

29. O'Brien D., Butler N., Chase H. P. et al. // *Diabetes Care*. — 1988. — Vol. 11. — P. 297.
30. Oikawa Y. et al. // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 171, N 11. — P. 5865—5875.
31. Ortqvist E., Bjork E., Wallensteen M. et al. // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 2191—2197.
32. Pozzilli P., Visalli N., Voccuni M. L. et al. // *Diabet. Med.* — 1994. — Vol. 11. — P. 98—104.
33. Rabinovitch A., Suarez-Pinzon W. L., Shapiro A. M. et al. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 638—645.
34. Rapoport M. J., Weiss L., Mor A. et al. // *J. Immunol.* — 1996. — Vol. 157. — P. 4721—4725.
35. Redondo C., Flores I., Gonzales A. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 98, N 5. — P. 1245—1252.
36. Rothe H. et al. // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 163, N 3. — P. 1230—1236.
37. Silverstein J., Maclaren N., Riley W. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 319. — P. 599—604.
38. Skyler J. S., Rabinovitch A. // *J. Diabet. Compl.* — 1992. — Vol. 6. — P. 77—88.
39. Suarez-Pinzon W. L., Lakey J. R. T., Brand S. J., Rabinovitch A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 90, N 6. — P. 3401—3409.
40. Wenzlau J. M., Juhl K., Yu L. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. US.* — 2007. — Vol. 104, N 43. — P. 17040—17045.
41. Zhang Z. L. et al. // *Acta Pharmacol. Sin.* — 2003. — Vol. 24, N 8. — P. 751—756.

Поступила 10.11.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.379-008.64-055.25-06:[616.831.41+616.432+618.11]-07

О. Р. Григорян, А. А. Охотникова, Е. Н. Андреева

## ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДАЛЬНАЯ СИСТЕМА ПРИ НАРУШЕНИЯХ ОВАРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИЙ У ДЕВОЧЕК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

ФГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов), Москва

*Сахарный диабет 1-го типа (СД1) оказывает негативное воздействие на становление и функционирование репродуктивной системы молодых девушек. Время дебюта СД1 (особенно в препубертатном периоде), длительность заболевания и отсутствие компенсации углеводного обмена являются причиной задержки пубертата, отрицательно влияют на возраст наступления менархе, а также увеличивают частоту нарушений менструального цикла (преимущественно по типу олиго- и аменореи).*

*В настоящее время, несмотря на большое количество исследований на данную тему, основную причину репродуктивной дисфункции выявить не удается, однако достоверно известно отрицательное влияние СД1 на различные звенья гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему. Патогенетические механизмы репродуктивных нарушений заключаются в подавлении импульсной генерации гонадотропин-рилизинг-гормона за счет повышения центральной допаминэргической и опиатной активности, снижения концентрации инсулиновых рецепторов на нейронах, продуцирующих Гн-РГ, изменения концентрации гормона лептина в сыворотке больных девочек. При СД1, помимо гипоталамических влияний, возможно непосредственное воздействие на гипофиз продуктов свободнорадикального окисления липидов, приводящее к снижению продукции тропных гормонов. Также рассматривается первично-овариальный генез нарушений менструального цикла у девушек, больных СД1. Актуальными являются исследования аутоантител к различным структурам яичников, изменений концентрации ИФР-1 и гормона грелина при СД1.*

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, репродуктивная система, пубертат.

O.R. Grigoryan, A.A. Okhotnikova, E.N. Andreeva

### HYPOTHALAMO-PITUITARY-GONADAL AXIS IN GIRLS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS MENSTRUAL DISORDERS AND OVARIAN DYSFUNCTION

Endocrinological Research Centre, Moscow

*Type 1 diabetes mellitus (DM) has negative effect on the development and functioning of the reproductive system in young girls. The time of onset of type 1 DM (especially in the puberty period), duration of the disease, and poor compensation of disturbed carbohydrate metabolism are supposed to be the most probable causes of delayed pubertal development exerting negative effect on the age of menarche and increasing the frequency of menstrual problems (largely oligo- and amenorrhea). Despite a wealth of relevant investigations, the cause of reproductive dysfunction remains unknown even though negative effect of type 1 DM on different components of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis has been fairly well documented. The pathogenetic mechanisms of reproductive disorders may consist of suppression of pulsed production of gonadotropin releasing hormone (GnRH) due to enhanced central dopaminergic and opiate activities, decreased concentration of insulin receptors on GnRH-synthesizing neurones, and changes of serum leptin level in the affected girls. In patients with type 1 DM, hypothalamic effects on the pituitary may be supplemented by the direct action of products of free radical oxidative activity leading to a decrease in the production of trophic hormones. Also considered, is primary ovarian origin of menstrual disturbances in girls with type 1 DM. Of great importance are studies concerning autoantibodies against different ovarian structures, variations in concentrations of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and hormone ghrelin.*

Key words: type 1 diabetes mellitus, reproductive system, puberty

#### Сведения об авторах

##### Для контактов:

Григорян Ольга Рафаэлевна, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. ЭНЦ.

Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Телефон/факс: 8-499-126-75-44

iceberg1995@mail.ru

Охотникова Анна Александровна, врач-ординатор ЭНЦ.

Андреева Елена Николаевна, доктор мед. наук, профессор, зав. отд. эндокринной гинекологии ЭНЦ.

По данным Департамента медико-социальных проблем семьи, материнства и детства, в России около 1/5 части женского населения представлено девочками от 0 до 18 лет. При этом на истинное звено потенциально фертильного возраста в будущем (девочки 10—15 лет) приходится 9,2% [1]. Всероссийская диспансеризация 2002 г. показала, что хронической патологией страдают более чем 5 млн детей и подростков, а расстройства соматического и психического здоровья в сочетании с патологией репродуктивной системы встречаются у 50% девочек в возрасте до 18 лет [1].

Ведущее место среди эндокринной патологии детского и юношеского возраста занимает сахарный диабет (СД) 1-го типа (СД1), заболеваемость которым в течение последних 20 лет имеет стойкую тенденцию к увеличению. СД1 представляет собой генетически детерминированное заболевание и является результатом клеточно-опосредованной аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [4]. Ежегодно число больных СД1 увеличивается на 5—7%, а каждые 12—15 лет удваивается. Наиболее часто СД1 выявляется в возрасте до 15 лет (у 20—50% от всех заболевших СД1) [4].

Среди гинекологических эндокринных заболеваний у женщин, больных СД 1-го типа, репродуктивная дисфункция является одной из преобладающих проблем.

### 1. Влияние СД1 на становление и течение физиологического пубертата и менструальной функции у девочек

СД1 неблагоприятно влияет на половое созревание, становление и течение пубертата, проявляется у девочек с СД1 в виде задержки полового развития (ЗПР), задержки возраста менархе и различных нарушений менструального цикла [7, 10, 31, 41]. Так, по данным некоторых исследователей начало пубертата при СД1 задерживается в среднем на 0,51 года для телархе (2-я стадия по Таннеру) и на 0,08 года — для пубархе (2-я стадия по Таннеру) по сравнению с общей популяцией. При этом дети с СД1 достигают половой зрелости одновременно со своими здоровыми сверстниками, догоняя их к 5-й стадии полового развития по Таннеру [31]. Средний возраст наступления менархе в популяции здоровых девочек по Московскому региону составляет 12,4 года. У девочек с СД1 наступление менархе задерживается на 0,1—1,1 или 0,4—1,3 года (по данным разных авторов), причем наибольшая задержка определяется в случаях манифестации СД в возрасте 5—9 лет [10, 24, 31]. Задержка возраста менархе является фактором риска по развитию снижения минеральной плотности костной ткани и нарушений менструального цикла, приводящих впоследствии к снижению фертильности и остеопорозу [31]. В последующем нарушении менструального цикла встречаются у 1/3 всех женщин, больных СД1 [10, 31, 37]. Среди основных нарушений менструального цикла у девушек и женщин с СД1 по сравнению с женщинами без эндокринопатий на первое место выходят олигоменорея и аменорея [10].

Олигоменорея наблюдается у 10,6—14% больных с нарушениями менструального цикла, полименорея встречается в 7,3% случаев, вторичная аменорея в среднем — от 8 до 28% случаев, первичная аменорея наблюдается у 4,9% больных, что в 4 раза чаще, чем у их здоровых сверстниц [9, 10, 31]. Всего 11% женщин с СД1 не имеют какой-либо гинекологической патологии и отмечают своевременное наступление менархе [14].

Такие факторы, как время дебюта СД, степень компенсации основного заболевания, также играют важную роль в становлении функции репродуктивной системы у данной категории больных [9, 10, 31].

При исследовании факторов риска развития нарушений полового, физического развития и менструальной функции у больных СД1 особое значение имеет возраст

дебюта заболевания, а именно — препубертатный период (7—11 лет). Доля больных с выраженной задержкой полового и физического развития с дебютом СД1 в препубертатном периоде составляет 61,9%, в то время как в раннем периоде (3—7 лет) — 14,3%, в активном пубертатном периоде (11—14 лет) — 14,3% и в постпубертатном периоде (старше 14 лет) — 9,5% [9, 15, 31].

Неудовлетворительный контроль гликемии оказывает большое влияние на нарушения фертильности и менструального цикла [15]. Значения гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), уровня гликемии в течение суток достоверно коррелируются с возрастом начала пубертата и возрастом менархе у девочек с СД1 [31]. При повышении уровня  $HbA_{1c}$  увеличивается и доля девушек с нарушениями менструальной функции, достигая достоверного уровня при значении данного показателя более 10% [34].

У девочек с СД1 показатели гликемии часто ухудшаются в период пубертата в связи с быстрым ростом и физическим развитием, сопровождающимися гормональной перестройкой в организме, включая повышение потребности в инсулине [16]. Недостаточное поступление экзогенно вводимого инсулина у подростков с СД1 приводит к снижению продукции ИФР-1 и повышению продукции ИФР-связывающего пептида-1 в печени. Низкие уровни ИФР-1 в свою очередь (вследствие отсутствия механизма отрицательной обратной связи) приводят к гиперсекреции гормона роста (ГР), который активирует процессы глюконеогенеза. Происходит ухудшение контроля за метаболизмом глюкозы [16, 21, 25, 40]. Декомпенсация углеводного обмена оказывает отрицательное влияние на процесс полового созревания [9, 10, 31]. Гиперсекреция ГР у пациентов с плохо контролируемым уровнем гликемии может явиться триггерным механизмом развития сосудистых осложнений СД1 [21]. У девушек с микро- и макрососудистыми осложнениями СД1 гораздо чаще встречаются эпизоды вторичной аменореи, а первая менструация наступает в более поздние сроки. Подобные нарушения менструального цикла могут являться своего рода маркером степени компенсации тяжести течения основного заболевания [10, 31]. При этом большинство нарушений в системе ГР-ИФР может быть нивелировано с помощью адекватной инсулинотерапии [16].

Начало пубертата у девочек с СД1 достоверно ассоциируется с величиной индекса массы тела (ИМТ) [30, 31]. Возраст менархе находится в обратной зависимости от ИМТ. При этом менструации начинаются раньше у девочек с более высоким ИМТ по сравнению с девочками с более низким ИМТ [31].

СД1 оказывает негативное воздействие на репродуктивную систему женщины посредством различных патогенетических механизмов, воздействующих на все уровни регуляции эндокринных структур (гипоталамус, аденогипофиз, гонады) и тесно взаимосвязанных между собой [10]. В настоящее время не представляется возможным выделить в качестве ведущей какую-либо из форм хронической ановуляции (гипоталамическая, гипофизарная, яичниковая), преобладающих у данной категории больных [10]. При этом условно все патогенетические нарушения можно разделить на составляющие по влиянию на каждое из звеньев гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.

#### 2.1 Влияние различных нейропептидов на функционирование гипоталамического звена гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы у девочек с СД1

Репродуктивная система инициирует свою активность за счет секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ) — продукта специфических нейронов, расположенных у примата и человека в аркуатных ядрах медио-

базального гипоталамуса. Нейроны медиобазального гипоталамуса секретируют Гн-РГ в гипофизарную портальную систему в импульсном режиме, необходимым для физиологической функции гонадотрофов [3]. Импульсный характер секреции Гн-РГ является генетически запрограммированным процессом, однако периферические стероиды и многочисленные биологические факторы могут оказывать влияние на изменение ритма его секреции. Стимулируют выброс Гн-РГ норадренергическая система и нейропептид Y, оказывают ингибирующее влияние — серотонинергическая система, интерлейкины, мелатонин, дофамин, опиаты [3].

Олигоменорея и аменорея, ассоциированные с СД1, чаще всего имеют гипоталамическое происхождение, заключающееся в нарушении пульсовой генерации Гн-РГ [10, 15, 31, 36, 41]. Точные патофизиологические механизмы, способствующие дисфункции нейрональной системы передачи Гн-РГ, до конца не известны, однако у девушек с СД1 выявляется усиление активности центральных опиатных рецепторов, допаминергической активности [10, 31]. Для определения допаминергического влияния на ЛГ, ФСГ и пролактин у женщин с СД1 с аменореей и/или нормальным менструальным циклом проводили исследование с метоклопрамидом, блокирующим синтез дофамина. При введении метоклопрамида происходило достоверное повышение исходно низких (и базальных, и пиковых) уровней ЛГ и ФСГ в группе больных с аменореей [10].

Для исследования участия повышенного опиатного тонуса в патогенезе нарушения импульсной секреции Гн-РГ проводили тесты с налоксоном — опиатным антагонистом, увеличивающим секрецию гонадотропинов. При этом в одних исследованиях в группах больных СД1 продолжительностью менее 10 лет и нормальным менструальным циклом исходно низкие концентрации ЛГ и ФСГ повышались, в других же работах в группах больных СД1 с аменореей при введении налоксона не было статистически значимого изменения уровня тропных гормонов [10].

Нарушение выработки Гн-РГ в гипоталамусе зависит от активности нескольких нейропептидов. Наряду с изменением функционирования описанных ранее опиатной и допаминергической систем, предполагаются также нарушения в работе системы ГАВА (гамма-аминобутировая кислота). В одном из исследований было обнаружено появление при СД1 антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD) — ключевого фермента в синтезе гамма-аминобутировой кислоты (ГАВА) — и снижение концентрации ГАВА [24]. С другой стороны, ГАВА оказывает стимулирующее действие на продукцию в гипоталамусе соматостатина — антагониста ГР [24]. А нарушение выработки соматостатина является одной из причин увеличения концентрации ГР при СД1, что ведет к нарушению метаболического контроля. В противоположность этому исследованию имеются данные об ингибирующем влиянии нейротрансмиттера ГАВА на импульсную секрецию Гн-РГ [3].

## **2.2 Нарушение импульсного режима гипоталамической секреции у девочек с СД1 в период пубертата**

Одной из гипотез торможения импульсной секреции Гн-РГ, объясняющих зависимость тяжести нарушения менструального цикла от уровня метаболического контроля, является то, что при СД1 в сыворотке крови значительно повышается уровень продуктов гликозилирования [31]. Конечные продукты гликозилирования, в том числе различные белки, могут участвовать в процессе подавления в гипоталамусе волнообразной продукции Гн-РГ в пубертатном периоде, вследствие чего происходит задержка пубертата в общем и менархе в частности [31]. Другая гипотеза заключается в наличии хронической тотальной недостаточности инсулина в организме больных СД1, о чем свидетельствуют повышенные уровни глики-

рованного гемоглобина [31]. Общеизвестно, что инсулин в гипоталамусе, помимо контроля за насыщением, участвует также в регуляции репродуктивной функции организма, что подтверждено рядом опытов *in vitro* и *in vivo* [18, 19, 32]. У мышей, не имеющих рецепторов к инсулину, в исследовании отмечались центральный гипогонадизм и нарушение созревания овариальных фолликулов [18, 32]. Более того, при экзогенном повышении уровня инсулина в крови таких мышей увеличивался уровень ЛГ вследствие гипоталамических эффектов инсулина [19]. Также имеется исследование, подтверждающее, что инсулин способен регулировать продукцию Гн-РГ посредством экспрессии инсулиновых рецепторов на нейронах, продуцирующих Гн-РГ (эффекты инсулина на нейроэндокринную часть репродуктивной оси обеспечиваются за счет активации ферментативного пути МАПК ЕРК 1/2) [18, 32]. У детей с СД1 может отмечаться нарушение нормального функционирования вышеуказанных нейронов вследствие недостаточного поступления экзогенно вводимого инсулина, что клинически проявляется ЗПР [31].

В ряде исследований продемонстрировано, что СД1 сопровождается умеренным хроническим гиперкортицизмом, выявлено статистически значимое повышение уровня АКТГ и  $\beta$ -эндорфина в ответ на введение кортикотропин-релизинг-гормона (КРГ) у женщин с СД1 и аменореей по сравнению с женщинами с СД и нормальным менструальным циклом [10, 27]. Стресс индуцирует активацию гипоталамической секреции КРГ, повышение же уровня  $\beta$ -эндорфина подавляет секрецию Гн-РГ и, следовательно, ЛГ и ФСГ, что, вероятно, является причиной ановуляции, а в более тяжелых случаях и аменорее [10, 27]. Повышение уровня кортизола отрицательно влияет на метаболический контроль [27].

При декомпенсации СД1 энергетическое голодание в результате нарушения утилизации глюкозы клетками воспринимается организмом как стресс [10]. Стресс — неспецифическая нейрогормональная реакция организма, возникающая в ответ на действие различных чрезвычайных раздражителей, угрожающих нарушению гомеостаза [11]. Под влиянием стресса наравне со снижением импульсной активности Гн-РГ происходит чрезмерное увеличение стимуляции секреции гонадотропинов [26]. Оба эти действия оказывают пагубный эффект на менструальный цикл. Увеличивается частота пульсовых волн высвобождения ЛГ (частые, высокие и длительные пики ЛГ), при этом высокие концентрации ЛГ вызывают рефрактерное торможение стероидогенеза [3, 26].

Еще одним гормоном, влияющим на импульсную продукцию Гн-РГ, является лептин. Лептин представляет собой гормон, продуцируемый жировыми клетками, плацентой и яичниками, что говорит о его влиянии на репродуктивную функцию [29]. Уровень лептина в сыворотке крови является индикатором суммарного энергетического резерва жировой ткани, при этом гормон отражает не только количество накопленного жира, но и нарушения энергетического обмена: при голодании он значительно снижается, при избыточном поступлении пищи в организм — повышается [29]. В период пубертата лептин передает в головной мозг информацию о накоплении в организме минимума жировой ткани, необходимого для индукции полового созревания, обеспечения регулярных менструальных циклов и способности к репродукции. Механизм регулирующего влияния лептина на секрецию люлиберина и функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы до сих пор не известен [29]. По некоторым данным, лептин оказывает стимулирующее влияние на импульсную продукцию Гн-РГ, что подтверждается исследованиями, при которых введение лептина неполовозрелым мышам и низшим приматам ускоряет процессы полового созревания [3, 29]. У здоровых детей в препубертатном периоде уровень лептина повышается параллельно увеличению массы тела, дости-

гая максимума с началом полового созревания, т. е. играя роль своеобразного пускового фактора, инициирующего процессы полового созревания [29]. В последние годы интересной является гипотеза об участии лептина в адаптации организма к частичному и полному голоданию, согласно которой основными функциями лептина должны быть снижение расхода энергии и мобилизация энергетических ресурсов (в том числе за счет подавления репродуктивной функции), исключая затраты энергии, связанные с беременностью и лактацией [29].

Одним из клинических проявлений СД1 у детей и подростков является снижение массы тела, наблюдаемое в 80% случаев [4]. При этом исследования по изучению уровня лептина у детей и подростков, больных СД1, в большом объеме не проводились. Однако можно предположить, что снижение уровня лептина в сыворотке крови у данной категории больных может являться одним из патогенетических механизмов задержки пубертата у детей и подростков с нарушениями углеводного обмена.

### 3. Патогенетические аспекты снижения гонадотропной функции гипофиза в период пубертата у девочек с СД1

Повреждение пульсовой генерации Гн-РГ вызывает у девочек, больных СД, снижение гонадотропной функции гипофиза. По результатам большинства исследований, концентрация ЛГ, а также его импульсная активность были достоверно ниже у девочек с СД1 по сравнению с их здоровыми сверстницами, и у девочек с СД1 и аменореей по сравнению с больными девочками, но без нарушений менструального цикла [9, 10, 20, 27, 36]. Данные о секреции ФСГ очень противоречивы. Приводятся сведения как о нормальном, так и о пониженном базальном уровне ФСГ у женщин с СД1 и вторичной аменореей [10]. Не установлено зависимости между степенью и типом нарушений менструального цикла и характером изменений в секреции гонадотропных гормонов. Однако выявлено нарушение в циклической секреции гонадотропинов и половых гормонов в течение менструального цикла у больных СД1, проявляющееся стойким, а не пиковым характером в секреции ЛГ, ФСГ в первую половину лютеиновой фазы цикла; при этом коэффициент ЛГ/ФСГ значительно ниже такового у здоровых женщин [10]. В то же время стимуляция леупролидом (аналог Гн-РГ) вызывала нормальный ответ гонадотропинов у всех девочек, больных СД1 [10, 20, 27, 31].

Снижение импульсной активности ЛГ может происходить не только в результате нарушения гипоталамо-гипофизарных взаимодействий, но и вследствие дисфункции самого гипофиза [36]. Имелись предположения о том, что нормальная гипофизарная функция может ухудшаться с увеличением длительности СД1 и выявлена положительная связь между снижением секреции ЛГ и длительностью СД1 [10]. В других исследованиях данная гипотеза не имела подтверждения [10, 31].

У больных СД1 формируется целый спектр тканевых, органических и особенно сосудистых нарушений; установлено, что немаловажную роль здесь играют процессы свободнорадикального окисления (СРО) липидов и состояния антиоксидантной защиты (АОЗ) [8, 9, 10]. При СД1 повышается концентрация продуктов СРО липидов, в первую очередь малонового альдегида и диеновых конъюгатов, снижается активность системы АОЗ, проявляющаяся уменьшением активности глутатиона и концентрации  $\alpha$ -токоферола и ретинола [9]. Нарушение баланса в антиоксидантной системе влияет на гонадотропную функцию гипофиза и, наряду с другими факторами, может приводить к снижению продукции ЛГ, ФСГ, пролактина, вызывая задержку полового и физического развития у детей с СД1 [9].

### 4.1 Значение овариальных аутоантител в первично-овариальном генезе нарушений менструального цикла у девочек с СД1 в период пубертата

В последние годы большое значение уделяется первично-овариальному генезу нарушений менструального цикла у девушек, больных СД1 [10].

У женщин детородного возраста, больных СД, с сохраненным менструальным циклом отмечается сниженный уровень эстрадиола во всех фазах менструального цикла [2, 10]. Достоверное снижение уровня эстрогенов отмечено также и у девушек-подростков, больных СД1 [10].

Одним из возможных патогенетических механизмов преждевременного "угасания" и нарушений в функционировании яичников у девочек, больных СД1 является аутоиммунная "агрессия" против ткани яичников [11, 31]. Повышенные титры аутоантител к ткани яичников у девушек, больных СД 1-го типа, встречаются гораздо чаще, чем в группе их здоровых сверстниц (у 14,1 и 2,5% соответственно) [11]. Овариальные антитела хотя бы к одному структурному элементу яичниковой ткани по одним данным обнаруживаются у 67,9% больных СД1 девочек, по другим — позитивные результаты получены в 14,1% случаев [11, 31]. Столь высокие показатели в первом случае объясняются исследователями наличием перекрестной реакции стероидпродуцирующих клеток как гонад, так и надпочечников, не исключая при этом наличия в сыворотке крови обследованных больных дополнительно аутоантител к ткани надпочечников [5, 11]. У девочек с СД1 имеется большой диапазон выявляемых циркулирующих антител [31]. Аутоантитела к ткани яичников в основном представлены антителами к желточной оболочке ооцитов (ЗР — pellucid zone) и ооплазме (ОО — ooplasm) и к различным структурам лютеиновых клеток, структурам внутренней теки фолликулов [11, 31].

Возраст менархе статистически достоверно зависит от длительности СД1 [31]. Чем раньше дебютирует заболевание в препубертатном периоде, тем выше вероятность того, что антиовариальные антитела могут образоваться в организме девочек, больных СД1 и нарушать функционирование яичников, вызывая увеличение возраста менархе и нарушения менструального цикла [31]. Однако существуют исследования, при которых зависимости между временем дебюта СД1 и частотой определения овариальных антител обнаружено не было [11].

По данным зарубежной литературы, антитела к инсулину были выявлены в 67,8% случаев, а от 6 до 32% больных СД1 имеют повышенные титры антител к тиреоидной пероксидазе — маркеру аутоиммунного тиреоидита; в 10,4% случаев — к тиреоглобулину. У 3—7% подростков с СД1 развивается какая-либо патология щитовидной железы [6, 11, 13, 31]. При этом у 75% пациентов с СД1 выявляется гипотиреоз, а у 25% — гипертиреоз [11]. По данным российских авторов, хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) выявляется в 11,4% случаев у данной категории больных [11]. Антитела одновременно к овариальной ткани и тиреоидной пероксидазе встречаются довольно часто, даже тогда, когда нет клинических проявлений ХАИТ [31]. При этом наличие гипотиреоза при ХАИТ способствует нарушению продукции гонадотропинов, и как следствие, нарушению менструальной функции.

Особое внимание необходимо уделить носительству HLA DQ B1\*0201 аллеля, присутствие которого в генотипе больного, возможно, оказывает определенное влияние на развитие полиорганной аутоиммунной патологии [11]. Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПГС) — аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание, основными составляющими симптомокомплекса которого являются: гипопаратиреоз, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность и СД1. В одном

из исследований носители HLA DQ B1\*0201 аллеля имели патологию щитовидной железы и повышенные титры овариальных аутоантител к желточной оболочке ооцитов (ЗР) [11]. Также существуют работы, в которых изучали уровень антител к стероидпродуцирующим клеткам у больных АПГС 1-го и 2-го типа. При исследовании наличия аутоантител к стероид-17- и 21-гидроксилазе, которые являются основными ферментативными системами надпочечников, у больных СД1 было обнаружено повышение их титра в 2,3% случаев [12].

#### 4.2 Патогенетические аспекты овариальной дисрегуляции у девочек с СД1 в период пубертата

Задержка менархе и/или нарушения менструального цикла могут быть следствием овариальной дисрегуляции [31]. Так как инсулиновые рецепторы играют значительную роль в функционировании яичников, гипоинсулинемия, на которую указывают повышенные значения гликированного гемоглобина вследствие отсутствия гликемического контроля, может влиять на созревание и функционирование яичников [31]. Опираясь на данное заключение, можно сделать вывод, что адекватные дозы инсулина способны оказывать положительный эффект на сроки начала полового созревания и возраст наступления менархе [31].

Факторы роста — достаточно большая группа биологически активных веществ, стимулирующих или ингибирующих деление или дифференцировку различных клеток. ИФР-1 (соматомедин С), как и инсулин, способен влиять на функцию репродуктивной системы. В яичниках в культуре клеток гранулезы инсулин и ИФР-1 повышают базальный и стимулированный (ЛГ, ФСГ, цАМФ) биосинтез прогестерона и эстрогенов, потенцируют стимулирующий эффект ФСГ, повышая ароматазную активность клеток гранулезы и плотность ЛГ-рецепторов [12]. Снижение содержания ИФР-1 и инсулина у девочек с СД1 на данном уровне приводит к нарушению полноценного функционирования яичников.

Еще одним гормоном, влияющим на состояние репродуктивной системы, является грелин. Грелин — пептидный гормон, эндогенный лиганд рецепторов гормона роста типа 1а, стимулирует продукцию ГР [22]. Кроме этого, грелин способствует поддержанию энергетического гомеостаза, влияет на экзокринную и эндокринную функции поджелудочной железы, увеличивает уровень глюкозы в крови, влияет на сон и поведение, повышает аппетит, регулирует функцию репродуктивной системы: оказывает ингибирующее воздействие на секрецию гонадотропинов (ацетилированный грелин ингибирует как базальную импульсную секрецию ЛГ, так и ответ ЛГ на введение налоксона) [28]. Также гормон может влиять на сроки начала пубертата [22].

Грелин и его рецептор 1а также экспрессируются в яичниках и имеют четкое расположение и довольно широкое распространение (фолликулярные клетки, лютеальные клетки молодого, зрелого, старого и регрессирующего желтого тела; интерстициальные клетки ворот яичника) [23]. Есть исследования, доказывающие угнетающее влияние грелина на функцию лютеальных клеток человека. Под воздействием пептида происходит достоверное снижение продукции базального и стимулированного хорионическим гонадотропином прогестерона клетками желтого тела; снижаются базальная и стимулированная гипоксией концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста, необходимого для полноценного ангиогенеза с целью нормального развития и функционирования клеток желтого тела [33, 38, 39]. Имеются данные об обратной зависимости между концентрацией грелина и ИФР-1 при СД1 [17]. С другой стороны, отсутствует корреляция уровня грелина в сыворотке крови с уровнями глюкозы натощак, гликиро-

ванного гемоглобина, экзогенно вводимых доз инсулина [17]. Таким образом, концентрация грелина либо не изменяется при СД1, либо нормализуется после начала инсулинотерапии. При этом существуют данные, что уровень грелина в плазме крови детей, больных СД1, постоянно понижен [35]. В настоящее время действие грелина на репродуктивную систему организма здоровых, и тем более больных СД1 детей, освещено недостаточно и требует дальнейшего изучения.

Несмотря на значительное число научных исследований, освещающих вопросы патогенеза нарушений функции репродуктивной системы у девочек, больных СД1 в настоящее время основную причину, влияющую на то или иное звено гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, выявить невозможно. Особое внимание необходимо уделить открываемым в последнее время биологически активным пептидам (лептин, грелин и др.), синтезируемым эндокринной системой организма и оказывающим патологическое воздействие на функционирование гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у девочек, больных СД1. Это требует углубленного изучения репродуктивного здоровья данной категории больных. Нет единого алгоритма превентивной диагностики и предупреждения развития репродуктивных нарушений у девушек с нарушениями углеводного обмена с выявлением генетических и биохимических маркеров, способных влиять на инициацию и становление пубертата, на становление менструальной функции в свете дальнейшего углубленного изучения особенностей патогенеза нарушений функционирования репродуктивной системы у данной категории больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л. В., Сухих Г. Т. // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. — М., 2007. — С. 47—53.
2. Бердыкльчева А. А. Репродуктивная функция у женщин, больных инсулинзависимым сахарным диабетом: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995.
3. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. — М., 2002. — С. 12—15.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М., 2003. — С. 63—77.
5. Журкова М. В. // Пробл. эндокринологии. — 1976. — № 1. — С. 6—12.
6. Зубкова Н., Михальская Е., Амирова Н., Динер Н. // Врач. — 1998. — № 7. — С. 25—26.
7. Касаткина Э. П. Сахарный диабет у детей. — М., 1990.
8. Лейфер А. И., Солун М. Н. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — Т. 39, № 1. — С. 57—60.
9. Лещенко О. Я. // Лечащий врач. — 2004. — № 6. — С. 12—14.
10. Мешкова И. П., Григорьян О. Р., Яровая И. С. и др. // Пробл. репрод. — 1999. — № 6. — С. 16—21.
11. Мешкова И. П., Григорьян О. Р., Зилев А. В. и др. // Пробл. репрод. — 2000. — № 5. — С. 57—63.
12. Пищулин А. А., Бутов А. В., Удовиченко О. В. // Пробл. репрод. — 1999. — № 3. — С. 6—16.
13. Стекольников О. Д. // Пробл. репрод. — 1997. — № 2. — С. 15—20.
14. Стекольников О. Д., Григорьян О. Р. // Акуш. и гин. — 1998. — № 3. — С. 41—45.
15. Arrais R. F., Dib S. A. // Hum. Reprod. — 2006. — Vol. 21, N 2. — P. 327—337.
16. Bereket A., Lang C. H., Wilson T. A. // Horm. Metab. Res. — 1999. — Vol. 31, N 2—3. — P. 172—181.
17. Bideci A., Camurdan M. O., Cinaz P. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 18, N 12. — P. 1433—1439.
18. Bruning J. C., Gautam D., Burks D. J. et al. // Science. — 2000. — Vol. 289. — P. 2122—2125.
19. Burcelin R., Thorens B., Glauser M. et al. // Endocrinology. — 2003. — Vol. 144. — P. 4484—4491.
20. Codner E., Mook-Kanamori D., Bazaes R. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 7. — P. 3939—3945.

21. *Dunger D. B., Regan F. M., Acerini C. L.* // *Endocr. Dev.* — 2005. — Vol. 9. — P. 107–120.
22. *Garcia Maria C., Miguel López, Clara V. Alvarez et al.* // *Reproduction.* — 2007. — Vol. 133. — P. 531–540.
23. *Gaytan F., Barreiro M. L., Chopin L. K. et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N 2. — P. 879–887.
24. *Giustina A., Desenzani P., Perini P. et al.* // *Metabolism.* — 1997. — Vol. 46, N 4. — P. 382–387.
25. *Halldin M. U., Tylleskär K., Hagenäs L. et al.* // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 1998. — Vol. 48, N 6. — P. 785–794.
26. *Karsch F. J., Battaglia D. F., Breen K. M. et al.* // *Stress.* — 2002. — Vol. 5, N 2. — P. 101–112.
27. *La Marca A., Morgante G., De Leo V.* // *Hum. Reprod.* — 1999. — Vol. 14, N 2. — P. 298–302.
28. *Lanfranco Fabio, Lorenza Bonelli, Matteo Baldi et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, N 9. — P. 3633–3639.
29. *Mantzoros C. S.* // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 130. — P. 671–680.
30. *Pozzilli P.* // *Fertil. and Steril.* — 2008. — Vol. 1. — P. 167–173.
31. *Rohrer T., Stierkorb E.* // *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 157, N 5. — P. 647–653.
32. *Salvi R., Castillo E., Voirol M. J. et al.* // *Endocrinology.* — 2006. — Vol. 147. — P. 816–826.
33. *Sander van den Driesche, Michelle Myers, Eva Gay et al.* // *Mol. Hum. Reprod.* — 2008. — Vol. 14, N 8. — P. 455–464.
34. *Schroeder B., Hertweck S. P., Sanfilippo J. S., Foster M. B.* // *J. Reprod. Med.* — 2000. — Vol. 45, N 1. — P. 1–5.
35. *Soriano-Guillén L., Barrios V., Lechuga-Sancho A. et al.* // *Pediatr. Res.* — 2004. — Vol. 55, N 5. — P. 830–835.
36. *South S. A., Asplin C. M., Carlsen E. C. et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76, N 4. — P. 1048–1053.
37. *Strotmeyer E. S., Steenkiste A. R., Foley T. P. Jr. et al.* // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26, N 4. — P. 1016–1021.
38. *Tropea A., Miceli F., Minici F. et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, N 6. — P. 2303–2309.
39. *Tropea A., Tiberi F., Minici F. et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92, N 8. — P. 3239–3245.
40. *Wacharasindhu S., Srivuthana S., Aroonparkmongkol S.* // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2002. — Vol. 85, N 1. — P. 41–52.
41. *Zarzycki W., Zieniewicz M.* // *Diabetology.* — 2005. — Vol. 26, N 6. — P. 733–738.

Поступила 09.04.09

© В. ШВАРЦ, 2009

УДК 616.397-008.64-092:616-018.26-002

В. Шварц

## ВОСПАЛЕНИЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ. Часть 2. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2-го типа

Бад Колберг, Германия

В обзоре рассмотрено значение воспаления жировой ткани (ВЖТ) в развитии сахарного диабета 2-го типа (СД-2). ВЖТ является связующим звеном между ожирением и СД2. В обзоре конспективно показана роль основных адипокинов в развитии СД2 и детально описана роль таких факторов, как снижение секреции адипонектина и стимуляция продукции цитокинов, ведущих к нарушению обменных процессов, активации липолиза в адипоцитах, повышению уровня свободных жирных кислот, триглицеридов, эктопическому накоплению липидов, угнетению на рецепторном и внутриклеточном уровне действия инсулина. Адипокины, особенно цитокины, влияют на инсулиновый сигнальный путь и меняют внутриклеточный каскад воспалительных киназ. На внутриклеточном уровне ВЖТ такими путями, как стимуляция секреции цитокинов, окислительный стресс, активация ферментов эндоплазматического ретикулума, стимулирует JNK и IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B, играющие ключевую роль в развитии инсулинорезистентности. Представлена их роль в угнетении внутриклеточного инсулинового сигнального пути за счет инактивации субстрата рецептора инсулина-1. Также показано, что ВЖТ нарушает функциональное состояние  $\beta$ -клеток и способствует прогрессирующему снижению секреции инсулина.

Ключевые слова: жировая ткань, воспаление, инсулинорезистентность, сахарный диабет, адипокины.

V.Schwartz

### INFLAMMATION OF ADIPOSE TISSUE. PART 2. PATHOGENETIC ROLE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Bad Kolberg

This review deals with the role of adipose tissue inflammation (ATI) in the development of type 2 diabetes mellitus (DM2). ATI is regarded as a link between obesity and DM2. The review illustrates the involvement of main adipokines in pathogenesis of DM2 and provides a detailed description of such factors as impaired adiponectin and stimulation of cytokine production responsible for metabolic disorders, activation of lipolysis, in adipocytes, increased fatty acid and triglyceride levels, suppression of insulin activity at the receptor and intracellular levels. Adipokines, in the first place cytokines, act on the insulin signal pathway and affect the intracellular inflammatory kinase cascade. At the intercellular level, ATI stimulates JNK and IKK- $\beta$ /k $\beta$  responsible for the development of insulin resistance via such mechanisms as activation of cytokine secretion in the adipose tissue, oxidative stress, and induction of endoplasmic reticulum enzymes. The key role of JNK and IKK- $\beta$ /k $\beta$  in the inhibition of the insulin signal pathway is mediated through inactivation of insulin receptor substrate 1. Also, it is shown that ATI modulates B-cell function and promotes progressive reduction of insulin secretion.

Key words: adipose tissue, inflammation, insulin resistance, diabetes mellitus, adipokines

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) характеризуется сочетанием инсулинорезистентности (ИР) мышц, печени,

Для контактов:

Шварц Виктор, ведущий врач клиники реабилитации "Бад Колберг", руководитель отделения "Сахарный диабет и гастроэнтерологические заболевания".

Адрес: Parkallee 1, Rehabilitationsklinik Bad Colberg

D-98663 Bad Colberg

Телефон: ++49-036871 232023

e-mail: schwarzmedizin@web.de

жировой ткани (ЖТ) и прогрессирующего нарушения секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Развитие СД2 связано с генетическими факторами и влиянием окружающей среды. Среди последних ведущее значение придается положительному энергетическому балансу и недостаточной физической активности. Вкупе с генетической предрасположенностью они определяют также развитие ожирения. Связь ожирения и СД2 подтверждена многочисленными наблюдениями. Особенно наглядно ее демонстрирует 9-кратное повышение риска развития СД2 у мужчин с индексом массы тела