боровик Н.В., Тиселько А.В. Патогенез нарушения функции яичников у женщин с сахарным диабетом 1-го типа // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 1. — С. 5–12. doi: 10.17816/JOWD6715-12

Поступила в редакцию: 08.11.2017

Принята к печати: 20.12.2017

■ Рассмотрены основные представления о патогенезе нарушений функций яичников у женщин с сахарным диабетом (СД) 1-го типа. Проанализирована роль повышенного опиоидного и дофаминергического тонуса в патогенезе снижения синтеза гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом у женщин с СД 1-го типа. Приведены данные о связи гормональной недостаточности яичников у женщин с СД 1-го типа с возможным повреждением механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом, интактность которого необходима для созревания доминантного фолликула и овуляции. Приведены результаты исследований, дающие основание предполагать, что высокие дозы экзогенно вводимого инсулина при СД 1-го типа приводят к стимуляции синтеза андрогенов в тека-клетках и строме яичников и развитию овариальной гиперандрогемии, а также синдрому поликистозных яичников. Помимо экзогенной гиперинсулинемии, в патогенезе нарушений функций яичников доказано значение дефицита эндогенного инсулина, приводящего к нарушению стероидогенеза в тканях яичника и к ановуляции. Проанализирована роль дефицита инсулина и гипергликемии в развитии метаболического стресса, лежащего в основе нарушений функций яичников у больных СД 1-го типа.

■ **Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа; гипергликемия; инсулин; гиперандрогемия; функция яичников.

## PATHOGENESIS OF OVARIAN DYSFUNCTION IN WOMEN WITH DIABETES MELLITUS 1 TYPE

© M.G. Tolpigina, E.I. Abashova, N.V. Borovik, A.V. Tiselko

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

For citation: Tolpigina MG, Abashova EI, Borovik NV, Tiselko AV. Pathogenesis of ovarian dysfunction in women with diabetes mellitus 1 type. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(1):5-12. doi: 10.17816/JOWD6715-12

Received: 08.11.2017

Accepted: 20.12.2017

■ The main ideas about the pathogenesis of ovarian dysfunction in women with diabetes mellitus (DM) type 1 are presented. The role of increased opioid and dopaminergic tone in the pathogenesis of reducing the synthesis of the gonadotropin-releasing hormone by the hypothalamus in women with type 1 diabetes was analyzed. Presented the data of relationship between ovarian hormonal insufficiency in women with type 1 diabetes with possible damage of positive feedback mechanism of the ovaries and the pituitary gland, which intactness is necessary for the maturation of the dominant follicle and ovulation. The results of studies, suggested that the high doses of exogenously administered insulin in type 1 DM lead to stimulation of androgen synthesis in teca cells and ovarian stroma and the development of ovarian hyperandrogenemia, as well as polycystic ovary syndrome, are reduced. In addition to exogenous hyperinsulinemia, in the pathogenesis of ovarian dysfunction, the value of the deficiency of endogenous insulin, leading to a violation of steroidogenesis in the tissues of the ovary and anovulation, is proved. The role of insulin deficiency and hyperglycemia in the development of metabolic stress lead to ovarian dysfunction in patients with type 1 diabetes was analyzed.

■ **Keywords:** diabetes mellitus 1 type; hyperglycemia; insulin; hyperandrogenemia; ovarian function.

Сахарный диабет 1-го типа — полигенное, многофакторное заболевание, в основе которого лежит иммуноопосредованная или идиопатическая деструкция  $\beta$ -клеток под-

желудочной железы, приводящая к абсолютной недостаточности инсулина. Негативное влияние сахарного диабета (СД) 1-го типа на репродуктивную систему женщины общепри-

звано. Неудовлетворительная компенсация СД 1-го типа с раннего детского возраста приводит к формированию синдрома Мориака, одним из проявлений которого выступает первичная аменорея. Менее выраженная декомпенсация сахарного диабета сопровождается задержкой полового развития и нарушениями менструального цикла. В основе нарушений менструального цикла при СД 1-го типа лежит нормогонадотропная недостаточность яичников [1]. Овариальная недостаточность выявляется у 62,2 % женщин с сахарным диабетом 1-го типа [2].

В патогенезе нарушений функции яичников у женщин с СД 1-го типа, по данным литературы, имеют значение такие факторы, как усиление опиоидного и дофаминергического торможения продукции гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом; повреждение механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом; аутоиммунные поражения яичников; метаболический стресс, вызванный гипергликемией; недостаток собственного инсулина; применение высоких доз экзогенно вводимого инсулина [2–10].

Ключевую роль в гормональной регуляции женской репродуктивной системы играет гипоталамус. Аркуатное ядро гипоталамуса является местом продукции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ, гонадолиберина), стимулирующего синтез и секрецию гипофизом лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [11]. Известно, что в контроле секреции гонадолиберина принимают участие нейротрансмиттеры. Так, норадреналин, ацетилхолин и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) стимулируют выброс ГнРГ гипоталамусом, а дофамин и серотонин тормозят его выработку. Эндогенные опиоидные пептиды (эндорфины, энкефалины, динорфины), действуя на рецепторы пре- и постсинаптических мембран гонадолиберинсекретирующих нейронов, тормозят продукцию нейрогомона непосредственно в аркуатных ядрах гипоталамуса [11]. Гормональная недостаточность яичников у больных СД 1-го типа может быть обусловлена усилением опиоидного и дофаминергического торможения продукции ГнРГ гипоталамусом. E. Godrum et al. [12] выдвинули предположение, что влияние дофамина на синтез гормонов может быть связано с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера у больных СД 1-го типа, так как при введении дофамина у женщин с СД 1-го типа

значительно снижался уровень ЛГ, чего не происходило у женщин без СД 1-го типа. H. Djursing et al. установили, что повышенный дофаминергический тонус, подавляя синтез ГнРГ, служит основной причиной аменореи у женщин с СД 1-го типа [4]. A. Giustina et al. [13] у больных СД 1-го типа обнаружили антитела к ключевому ферменту синтеза ГАМК (декарбоксилазе глутаминовой кислоты) и, как следствие, снижение концентрации ГАМК, стимулирующей выброс ГнРГ.

Доказательства участия повышенного опиоидного тонуса в патогенезе снижения синтеза ГнРГ у женщин с СД 1-го типа были получены в исследовании с налоксоном (опиатным антагонистом, увеличивающим секрецию гонадотропинов). В группе больных диабетом с продолжительностью заболевания менее 10 лет и в группе здоровых женщин наблюдалось сходное повышение концентрации ЛГ при введении налоксона, а в группе больных с длительностью заболевания более 10 лет оно было значительно ниже. Была установлена отрицательная корреляция между максимальным уровнем ЛГ в ответ на введение налоксона и длительностью заболевания [14]. Однако в исследовании O'Hare et al. [15] не было выявлено существенных изменений в концентрации гормонов (ФСГ, ЛГ) при введении налоксона, что дало основание авторам утверждать, что гипогонадотропная аменорея при СД 1-го типа не связана с повышенным опиатным тонусом.

Повреждение пульсовой генерации ГнРГ у женщин с СД 1-го типа приводит к снижению гонадотропной функции гипофиза. Тем не менее у больных СД 1-го типа содержание гонадотропинов в крови (ФСГ, ЛГ) обычно не выходит за пределы их базального уровня у здоровых женщин, овуляторный пик гонадотропинов отсутствует или снижен [2, 3]. У женщин с СД 1-го типа и аменореей отмечено снижение концентрации ФСГ и ЛГ по сравнению с больными диабетом с регулярным циклом [16], при этом ответ гипофиза на стимуляцию ГнРГ одинаков в обеих группах. Djursing et al. [17] наблюдали нормальный ответ ФСГ в ответ на стимуляцию ГнРГ, несмотря на низкий уровень эстрадиола в плазме у женщин с аменореей и СД 1-го типа, но в то же время был отмечен сниженный ответ ЛГ. Grossman et al. в своей работе [18] сообщили о нормальном ответе ЛГ при стимуляции ГнРГ у женщин с СД 1-го типа. S.A. South et al. [19] выявили снижение импульсной активности и концентрации ЛГ у женщин

с СД 1-го типа и аменореей по сравнению со здоровыми женщинами, но также отметили нормальный ответ ЛГ на стимуляцию ГнРГ. Эти исследования также дают основание предположить, что нарушения менструального цикла у женщин с СД 1-го типа скорее связаны с первичными нарушениями в гипоталамусе [19].

У женщин с СД 1-го типа с овариальной недостаточностью описано снижение уровня пролактина. Однако ответ пролактина на стимуляцию метроклопрамидом (антагонистом дофамина) снижен только у женщин с СД 1-го типа и аменореей [16]. Эти результаты также дают основание предполагать, что повышенная центральная дофаминергическая активность через торможение секреции ГнРГ может быть причиной нарушений функции яичников при диабете [20].

Имеются данные о связи гормональной недостаточности яичников у женщин с СД 1-го типа с возможным повреждением механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом, интактность которого необходима для созревания доминантного фолликула и овуляции. Так, при введении эстрадиола, модулирующего предовуляторное повышение эстрогенов в крови здоровых женщин, у больных диабетом с аменореей не происходило адекватного усиления секреции ЛГ и ФСГ гипофизом [3].

Большое значение в патогенезе сахарного диабета 1-го типа уделяют аутоиммунным нарушениям. Нередко СД 1-го типа ассоциируется с другими аутоиммунными заболеваниями, а в сыворотке крови больных диабетом могут определяться повышенные титры антител к тиреоидной пероксидазе, париетальным клеткам желудка, к антигенам ткани яичников и надпочечников [10, 21, 22]. Также нельзя исключить и возможное аутоиммунное поражение ткани яичников, следствием которого может стать развитие овариальной недостаточности. Благодаря широкому внедрению в клиническую практику высокотехнологичных методов иммунологического обследования стали возможны исследования овариальных антител к различным антигенным структурам яичников (ОО — ооплазма, ZP — блестящая оболочка, MG — зернистая оболочка, TI — внутренний слой теки, LC — клетки желтого тела, AN — антинуклеарные аутоантитела) [10, 22]. По данным Е.В. Сибирской; И.П. Мешковой и др., В.В. Потина и др. [5, 10, 21], в крови части больных диабетом определяется повышенное содержание антиовариальных ауто-

антител, что позволяет связать овариальную недостаточность у этих женщин с аутоиммунным поражением яичников. Частота выявления антиовариальных аутоантител при СД 1-го типа, по разным данным, колеблется от 3,6 до 67,9 % [2, 5, 10, 22]. Антиовариальные антитела у больных СД 1-го типа встречаются гораздо чаще, чем в группе здоровых женщин аналогичного возраста. Некоторые исследователи объясняют этот факт наличием перекрестной реакции стероидпродуцирующих клеток — как гонад, так и надпочечников, не исключая при этом наличие в сыворотке крови обследованных больных дополнительно и аутоантител к ткани надпочечников [22]. По данным И.П. Мешковой и др. [10], в отличие от данных зарубежных авторов [22], не было обнаружено зависимости между частотой выявления овариальных аутоантител и временем дебюта СД 1-го типа, а также частотой нарушений менструального цикла. В работе Е.В. Сибирской [5] при определении уровня аутоантител к ткани яичников ни у одной женщины с СД 1-го типа не было обнаружено повышения титра антител выше допустимой нормы, но была выявлена прямая зависимость между уровнем концентрации антител и степенью тяжести СД 1-го типа. При этом антитела к ткани яичника были повышены в дебюте СД 1-го типа и имели стойкую тенденцию к снижению с увеличением длительности основного заболевания. Эти данные указывают на возможность развития аутоиммунной агрессии к ткани яичников в самом начале заболевания СД 1-го типа [5].

Одним из следствий аутоиммунных нарушений при СД 1-го типа часто является аутоиммунный тиреоидит (АИТ), и при развитии гипотиреоза у 50 % больных наблюдается гиперпролактинемия, приводящая к нарушению фолликулогенеза и овуляции. В работе Е.В. Сибирской [5] отмечена тенденция к увеличению частоты АИТ, а также повышение концентрации уровня антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе с увеличением продолжительности течения СД 1-го типа. АИТ был выявлен у 28,3 % женщин, что в 3,5 раза чаще, чем в популяции. Взаимосвязь между наличием АИТ и нарушением менструальной функции при СД 1-го типа, возможно, доказывает влияние гипофункции щитовидной железы, связанной с образованием антител к собственной железе, на патологические изменения репродуктивной системы при СД 1-го типа. Авторы предполагают, что преобладание АИТ

над другой патологией щитовидной железы у больных СД 1-го типа сопряжено с общностью патогенетических механизмов формирования указанных заболеваний, причиной которых является полигландулярная аутоиммунная агрессия [5]. СД 1-го типа может быть составной частью аутоиммунного полигландулярного синдрома — аутосомно-рецессивно наследуемого заболевания, включающего также гипопаратиреоз, первичную хроническую надпочечниковую недостаточность. Связь СД 1-го типа, АИТ и аутоиммунного оофорита подтверждена многочисленными исследованиями [5, 10, 21, 22]. Таким образом, вопрос о роли аутоиммунного поражения ткани яичников в патогенезе нарушений функционирования репродуктивной системы у женщин с СД 1-го типа в настоящее время остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Известно, что при сахарном диабете 2-го типа гиперинсулинемия играет существенную роль в развитии овариальной гиперандрогенемии за счет гиперпродукции ЛГ гипофизом, повышения чувствительности яичников к гонадотропной стимуляции и снижения синтеза печенью секс-связывающего глобулина (ССГ) [11, 23]. В последнее время появилось много работ, дающих основание предполагать, что высокие дозы экзогенно вводимого инсулина при СД 1-го типа приводят к стимуляции синтеза андрогенов в тека-клетках и строме яичников и развитию овариальной гиперандрогенемии, а также синдрому поликистозных яичников (СПЯ) [2, 24–27]. Инсулин и ИФР-1 стимулируют синтез андрогенов в тека-клетках ткани яичников [24]. Несмотря на снижение в периферических тканях чувствительности к инсулину, сохраняется его стимулирующее влияние в ткани яичников благодаря высокому сродству к имеющимся там рецепторам ИФР-1. В исследованиях *in vitro* было показано, что инсулин действует синергически с ЛГ, стимулируя синтез тестостерона тека-клетками ткани яичника. Это действие инсулина включает в себя связывание инсулина с инсулиновыми рецепторами, рецепторами ИФР-1, гибридными рецепторами в яичниках, а также регуляцию рецепторов 1-го типа ИФР, снижение связывания ИФР с протеином 1 и активацию системы ИФР-1 [25]. Таким образом, инсулин увеличивает ЛГ-индуцированный синтез и секрецию андрогенов. Кроме того, гиперинсулинемия может стимулировать рост антральных фолликулов, повышая чувствительность зернистых кле-

ток к ФСГ, тем самым увеличивая количество и размер фолликулов и объем яичников [25]. Инсулин может прямо подавлять продукцию ССГ печенью, таким образом являясь основным регулятором синтеза ССГ. Понижение уровня ССГ приводит к возрастанию концентрации свободного и, следовательно, биологически активного тестостерона [23].

Многими авторами [2, 5, 8, 28] установлена связь между овариальной недостаточностью у больных диабетом 1-го типа и введением относительно высоких доз инсулина. В работе X. Gaete [8] была выявлена положительная корреляция между изменчивостью менструального цикла у девушек с СД 1-го типа и дозой вводимого инсулина. Н.М. Подзолкова [28] большую частоту нарушений менструального цикла наблюдала у пациенток с потребностью в более высоких дозах инсулина. Согласно результатам исследования Е.В. Сибирской [5], женщины с СД 1-го типа, применявшие инсулин в дозах, превышающих 50 Ед в сутки, в 80 % случаев имели выраженные нарушения менструального цикла. Авторы предполагают, что высокие дозы экзогенного инсулина приводят к снижению пороговой чувствительности к регулирующему действию половых стероидов, потенцирующих эффект гонадотропинов путем повышения чувствительности рецепторов к ЛГ, что, в свою очередь, приводит к усилению андрогенеза в тека-ткани и строме яичников, гиперандрогенемии и атрезии фолликулов.

В исследовании D.C. Vucholtz [27], проведенном на ягнятах с вызванным химическим некрозом инсулинсекретирующей ткани, было показано, что инсулин или вызываемые инсулином изменения в уровне глюкозы модулируют частоту импульсов секреции ЛГ: при введении им препаратов инсулина и устранении гипергликемии происходило увеличение и поддержание импульсной секреции ЛГ до его уровня в преддиабетическом состоянии. Через 24 часа после отмены инсулина происходило снижение частоты импульсной секреции ЛГ и продолжение его снижения после 96 часов отмены инсулина, повторное же введение инсулина через 24 часа вновь приводило к увеличению импульсной секреции ЛГ.

Интересно, что гирсутизм у женщин с СПЯ и СД 1-го типа менее выражен, что ряд авторов объясняют нормальной концентрацией ССГ и, как следствие, более низким уровнем свободных андрогенов [25, 26, 29]. В некоторых исследованиях [26, 29] основным лаборатор-

ным признаком гиперандрогемии у женщин с СПЯ и СД 1-го типа было увеличение общего тестостерона и не наблюдалось снижения уровня ССГ в отличие от женщин с СПЯ без СД 1-го типа. Авторы объясняют такую разницу в концентрации ССГ при СД 1-го типа и без него тем, что основным регулятором концентрации ССГ служит уровень инсулина в воротной вене, а при СД 1-го типа инсулин вводится подкожно [26, 29]. Авторы предполагают, что основной источник гиперандрогемии при СД 1-го типа — яичники, а нормальные уровни ССГ способствуют у таких больных снижению доставки свободных андрогенов в ткани и, соответственно, уменьшению клинических проявлений гиперандрогемии.

Е. Codner et al. [30] сравнивали клинические, гормональные и ультразвуковые характеристики женщин с СПЯ и СД 1-го типа, женщин с СПЯ без СД 1-го типа и здоровых женщин. Число баллов по шкале Ферримана – Галвея, уровень свободного тестостерона, индекс андрогенов, 17-ОНР и объем яичников были увеличены в обеих группах женщин с СПЯ по сравнению со здоровыми женщинами. Однако уровень андростендиона, соотношение ЛГ/ФСГ, уровень АМГ и число фолликулов были выше, а уровень ССГ был ниже в группе женщин с СПЯ по сравнению с группой женщин с СД 1-го типа и СПЯ и группой здоровых женщин. Таким образом, у женщин с СД 1-го типа и СПЯ были нормальные уровни АМГ, ингибина В, эстрадиола, ССГ и ЛГ/ФСГ, что указывает на то, что патогенез гиперандрогемии у женщин с СД 1-го типа отличается от такового при СПЯ. Поскольку уровень гирсутизма и андрогенов был одинаков в обеих группах с СПЯ, авторы предполагают, что сам инсулин действует аналогично гонадотропину, стимулируя синтез фолликулов в яичниках, не увеличивая уровень АМГ.

Е. Codner et al. [31] у девушек препубертатного возраста наблюдали повышение уровня АМГ, ингибина В и ДЭА-S по сравнению с их ровесницами без СД 1-го типа. В пубертатном возрасте отмечалось снижение уровня АМГ у девушек с СД 1-го типа, и его уровень становился ниже, чем у здоровых девушек без диабета на 4–5-й стадии Таннера. Авторы предполагают, что повышенные уровни АМГ и ингибина В указывают на большое количество фолликулов у девушек с СД 1-го типа в детском возрасте, к чему может приводить лечение инсулином. Различия уровня АМГ у девушек с СД 1-го типа в препубертатном и пубертатном возрасте авторы

объясняют тем, что эффект СД 1-го типа на фолликулогенез изменяется после повышения уровня гонадотропина во время полового созревания.

Кроме экзогенной гиперинсулинемии, в патогенезе нарушений функций яичников может играть определенную роль и дефицит эндогенного инсулина. Так как инсулин имеет большое значение в синтезе андрогенов в тека-клетках и строме яичников [24], то при длительной гипергликемии и хроническом дефиците инсулина при СД 1-го типа могут нарушаться процессы стероидогенеза в яичниках, приводящие к хронической ановуляции [21, 32].

Вместе с тем дефицит инсулина и гипергликемия способствуют развитию метаболического стресса и могут лежать в основе нарушений функций яичников у больных СД 1-го типа. Гипергликемия вызывает сосудистые осложнения диабета, а генерализованное повреждение сосудов у больных с длительной декомпенсацией СД 1-го типа способствует нарушению кровоснабжения органов и тканей, приводя к необратимым метаболическим изменениям, в том числе и в органах репродуктивной системы [32–35]. Гипергликемия также оказывает токсическое действие, заключающееся в активации биохимических изменений, приводящих к повреждению сосудистой стенки на клеточном и мембранном уровнях [36]. Механизм повреждающего действия гипергликемии заключается в накоплении чрезмерного количества конечных продуктов гликирования (КПГ) на длительно существующих белках внеклеточного матрикса и ДНК в тканях, в которых развиваются сосудистые осложнения. Конечные продукты гликирования, образующиеся при неферментативном гликировании и окислении белков, служат биомаркерами метаболического стресса у больных СД 1-го типа [35, 37]. Длительная гипергликемия обуславливает накопление в ткани яичников КПГ [38, 39]. Метаболический и окислительный стресс нарушает перифолликулярную васкуляризацию яичников. Эти изменения способны нарушать рост и созревание фолликулов [40]. В исследованиях *in vitro* было доказано, что фармакологическое ингибирование КПГ в тканях предотвращает развитие сосудистых осложнений [36].

Еще одним проявлением метаболического стресса, вызванного токсическим действием гипергликемии, выступает увеличение апоптоза ГнРГ-нейронов гипоталамуса [6, 41, 42]. В регуляции импульсной секреции ГнРГ важ-

ную роль играет кисспептин, продуцируемый kiss1-нейронами гипоталамуса [43, 44]. Предполагается, что kiss1-нейроны чувствительны к метаболическим изменениям, свойственным сахарному диабету, которые вызывают супрессию kiss1-нейронов и уменьшение количества кисспептина в гипоталамусе [45]. При резкой потере массы тела вследствие декомпенсации СД выявлено снижение уровня лептина в крови, которое приводит к супрессии kiss1-нейронов и снижению уровня кисспептина в гипоталамусе, что, в свою очередь, уменьшает секрецию ГнРГ [9, 46, 47].

Еще одна из гипотез, объясняющая патогенетические механизмы овариальной недостаточности при СД, состоит в том, что при декомпенсации диабета происходит энергетическое голодание в организме, вызванное массивной потерей глюкозы с мочой, снижение массы тела, что воспринимается организмом как стресс. При стрессе нарушается гомеостаз, индуцируется тоническая секреция ЛГ на короткий или длительный период [5]. В первом случае исчезает циклический пик секреции ЛГ, а уровень его базальной секреции повышается, приводя в ряде случаев к ановуляции. При хроническом стрессе, возникающем на фоне длительной декомпенсации СД, наблюдается стойкое повышение тонической секреции ЛГ, что может способствовать развитию поликистозных изменений в яичниках [48].

Таким образом, патогенез нарушения функции яичников у женщин с СД 1-го типа остается недостаточно изученным. До настоящего времени актуальны исследования частоты овариальной недостаточности, особенностей фолликулогенеза и стероидогенеза при СД 1-го типа, связи между овариальной недостаточностью и режимом инсулинотерапии, роли аутоиммунных нарушений в патогенезе гормональной недостаточности яичников при СД 1-го типа. Дальнейшее изучение этих вопросов имеет большое значение для разработки способов коррекции нарушений функции яичников у больных СД 1-го типа.

## Литература

- Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей / ред. Э.К. Айламазян. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Sakharnyy diabet i reproduktivnaya sistema zhenshchiny: rukovodstvo dlya vrachey. Ed by E.K. Aylamazyan. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.)]
- Толпыгина М.Г., Потин В.В., Тарасова М.А. Функция яичников у женщин с сахарным диабетом 1-го типа // Журнал акушерства и женских болезней. — 2014. — Т. LXIII. — Вып. 3. — С. 53–57. [Tolpygina MG, Potin VV, Tarasova MA. Ovarian function in women with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2014;63(3):53-7. (In Russ.)]
- Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В., и др. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: пособие для врачей / ред. Э.К. Айламазян. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. [Potin VV, Borovik NV, Tiselko AV, et al. Sakharnyy diabet i reproduktivnaya sistema zhenshchiny: posobiye dlya vrachey. Ed by E.K. Aylamazyan. Saint Petersburg: Izd-vo N-L; 2008. (In Russ.)]
- Djursing H, Carstensen L, Hagen C, Andersen AN. Possible altered dopaminergic modulation of pituitary function in normalmenstruating women with insulin-dependent diabetes mellitus [IDDM]. *Acta Endocrinol Metab*. 1991;72:151-6.
- Сибирская Е.В. Механизмы нарушений менструального цикла у больных сахарным диабетом 1-го типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. [Sibirskaia EV. Mehanizmy narushenij menstrual'nogo cikla u bol'nyh saharnym diabetom 1 tipa [dissertation]. Moscow; 2007. (In Russ.)]
- Pal L, Chu HP, Shu J, et al. *In vitro* evidence of glucose-induced toxicity in GnRH secreting neurons: high glucose concentrations influence GnRH secretion, impair cell viability, and induce apoptosis in the GT1-1 neuronal cell line. *Fertil Steril*. 2007;88(suppl.4):1143-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.01.007.
- Salvi R, Castillo E, Voirol MJ, et al. Gonadotropin-releasing hormone-expressing neurons immortalized conditionally are activated by insulin: implication of the mitogen-activated protein kinase pathway. *Endocrinology*. 2006;147:816-26. doi: 10.1210/en.2005-0728.
- Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre FC, et al. Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1822-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.08.039.
- Castellano JM, Bentsen AH, Mikkelsen JD, Tena-Sempere M. Kisspeptins: bridging energy homeostasis and reproduction. *Brain Res*. 2010;1364:129-38. doi: 10.1016/j.brainres.2010.08.057.
- Мешкова И.П., Григорян О.Р., Зилов А.В., и др. Роль аутоантител к ткани яичников и надпочечников в патогенезе нарушений менструального цикла у девушек, больных сахарным диабетом 1-го типа // Проблемы репродукции. — 2000. — № 5. — С. 11–15. [Meshkova IP, Grigoryan OR, Zilov AV, et al. Rol' autoantitel k tkani yaichnikov i nadpochechnikov v patogeneze narusheniy menstrual'nogo tsikla u devushek, bol'nykh sakharnym diabetom 1 tipa. *Problemy reproduksii*. 2000;(5):11-5. (In Russ.)]
- Айламазян Э.К., Потин В.В., Тарасова М.А., и др. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство для врачей. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. [Aylamazyan EK, Potin VV, Tarasova MA, et al. Ginekologiya ot pubertata do postmenopauzy: prakticheskoye ru-

- kovodstvo dlya vrachey. Moscow: MEDpress-inform; 2004. (In Russ.)]
12. Godrum E, Hangaard J, Christensen L, et al. Dopaminergic inhibition of pulsatile luteinizing hormone secretion is abnormal in regularly menstruating women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 1995;64:279-84.
  13. Giustina A, Desenzani P, Perini P, et al. Glutamate decarboxylase autoimmunity and growth hormone secretion in type I diabetes mellitus. *Metabolism.* 1997;46(4):382-7. doi: 10.1016/S0026-0495(97)90052-4.
  14. Coiro V, Volpi R, Capretti L, et al. Luteinizing hormone responses to gonadotropin-releasing hormone and naloxone in menstruating women with type 1 diabetes of different duration. *Fertil Steril.* 1991;55:712-6. doi: 10.1016/S0015-0282(16)54235-6.
  15. O'Hare J, Eichold BH, Vignati L. Hypogonadotropic secondary amenorrhea in diabetes: effects of central opiate blockade and improved metabolic control. *Am J Med.* 1987;83:1080-4. doi: 10.1016/0002-9343(87)90945-4.
  16. la Marca A, Morgante G, De Leo V. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in amenorrheic women with insulin-dependent diabetes. *Hum Reprod.* 1999;14:298-302. doi: 10.1093/humrep/14.2.298.
  17. Djursing H, Andersen AN, Hagen C, Petersen LM. Gonadotropin secretion before and during acute and chronic dopamine-receptor blockade in insulin-dependent diabetic patients with amenorrhea. *Fertil Steril.* 1985;44:49-55. doi: 10.1016/S0015-0282(16)48676-0.
  18. Grossman A, Moul PJA, McIntyre H. Opiate mediation of amenorrhea in hyperprolactinemia and in weight loss mediated amenorrhea. *Clin Endocrinol.* 1982;17:379-85. doi: 10.1111/j.1365-2265.1982.tb01603.x.
  19. South SA, Asplin CM, Carlsen EC, et al. Alterations in luteinizing hormone secretory activity in women with insulin-dependent diabetes mellitus and secondary amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(4):1048-53.
  20. Wiesław Zarzycki, Magdalena Zieniewicz. Reproductive disturbances in type 1 diabetic women. *Neuroendocrinology.* 2005;26(6):733-8.
  21. Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Т. LV. — № 1. — С. 85–90. [Potin VV, Borovik NV, Tiselko AV. Diabetes mellitus and female reproductive system. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2006;55(1):85-90. (In Russ.)]
  22. Snajderová M, Martínek J, Horejsí J, et al. Premenarchal and postmenarchal girls with insulin-dependent diabetes mellitus: ovarian and other organ-specific autoantibodies, menstrual cycle. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 1999;12(4):209-14. doi: 10.1016/S1083-3188(99)00023-6.
  23. Овсянникова Т.В., Демидова И.Ю., Глазкова О.И. Гонадотропная функция инсулина. Гиперандрогения и гиперинсулинемия // Проблемы репродукции. — 1998. — № 6. — С. 5–8. [Ovsyannikova TV, Demidova IYu, Glazkova OI. Gonadotropnaya funktsiya insulina. Giperandrogeniya i giperinsulinemiya. *Problemy reproduksii.* 1998;(6):5-8. (In Russ.)]
  24. Григорян О.Р., Макарова И.И., Гродницкая Е.Э., Андреева Е.Н. Особенности синдрома поликистозных яичников у женщин с сахарным диабетом 1-го типа // Проблемы репродукции. — 2009. — № 1. — С. 57–62. [Grigoryan OR, Makarova II, Grodnitskaya EE, Andreeva EN. Features of polycystic ovarian syndrome in women with type 1 diabetes mellitus. *Problemy reproduksii.* 2009;(1):57-62. (In Russ.)]
  25. Codner E, Escobar-Morreale HF. Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Syndrome in Women with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1209-16. doi: 10.1210/jc.2006-2641.
  26. Codner E, Soto N, Lopez P, et al. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2250-6. doi: 10.1210/jc.2006-0108.
  27. Bucholts DC, Chiesa A, Pappano WN, et al. Regulation of Pulsatile Luteinizing Hormone Secretion by Insulin in the Diabetic Male Lamb. *Biology of Reproduction.* 2000;62(5):1248-55. doi: 10.1095/biolreprod62.5.1248.
  28. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л., Пинегин Б.В., и др. Особенности менструальной функции больных сахарным диабетом 1-го типа // Гинекология. — 2005. — Т. 7. — № 3. — С. 23–30. [Podzolkova NM, Glazkova OL, Pinegin BV, et al. Features of menstrual function in patients with type 1 diabetes mellitus. *Gynecology.* 2005;7(3):23-30. (In Russ.)]
  29. Roldán B, Héctor F, Escobar-Morreale, Raquel Barrio, et al. Identification of the Source of Androgen Excess in Hyperandrogenic Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Care.* 2001;24(7):1297-9. doi: 10.2337/diacare.24.7.1297.
  30. Codner E, Iñiguez G, Villarroel C, et al. Hormonal profile in women with polycystic ovarian syndrome with or without type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4742-6. doi: 10.1210/jc.2007-1252.
  31. Codner E, Iñiguez G, Hernández IM, et al. Elevated anti-Müllerian hormone (AMH) and inhibin B levels in prepubertal girls with type 1 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol.* 2011;74(1):73-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03887.x.
  32. Боровик Н.В., Потин В.В., Рутенбург Е.Л. Диабетические микрососудистые осложнения (ретинопатия и нефропатия) и беременность // Журнал акушерства и женских болезней. — 2013. — Т. LXII. — Вып. 2. — С. 75–82. [Borovik NV, Potin VV, Rutenburg YeL. Diabetic microvascular complications (retinopathy and nephropathy) and pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2013;62(2):75-82. (In Russ.)]
  33. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. — М.: МИА, 2011. [Dedov II, Shestakova MV. Sakharnyy diabet: ostryye i khronicheskiye oslozhneniya. Moscow: MIA; 2011. (In Russ.)]

34. Wendt T, Tanji N, Guo J, et al. Glucose, glycation, and RACE: implications for amplification of cellular dysfunction in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(5):1383-95. doi: 10.1097/01.ASN.0000065100.17349.CA.
35. Yan SF, D'Agati V, Schmidt AM, Ramasamy R. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE): a formidable force in the pathogenesis of the cardiovascular complications of diabetes & aging. *Curr Mol Med.* 2007;7:699-710. doi: 10.2174/156652407783220732.
36. Brownlee M. Glycosylation products as toxic mediators of diabetic complications. *Annu Rev Med.* 2005;42:159-166. doi: 10.1146/annurev.me.42.020191.001111.
37. Carvalho VF, Florim LT, de O Barreto E, et al. Inhibition of advanced glycation end products by aminoguanidine restores mast cell numbers and reactivity in alloxan-diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 2011;669(1-3):143-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.08.004.
38. Chabrolle C, Jeanpierre E, Tosca L, et al. Effects of high levels of glucose on the steroidogenesis and the expression of adiponectin receptors in rat ovarian cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2008;19:6-11. doi: 10.1186/1477-7827-6-11.
39. Roa J, Tena-Sempere M. Energy balance and puberty onset: emerging role of central mTOR signaling. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(9):519-28. doi: 10.1016/j.tem.2010.05.003.
40. Chang AS, Dale AN, Moley KH. Maternal diabetes adversely affects preovulatory oocyte maturation, development, and granulosa cell apoptosis. *Endocrinology.* 2005;146(5):2445-53. doi: 10.1210/en.2004-1472.
41. Fernandez-Fernandez R, Martini AC, Navarro VM, et al. Novel signals for the integration of energy balance and reproduction. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;25;254-5:127-32. doi: 10.1016/j.mce.2006.04.026.
42. Hill JW, Elmquist JK, Elias CF. Hypothalamic pathways linking energy balance and reproduction. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;294(5):827-32. doi: 10.1152/ajpendo.00670.2007.
43. García-Galiano D, Pinilla L, Tena-Sempere M. Sex steroids and the control of the Kiss1 system: developmental roles and major regulatory actions. *J Neuroendocrinol.* 2012;24(1):22-33. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02230.x.
44. Luque RM, Kineman RD, Tena-Sempere M. Regulation of hypothalamic expression of KISS-1 and GPR54 genes by metabolic factors: analyses using mouse models and a cell line. *Endocrinology.* 2007;148(10):4601-11. doi: 10.1210/en.2007-0500.
45. Fu LY, van den Pol AN. Kisspeptin directly excites anorexigenic proopiomelanocortin neurons but inhibits orexigenic neuropeptide Y cells by an indirect synaptic mechanism. *J Neurosci.* 2010;28(30):10205-19. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2098-10.2010.
46. Backholer K, Smith JT, Rao A, et al. Kisspeptin cells in the ewe brain respond to leptin and communicate with neuropeptide Y and proopiomelanocortin cells. *Endocrinology.* 2010;151(5):2233-43. doi: 10.1210/en.2009-1190.
47. Roa J, Navarro VM, Tena-Sempere M. Kisspeptins in reproductive biology: consensus knowledge and recent developments. *Biol Reprod.* 2011;85(4):650-60. doi: 10.1095/biolreprod.111.091538.
48. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril.* 1988;50(2):197-212. doi: 10.1016/S0015-0282(16)60060-2.

▪ **Адреса авторов для переписки (Information about the authors)**

*Мargarita Геннадьевна Толпыгина* — аспирант ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», отдел эндокринологии репродукции, Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** chetmar@mail.ru.

*Елена Ивановна Абашова* — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** abashova@yandex.ru.

*Наталья Викторовна Боровик* — канд. мед. наук, отдел эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** Borovik1970@yandex.ru.

*Алена Викторовна Тиселько* — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** alenadoc@mail.ru.

*Margarita G. Tolpygina* — PhD student, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** chetmar@mail.ru.

*Elena I. Abashova* — PhD, senior researcher at the Department of Endocrinology. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** abashova@yandex.ru.

*Natalia V. Borovik* — PhD, Department of Endocrinology. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** Borovik1970@yandex.ru.

*Alena V. Tiselko* — PhD, senior researcher at the Department of Endocrinology. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** alenadoc@mail.ru.