

## ПОКАЗАТЕЛИ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА, ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, ГЛИКЕМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, ИСПОЛЬЗУЮЩИХ РАЗЛИЧНЫЕ РЕЖИМЫ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ



© А.В. Тиселько\*, Е.В. Мишарина, М.И. Ярмолинская, Ю.П. Милютина, И.В. Залозняя, А.В. Корневский

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

**ОБОСНОВАНИЕ.** Несмотря на успехи в диабетологии, женщины с сахарным диабетом 1 типа (СД1) до настоящего времени имеют высокую частоту нарушений менструального цикла, меньшее количество беременностей и высокую частоту перинатальных осложнений. Появление новых методов контроля гликемического профиля предоставляет новые возможности для анализа эффективности различных режимов инсулинотерапии в сохранении репродуктивного здоровья женщин с СД1.

**ЦЕЛЬ.** Изучить связь различных вариантов гликемического профиля, статуса прооксидантной и антиоксидантной систем и показателей овариального резерва у пациенток с СД1.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 60 женщин с СД1, 30 пациенток, использовавших режим множественных инъекций инсулина (МИИ) — 1 группа была разделена на 2 подгруппы: не превышающая целевой диапазон уровня глюкозы более 35% времени суток (1А группа) и превышающая данный диапазон (1Б группа). Возраст женщин составил 33,0 [20,0; 35,0] года. Режим постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) получали 30 женщин, составивших 2 группу. Они были разделены идентично — 2А группа и 2Б группа. Проведен анализ данных непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) с использованием Flash-мониторинга Libre. Определены уровни малонового диальдегида, активность каталазы и уровень нитротирозина. Проведена оценка овариального резерва: объема яичников, количества антральных фолликулов, уровня антимюллерова гормона и фолликулостимулирующего гормона.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Отличий времени в целевом диапазоне (ВЦД) уровня глюкозы в группах 1А и 2А не выявлено.  $HbA_{1c}$  был больше в группе, превышающей время целевого диапазона (ВВД), у женщин, использующих МИИ. Уровень нитротирозина у женщин ВВД (1Б группа) составил 161,4 [110,6; 232,1] нмоль/л и отличался от данного показателя в группе 2Б — 42,4 [19,1; 64,9] нмоль/л ( $p < 0,01$ ). Выявлена зависимость изменения активности каталазы и уровня растворимого рецептора конечных продуктов гликирования (sRAGE) в группе 2А ( $r_s = 0,857$ ;  $p < 0,05$ ). Тенденция к увеличению количества антральных фолликулов получена при превышении целевого диапазона уровня глюкозы выше 7,8 ммоль/л более 35% времени суток.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Получены предварительные данные о взаимосвязи гипергликемии, превышающей уровень 7,8 ммоль/л более 35% времени суток с показателями оксидативного стресса, уровнем sRAGE и тенденцией к увеличению антральных фолликулов у женщин с СД1.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 1 типа; режим множественных инъекций инсулина; постоянная подкожная инфузия инсулина; непрерывный мониторинг уровня глюкозы; оксидативный стресс; овариальный резерв.

## OVARIAN RESERVE, OXIDATIVE STRESS AND GLYCEMIC PROFILE PARAMETERS IN WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS USING DIFFERENT INSULIN THERAPY REGIMENS

© Alena V. Tiselko\*, Elena V. Misharina, Maria I. Yarmolinskaya, Yulia P. Milyutina, Irina V. Zalozniaia, Andrey V. Korenevsky

D.O. Ott Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** Women with type 1 diabetes mellitus (DM) have a high frequency of menstrual irregularities and perinatal complications. New methods for monitoring the glycemic profile provide opportunities to analyze the effectiveness of insulin therapy regimens in maintaining the reproductive health of these patients.

**AIM:** The aim of the study was to assess the relationship between glycemic profile patterns, pro- and antioxidant statuses, and ovarian reserve parameters in type 1 DM patients.

**MATERIALS AND METHODS:** This study included 60 type 1 DM women, of whom 30 patients aged 33.0 [30.0; 35.0] years used the multiple insulin injections (MI) regimen (Group 1). In this group, patients were divided into two subgroups: not exceeding the percentage of hyperglycemia above the target range for more than 35% of the day (Group 1A) and exceeding this range (Group 1B). The continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) regimen was administered to other 30 patients (Group 2). They were subdivided identically into Groups 2A and 2B. We analyzed continuous glucose monitoring data using the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System and evaluated blood malonic dialdehyde level, catalase activity and 3-nitrotyrosine level, as well as ovarian volume, antral follicle count, anti-Müllerian hormone and follicle-stimulating hormone levels.

**RESULTS:** We found no differences in the time in range in Groups 1A and 2A. The HbA1c level was higher in the time above range group of women using MII. Blood 3-nitrotyrosine level in Group 1B was 161.4 [110.6; 232.1] nmol/l and differed from that in Group 2B (42.4 [19.1; 64.9] nmol/l;  $p < 0.01$ ). A relationship was found between catalase activity and soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE) levels in Group 2A ( $r = 0.857$ ;  $p < 0.05$ ). The antral follicle count tended to increase when the target range of glucose levels was exceeded above 7.8 mmol/l for more than 35% of the day.

**CONCLUSION:** Preliminary data were obtained on the relationship between hyperglycemia exceeding 7.8 mmol/l for more than 35% of the day with oxidative stress parameters, sRAGE levels, and a tendency towards an increase in the antral follicle count in women with type 1 DM.

**KEYWORDS:** type 1 diabetes mellitus; multiple insulin injection regimen; continuous subcutaneous insulin infusion; continuous glucose monitoring; oxidative stress; ovarian reserve.

## ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет (СД) — это заболевание, распространенность которого во всем мире растет. По данным Диабетического атласа Международной федерации диабета, в 2021 г. в мире насчитывалось 537 млн человек с СД [1]. Число женщин репродуктивного возраста, у которых диагностирован СД, увеличилось, и распространенность репродуктивных нарушений, вызванных СД, впоследствии будет иметь тенденцию к повышению. В настоящее время существует представление о негативном влиянии гипергликемии на репродуктивное здоровье. Данные о частоте и тяжести различных проявлений овариальной недостаточности, снижения фертильности у пациентов с СД в литературе противоречивы и недостаточны. По данным ряда авторов, репродуктивные нарушения наблюдаются у 30–70% женщин с СД 1 типа (СД1) [2, 3]. В связи с тем, что СД1 возникает в молодом возрасте, одной из важнейших целей лечения является сохранение репродуктивного здоровья. В ходе анализа функциональных нарушений в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси высказано предположение, что недостаток инсулина в дебюте заболевания может вызвать функциональный гипогонадотропный гипогонадизм, обусловленный катаболическими процессами в организме, снижением уровня лептина и подавлением экспрессии килептина в центральной нервной системе, который является стимулятором выработки гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), что и приводит к функциональному гипогонадизму [4]. Женщины с СД1 чаще имеют нарушения менструального цикла, такие как олигоменорея или аменорея, особенно при отсутствии компенсации углеводного обмена [5]. У здоровых людей инсулин попадает в печень через воротную вену для первого внутрипеченочного клиренса. В случаях подкожного введения у пациентов с СД1 инсулин минует печень, и высокие уровни инсулина поступают через системный кровоток. В результате избыточное количество инсулина связывается с рецепторами IGF-1 яичников и стимулирует выработку андрогенов из тека-клеток и может нарушать фолликулогенез яичников. Продемонстрировано эффективное снижение уровня HbA<sub>1c</sub> при использовании более низких суточных доз инсулина при применении режима постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) [6]. Оптимизация дозы инсулина с помощью ППИИ может быть профилактикой передозировки экзогенного инсулина, которая обуславливает гиперандрогению и формирование мультифолликулярного изменения яичников.

В 90-х гг. XX в. с целью имитации физиологической секреции инсулина у больных СД1 была внедрена схе-

ма базис-болюсной инсулинотерапии. Внедрение интенсивной инсулинотерапии в качестве стандартного лечения для всех пациентов с СД1 снизило частоту диабетической ретинопатии, нефропатии и полинейропатии (по результатам исследования Diabetes Control and Complications Trial (DCCT/EDIC)). В рамках исследования DCCT/EDIC изучались маркеры овариальной недостаточности у женщин с СД1 репродуктивного возраста. У 30% женщин с СД1 был выявлен синдром поликистозных яичников (СПЯ) и гиперандрогения [7]. В когорте женщин с СД1 было обнаружено повышение уровня антимюллерова гормона (АМГ) у 1/3, что согласуется с наличием у них СПЯ и объясняет причины снижения фертильности.

Для достижения целевых значений гликемии у пациентов с СД1 необходим эффективный и безопасный режим инсулинотерапии. Уже более 40 лет для оптимизации гликемического контроля используется режим ППИИ с помощью инсулиновой помпы. За последние десятилетия значительно улучшились технические возможности ее использования, в инсулиновые дозаторы внедрен калькулятор болюсов, который оптимизирует дозу болюсного инсулина на еду или на коррекцию гипергликемии. Эта функция инсулиновой помпы позволяет получить постпрандиальный профиль глюкозы, близкий к физиологическому. Одной из важных функций инсулиновой помпы является возможность снижения скорости или прекращения подачи инсулина, которая является основным механизмом, имитирующим уменьшение секреции инсулина при понижении уровня глюкозы в крови здорового человека. Гипогликемия является частой причиной патологической вариабельности глюкозы (ВГ). Высказано предположение, что не только гипергликемия, но гипогликемия и ВГ являются предикторами развития оксидативного стресса (ОС) и могут инициировать развитие макро- и микрососудистых осложнений СД [8]. Гипергликемия является одной из основных причин ОС у женщин СД, при которой происходит повышение продукции супероксидного аниона в митохондриях, вызванное увеличением пирувата и образованием никотинамидадениндинуклеотида (НАДН). В результате активируются полиоловый и гексозаминовый пути, последний из которых блокирует пентозофосфатный путь, а также происходит активация протеинкиназы С и накопление конечных продуктов гликирования (КПГ), что, в свою очередь, вызывает повышение уровня активных форм кислорода (АФК) и развитие ОС [9].

В 2019 г. произошло значимое событие в диабетологии, были внедрены новые критерии оценки углеводного обмена, полученные по результатам использования систем непрерывного мониторинга глюкозы

(НМГ) [10]. Впервые стал возможен анализ различных характеристик гликемического профиля: ВГ, времени в целевом диапазоне (ВЦД), времени выше диапазона (ВВД), оценка частоты и тяжести гипогликемических состояний. Существует подтверждение, что использование ППИИ одновременно с НМГ снижает частоту гипогликемических состояний и ВГ [11, 12]. В настоящее время в научной литературе недостаточно информации о характеристиках гликемического профиля, полученных с помощью НМГ, необходимых для сохранения фертильности у больных СД1 и СД2. В работе Тиселько А.В. и соавт. [13] представлены предварительные результаты о влиянии длительности гипергликемии, субнормального уровня глюкозы и патологической ВГ на состояние антиоксидантной системы у больных с СД1, продемонстрирована отрицательная корреляция времени гипогликемического состояния и количества антральных фолликулов (КАФ), выявлена связь между патологической ВГ и объемом яичника. Данных о воздействии этих вариантов дисгликемии на овариальную функцию в литературе недостаточно.

Представляется важным изучить влияние различных типов гликемического профиля на оксидантную и прооксидантную системы и состояние фолликулярного аппарата женщин с СД1, при использовании различных режимов инсулинотерапии. Полученные данные позволят индивидуализировать выбор вида инсулинотерапии на основании характера гликемического профиля с целью сохранения репродуктивного здоровья женщин с СД.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое проспективное исследование по изучению показателей овариального резерва у женщин с СД1 при различных вариантах дисгликемии, использующих различные режимы интенсивной инсулинотерапии. Обследовано 60 женщин с СД1 репродуктивного возраста (19–38 лет) с длительностью заболевания не менее 5 лет. Проведена оценка состояния углеводного обмена с помощью определения уровня  $HbA_{1c}$ . Анализ производился на анализаторе Diastat (США); НМГ с использованием Flesh-мониторинга Libra (first-generation FreeStyle Libre System (Abbott Diabetes Care, Witney, UK). Исследование гликемического профиля в среднем продолжалось 65 [28; 84] дней. Оценка результатов НМГ проводилась с помощью новых критериев компенсации углеводного обмена. Показатели НМГ рассчитывались для процента времени ВЦД 3,9–7,8 ммоль/л, ВВД (гипергликемии) >7,8 ммоль/л, время ниже целевого диапазона (ВНД) <3,9 ммоль/л. В группе исследования целевой диапазон был выбран 3,9–7,8 ммоль/л, так как женщины репродуктивного возраста уже на этапе планирования беременности должны стремиться к уровню гликемии, соответствующему рекомендациям [14] — на этапе планирования беременности уровень гликемии в диапазоне 3,9–7,8 ммоль/л и уровень  $HbA_{1c}$  ≤6,5%. Женщины с СД1 были разделены на 2 группы в зависимости от лечения: 1 группа использовала режим множественных инъекций инсулина (МИИ), 2 группа — режим ППИИ. Для оценки влияния различных состояний дис-

гликемии на показатели ОС, овариального резерва каждая группа была разделена на 2 подгруппы. Пациенты, достигающие целевого диапазона глюкозы ≥70% времени суток (группа удовлетворительного контроля — 1А, использующая МИИ), и группа 2А, использующая ППИИ. В нашем исследовании пациенты, имеющие показатели ВЦД более 25% времени суток и не достигающие 70% времени в целевом диапазоне, были дополнительно разделены на подгруппы ВВД<35% и ВВД>35%, как в группе МИИ — 1Б, так и на ППИИ — группа 2Б. Выбор данного диапазона был обусловлен тем, что в ряде исследований продемонстрировано, что у пациентов с СД1, использующих различные режимы инсулинотерапии, время нахождения ВВД в среднем составляло 30–40% времени суток [15, 16]. Необходимо отметить, что 50% пациенток на ППИИ не использовали многие функции инсулиновой помпы (редко или совсем не включали функцию временного базального режима, остановки помпы на гипогликемию); подключали многоволновые болюсы только в 40% случаев. В исследовании применялись инсулиновые помпы Medtronic MiniMed 720G MMT-1859, MMT-722 Медтроник Парадигм (Medtronic Paradigm PRT) и инсулиновая помпа Accu-Chek Combo (Акку-Чек Комбо) — сопоставимые по функциям и возможностям. В исследовании применялись только аналоги инсулина продленного и ультракороткого действия. Учитывая, что средняя продолжительность СД составила 16,0 [5,0, 30,1] лет, оценивали состояния прооксидантной и антиоксидантной систем: в сыворотке крови определяли уровень малонового диальдегида (МДА), активность каталазы и уровень нитротирозина. Методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем в сыворотке крови определяли содержание 3-нитротирозина HBT Nitrotyrosine, ELISA (Hycult Biotech, Нидерланды) и уровень растворимого рецептора конечных продуктов гликирования (sRAGE) (Quantikine, R & D Systems, США). Уровень перекисного окисления липидов в сыворотке крови измеряли по интенсивности окрашенного комплекса активных форм тиобарбитуровой кислоты (ТБК), образовавшихся при взаимодействии конечного продукта перекисного окисления липидов — МДА с 2-ТБК при высокой температуре в кислой среде. Количество ТБК-активных продуктов в бутанольной фракции измеряли на длинах волн 535 и 580 нм. Для определения активности каталазы использовался модифицированный метод Гота с раствором молибдата аммония. Он основан на определении количества стойкого окрашенного комплекса, образовавшегося в результате взаимодействия раствора перекиси с раствором молибдата аммония (Вектон, Россия). Максимум поглощения образующегося окрашенного комплекса находится при  $\lambda=374$  нм. С целью изучения овариального резерва у женщин с СД1 проводилась оценка объема яичников, КАФ, уровня антимюллерова гормона (АМГ) с использованием хемилюминесцентного иммуноферментного метода с использованием парамагнитных частиц (Beckman Coulter (США)). Уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) определяли в сыворотке с помощью иммуноферментного метода «Алкор Био» (Россия) для анализатора Alisei (Италия).

### Статистический анализ

Нормальность данных проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для множественных сравнений изучаемых показателей применялся непараметрический Н-критерий Крускала-Уоллиса. Данные были представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]), а также минимума и максимума. Коэффициент корреляции Спирмена ( $r_s$ ) был использован для выявления силы и направления взаимосвязи между изучаемыми маркерами. Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

### Этическая экспертиза

Исследование выполнено в соответствии нормам биомедицинской этики и в рамках темы ФНИ «Стратегия сохранения здоровья женщин с гинекологическими и эндокринными заболеваниями в разные возрастные периоды: патогенетическое обоснование медикаментозной реабилитации и разработка новых направлений органосохраняющих оперативных вмешательств» №1021062812154-3-3.2.2, этический комитет №114 от 14.12.2021 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» одобрил исследование по указанной теме. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании до включения в исследование.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

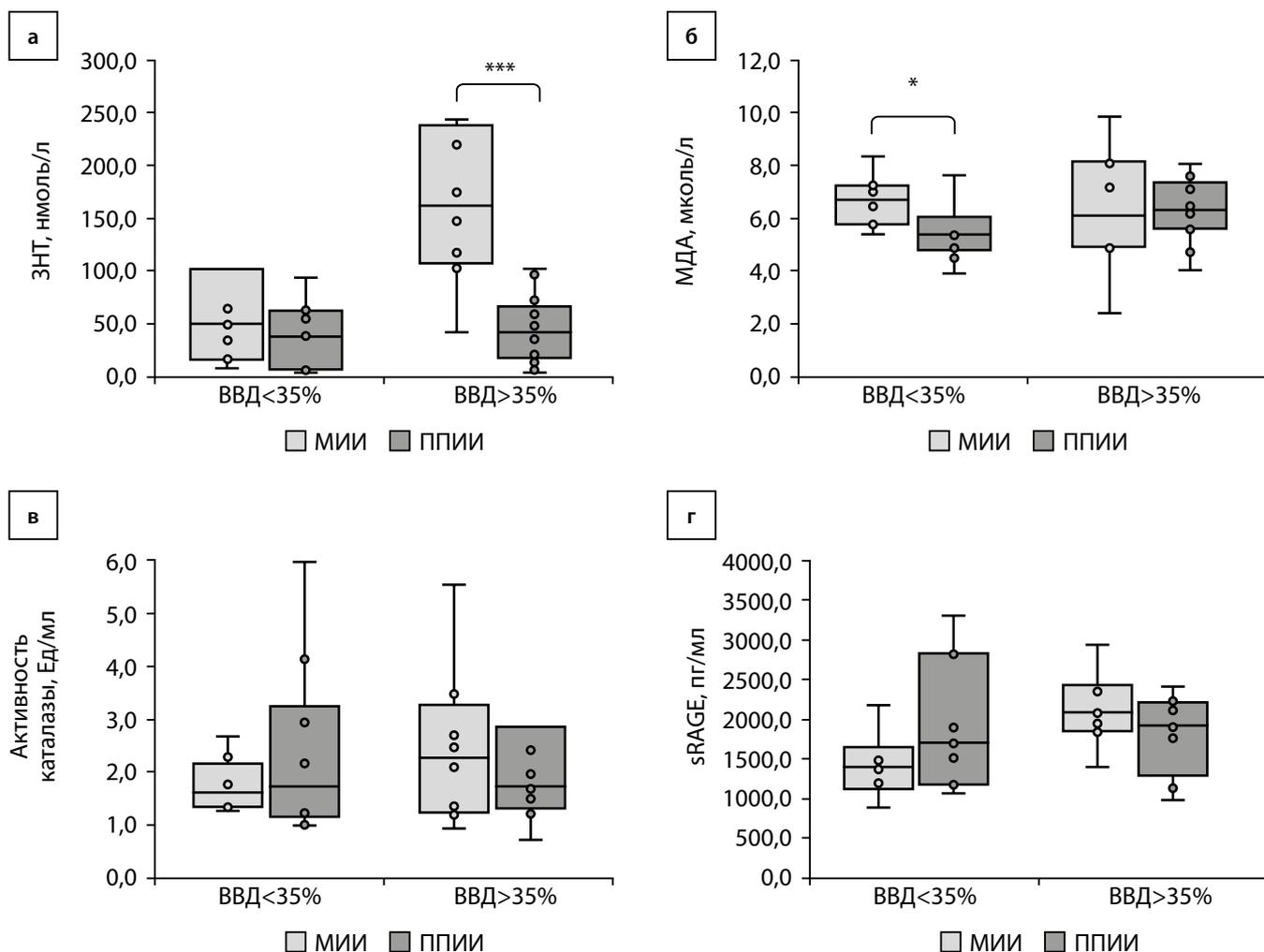
В табл. 1 представлена характеристика групп исследования.

Длительность нахождения в целевом диапазоне в группах 1А (на МИИ) и в группе 2А (на ППИИ) значимо не отличалась и составила 74,0 [70,0; 81,0]% и 68,0 [64,0; 77,0]% времени суток соответственно,  $p > 0,15$ . Отличий длительности гипогликемического состояния в группе 1А и в группе 2А также не выявлено: 3,0 [1,0; 8,0] и 3,0 [1,0; 6,0]% времени суток,  $p > 0,9$ . В подгруппе женщин с СД1, использующих МИИ (1Б), показатель ВВД составил: 82,0 [57,0; 90,0]% времени суток, в группе использующих ППИИ (2Б) — 52,5 [42,0; 76,0]% ( $p < 0,01$ ). Уровень глюкозы в целевом диапазоне в подгруппе 1Б (МИИ) был 16,0 [10,0; 37,0]% времени суток, в подгруппе 2Б (ППИИ) — 40,0 [23,0; 53,0]%,  $p < 0,05$ . С целью изучения влияния ОС на состояние овариального резерва женщин с СД1 проведен анализ показателей одного из наиболее информативных маркеров ОС — нитротирозина. Уровень нитротирозина не отличался в группе женщин, использующих МИИ (гипергликемия у которых не превышала более 35% времени суток), и составил 49,6 [16,5; 102,40] нмоль/л, у женщин на ППИИ — 38,2 [6,4; 59,9] нмоль/л. В группе женщин с хронической гипергликемией, превышающей 35% времени суток, группа 1Б, этот показатель составил 161,4 [110,6; 232,1] нмоль/л и был значительно выше, чем в группе ППИИ (2Б) 42,4 [19,1; 64,9] нмоль/л,  $p < 0,01$  (рис. 1а). Различия

Таблица 1. Характеристика групп исследования

Параметр	МИИ (n=30)	ППИИ (n=30)	P	
Возраст, лет	33,0 [30,0; 35,0]	31,0 [28,0; 34,0]	>0,05	
Вес, кг	60,0 [58,0; 67,0]	62,5 [57,0; 69,0]	>0,05	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,3 [20,4; 24,5]	22,0 [20,8; 25,1]	>0,05	
Длительность сахарного диабета, лет	15,5 [10,5; 23,0]	18,0 [13,0; 20,0]	>0,05	
Суточная доза инсулина, Ед/1 кг веса	0,51 [0,43; 0,65]	0,56 [0,53; 0,63]	>0,05	
Возраст менархе, лет	13,8 [11,0; 15,0]	12,9 [12,0; 14,9]	>0,05	
Нарушение менструального цикла	олигоменорея, n (%)	6 (20)	10 (33)	>0,05
	аномальные маточные кровотечения, n (%)	10 (33)	8 (27)	>0,05
Частота диабетической ретинопатии	непролиферативная, n (%)	15 (50)	16 (53)	>0,05
	пролиферативная, n (%)	2 (7)	4 (13)	>0,05
Частота диабетической нефропатии	ХБП С1-С2, А1, n (%)	12 (40)	12 (40)	>0,05
	ХБП С2-С3, А2-А3, n (%)	1 (3)	2 (7)	>0,05
	дистальная форма, n (%)	14 (47)	24 (80)	<0,01
Частота диабетической нейропатии	автономная нейропатия, n (%)	2 (7)	3 (10)	>0,05
		1 пациентка — нарушение распознавания гипогликемий	2 пациентки — нарушение распознавания гипогликемий	>0,05

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; МИИ — множественные инъекции инсулина; ППИИ — постоянная подкожная инфузия инсулина; ХБП — хроническая болезнь почек.



**Рисунок 1.** Содержание нитротирозина, малонового диальдегида, активности каталазы и уровня растворимого рецептора конечных продуктов гликирования у больных с сахарным диабетом 1 типа, использующих режимы множественных инъекций инсулина и постоянной подкожной инфузии инсулина, не имеющих превышение целевого диапазона гликемии более 35% и превышающих уровень целевой гликемии более 35%.

**Примечание:** sRAGE — растворимый рецептор конечных продуктов гликирования; ЗНТ — 3-нитротирозин; ВВД — время выше целевого диапазона; МДА — малоновый диальдегид; МИИ — множественные инъекции инсулина; ППИИ — постоянная подкожная инфузия инсулина.

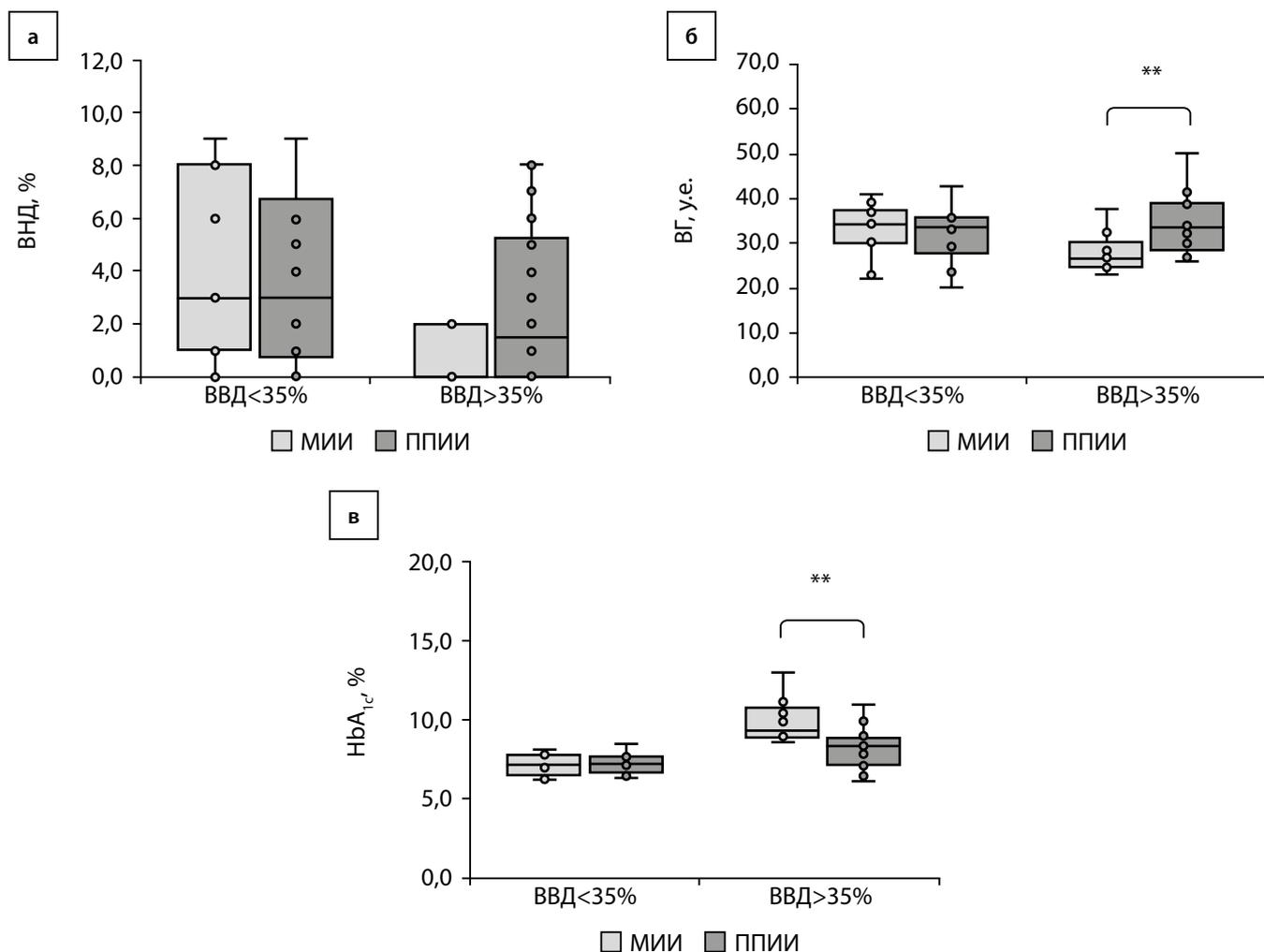
в уровне продуктов перекисного окисления липидов — МДА между женщинами, использующими МИИ и ППИИ, установлены исключительно в отношении группы с ВВД < 35% (рис. 1б). Зависимости изменения активности каталазы и уровня sRAGE от используемого режима инсулинотерапии обнаружено не было (рис. 1в, г), однако показана их корреляционная зависимость в группе 2А ( $r_s=0,857$ ;  $p<0,05$ ). В данной группе уровень sRAGE положительно коррелировал с уровнем  $HbA_{1c}$  ( $r_s=0,821$ ;  $p<0,05$ ) и отрицательно — с объемом яичника ( $r_s=-0,785$ ;  $p<0,05$ ). В группе МИИ показана положительная корреляция sRAGE с  $HbA_{1c}$  ( $r_s=0,701$ ;  $p<0,05$ ). Среди всей выборки уровень sRAGE положительно коррелировал с процентом времени нахождения выше целевого диапазона ( $r_s=0,431$ ;  $p<0,05$ ) и, соответственно, отрицательно — с длительностью нахождения в целевом диапазоне ( $r_s=-0,424$ ;  $p<0,05$ ).

Длительность ВВД в группах неудовлетворительного контроля (1Б и 2Б) значимо не отличалась и составила 0,0 [0,0; 2,0]% и 1,5 [0,0; 5,0]% времени суток соответственно ( $p>0,05$ ) (рис. 2а).

Уровень  $HbA_{1c}$  был сопоставим у женщин с СД1, использующих МИИ и ППИИ, не превышающих длитель-

ность нахождения выше целевого диапазона более 35%, и был выше у женщин, использующих МИИ, в группе ВВД более 35% (рис. 2в).

ВГ является одним из предикторов развития сосудистых осложнений СД. В группе женщин удовлетворительного контроля 1А и 2А показатель ВГ в группе МИИ составил 34,3 [30,1; 37,3]%, в группе ППИИ — 33,5 [29,2; 35,7]%. В подгруппах с преобладанием гипергликемии 1Б и 2Б показатель ВГ у женщин, использующих МИИ, был 26,6 [25,0; 28,4], в группе женщин на ППИИ — 33,5 [28,4; 38,8] (рис. 2б). Тенденция к изменению КАФ была выявлена при превышении целевого диапазона (уровня глюкозы выше 7,8 ммоль/л) более 35% времени суток. Уровень ФСГ в группах, использующих МИИ и ППИИ, соответствовал референсному интервалу, отличий данного показателя в группах сравнения не было. Уровень АМГ имел тенденцию к повышению в группе женщин, использующих ППИИ, особенно в группе с ВВД > 35% ( $p<0,05$ ), но не превышал референсного интервала в обеих группах (рис. 3а). КАФ при неудовлетворительном контроле составило в группе 1Б — 8,0 [6,0; 8,0], в группе 2Б — 12,0 [11; 12,0],  $p<0,01$ . Объем яичника в группе 1Б был 6,0 [5,4; 7,5] см<sup>3</sup> в группе 2Б — 9,4 [6,5; 10,8],  $p<0,05$  (рис. 3 б, в).



**Рисунок 2.** Показатели (а) длительности времени ниже целевого диапазона, (б) вариальности гликемии (CV%) и (в) уровня гликированного гемоглобина у женщин, использующих режимы множественных инъекций инсулина и постоянной подкожной инфузии инсулина, не имеющих превышение целевого диапазона гликемии более 35% и превышающих данный уровень целевой гликемии более 35% времени.

**Примечание:** ВГ — вариальность гликемии; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; ВВД — время выше целевого диапазона; ВНД — время ниже целевого диапазона; Мии — множественные инъекции инсулина; Ппии — постоянная подкожная инфузия инсулина.

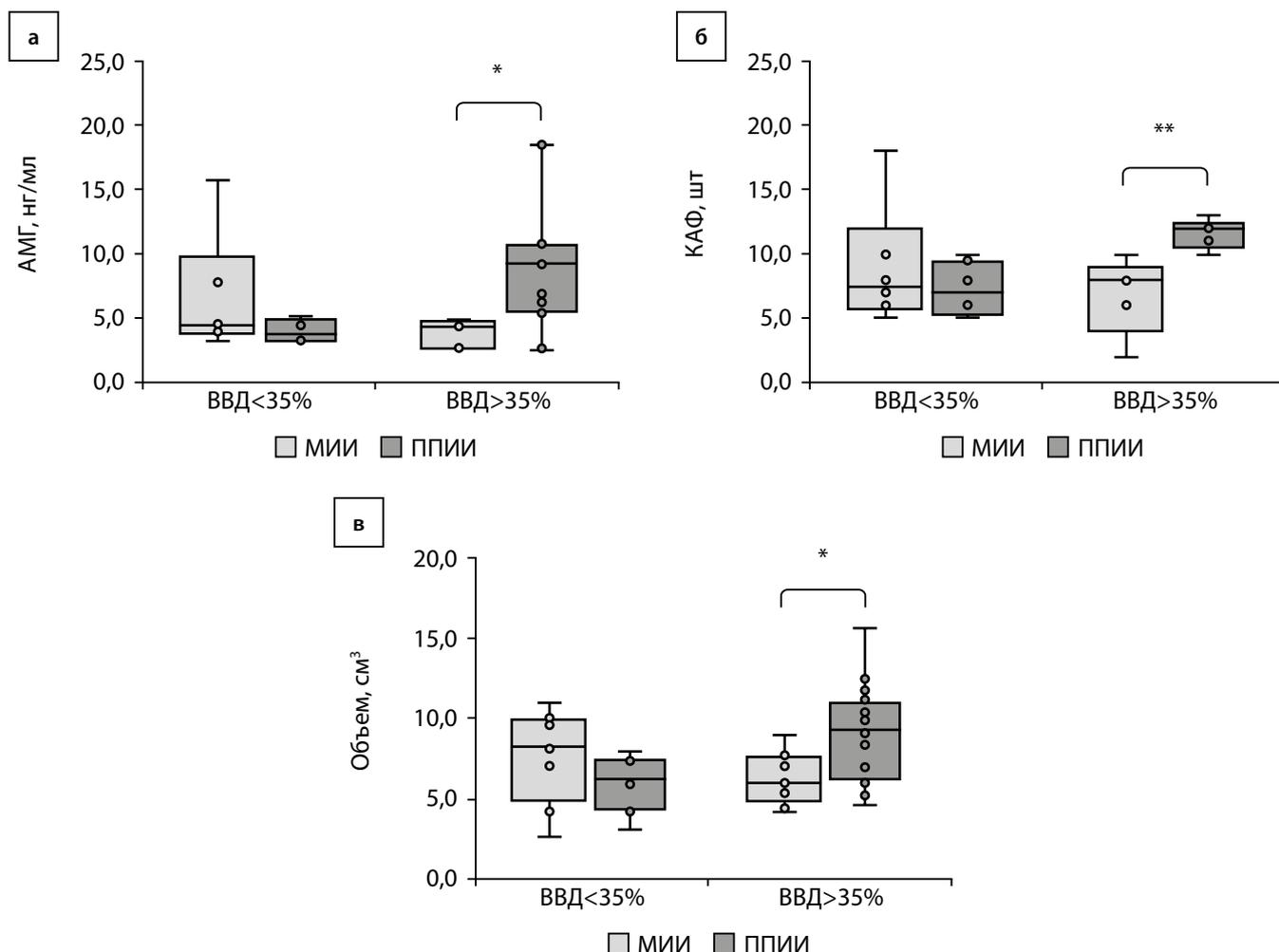
Доза инсулина/кг веса не отличалась в группе Мии и в группе Ппии 0,50 [0,27; 0,92] соответственно ( $p > 0,18$ ). Обращает на себя внимание тот факт, что в группе женщин, использующих Мии, доза инсулина была явно недостаточной, так как уровень HbA<sub>1c</sub> в группах женщин неудовлетворительного контроля составил 9,3 [8,9;10,4]%, в группе Ппии 8,3 [7,2; 8,8]%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на заметные достижения диабетологии, СД1 остается заболеванием, определяющим высокую частоту нарушений менструального цикла, бесплодия и неблагоприятных исходов беременности и родов. Внедрение в клиническую практику метода НМГ позволило получить большое количество данных об особенностях гликемического профиля. Работ, посвященных изучению влияния различных паттернов дисгликемии, использования различных режимов инсулинотерапии и их влияния на состояние овариального резерва у женщин с СД1 в литературе недостаточно, что и послужило основанием для проведения представленного исследования. Уровень АМГ у женщин с СД1 коррелирует с количеством

фолликулов и может быть использован в качестве показателя овариального резерва и фертильности у женщин с СД1, что было подтверждено в отчете рабочей группы EDIC Research Group (Ovarian reserve in women with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study) [17]. Оптимизация дозы инсулина у пациентов с СД1 имеет большое значение, так как инсулин является одним из стимуляторов секреции ГнРГ [2].

Использование интенсивных схем базис-болюсной инсулинотерапии, постоянной подкожной инфузии инсулина в течение последних десятилетий улучшило гликемический контроль у пациентов с СД, снизило частоту гипогликемических событий и привело к положительному влиянию на возраст наступления менархе у девушек с СД1. В исследовании Mochizuki M. и соавт. [18] уровни HbA<sub>1c</sub> были ниже — 8,0%, у пациенток, использующих Ппии, по сравнению с группой, использующей Мии (9,3%), повышение HbA<sub>1c</sub> на 1% увеличивало продолжительность менструального цикла на 5,1 дня, изменчивость цикла была связана с более высокой суточной дозой инсулина. В нашем исследовании уровень HbA<sub>1c</sub> был также ниже в группе женщин, использующих режим



**Рисунок 3.** Показатели антимюллера гормона, количества антральных фолликулов, объем яичников у женщин с сахарным диабетом 1 типа при времени выше целевого диапазона более или менее 35%.

**Примечание:** АМГ — антимюллеров гормон; ВВД — время выше целевого диапазона; КАФ — количество антральных фолликулов; МИИ — множественные инъекции инсулина; ППИИ — постоянная подкожная инфузия инсулина.

ППИИ. Известно, что в случаях подкожного введения экзогенного инсулина у пациентов с СД1 он становится избыточным, попадая в системный кровоток, и стимулирует выработку андрогенов из клеток теки в период созревания гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [2]. Снижение уровня портового инсулина может привести к более низким уровням глобулина, связывающего половые гормоны. В литературе отсутствуют сравнительный анализ различных показателей функционирования гипоталамо-гипофизарной-яичниковой оси у женщин, использующих различные режимы инсулинотерапии.

В настоящее время определены критерии компенсации углеводного обмена для пациенток различных возрастных групп и группы беременных женщин с целью профилактики осложнений. В нашей работе проведен анализ длительности гипергликемического состояния по результатам НМГ и представлены данные об изменении показателей ОС, овариального резерва при уровне глюкозы  $>7,8$  ммоль/л ВВД более чем в 35% времени суток. Худшие показатели были отмечены в подгруппе женщин, использующих режим МИИ. Zaimi M. и соавт. указали, что хроническая гипергликемия оказывает глюкозотоксичный эффект на гипоталамические ней-

роны ГнРГ и может являться еще одним вероятным механизмом развития овариальной недостаточности [2]. Эти данные согласуются с результатами нашего предыдущего исследования, которые продемонстрировали, что длительная гипергликемия выше целевого диапазона ассоциирована с повышением маркеров оксидативного стресса и тенденцией к увеличению антральных фолликулов и объема яичника [13]. Уровни sRAGE, которые повышены у пациентов с СД1, могут действовать как ловушки, захватывать воспалительные лиганды RAGE внеклеточно и защищать клетки от повреждения, вызванного повышением КПП, скорость образования которых стремительно увеличивается при гипергликемии и может привести к развитию ОС [19]. Известно, что повышение АФК, вызванное гипергликемией, усиливает экспрессию и активность матриксных металлопротеиназ, приводящих к повышению уровня sRAGE [20], что согласуется с полученной в данном исследовании положительной корреляцией между количеством sRAGE, временем нахождения выше целевого диапазона и уровнем  $\text{HbA}_{1c}$ . Более эффективное применение ППИИ для снижения длительности ВВД подтверждается наличием у данных пациенток положительной корреляции

между уровнем sRAGE и активностью каталазы. Инсулинотерапия не только увеличивает экспрессию RAGE, но и стимулирует отделение sRAGE от мембраносвязанных рецепторов. В связи с этим более длительное течение заболевания и, соответственно, использование инсулина, может способствовать повышению уровня sRAGE [21]. Сопоставимые показатели длительности диабета и дозы инсулина в группах МИИ и ППИИ, предположительно, являются причиной отсутствия изменения уровня sRAGE в проведенном нами исследовании. С появлением НМГ в клинической практике оценка ВГ стала не только возможной, но и необходимой. В обзоре Zhou Z. и соавт. представлен обширный перечень неблагоприятных клинических исходов патологической вариативности глюкозы, но данные о влиянии ВГ на овариальную функцию не представлены [22]. В настоящее время рекомендованный показатель ВГ не должен превышать 36%, но определен он только для диапазона гликемии 3,9–10 ммоль/л. В проведенном исследовании, как в группах удовлетворительного, так и неудовлетворительного контроля, показатель ВГ превышал уровень физиологических значений, тогда как диапазон гликемии, рекомендованный женщинам с СД1 на этапе планирования беременности 3,9–7,8 ммоль, практически соответствует уровню здорового человека. Значение ВГ у людей без диабета составляет 20% по результатам исследования этого показателя Климонтовым В.В. и соавт. [23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенной работе получены предварительные данные о влиянии гипергликемии, превышающей уровень 7,8 ммоль/л более чем в 35% времени суток на показатели маркеров ОС у женщин, использующих режим МИИ. Продemonстрирована тенденция к увеличению КАФ при уровне ВГ более 33,5 [28,4; 38,8%] у женщин при неудовлетворительном контроле, использующих режим ППИИ. При анализе возможностей инсулиновой помпы обращает на себя внимание тот факт, что пациен-

ты на ППИИ достигали более значимого снижения  $HbA_{1c}$  по сравнению с МИИ, что сопровождалось уменьшением продуктов окислительной модификации липидов и белков, но недостаточно использовали режимы временной базальной скорости и остановки инсулиновой помпы (только 25% пациентов) с целью предотвращения гипогликемических состояний и патологической ВГ. Для достижения целевой гликемии у пациентов с СД1, использующих режим ППИИ, необходимо обучение в режиме реального времени с целью использования всех функций инсулиновой помпы. В группах удовлетворительного контроля, как при использовании режима МИИ, так и при использовании режима ППИИ, отличий показателей АМГ, КАФ, объема яичника, ФСГ обнаружено не было. С целью выявления предикторов нарушения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси у женщин с СД1, использующих различные режимы инсулинотерапии, необходимы дальнейшие исследования.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена на основе поисковой темы ФНИ 2022-2024: Стратегия сохранения здоровья женщин с гинекологическими и эндокринными заболеваниями в разные возрастные периоды: патогенетическое обоснование медикаментозной реабилитации и разработка новых направлений органосохраняющих оперативных вмешательств ФНИ № 1021062812154-3-3.2.2.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

**Участие авторов:** Тиселько А.В. — концепция, сбор материала, анализ результатов, написание текста статьи; Мишарина Е.В. — сбор и обработка материала, написание текста статьи; Ярмолинская М.И. — концепция и дизайн исследования; Милютин Ю.П. — сбор и обработка материала, оценка маркеров оксидативного стресса, написание текста статьи; Залозная И.В. — сбор материала, обработка материала, Корневский А.В. — анализ результатов, рецензирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Healthdata.org [Internet]. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019. Results. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2020 [cited 2024 Sept 16]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
2. Zaimi M, Michalopoulou O, Stefanaki K, et al. Gonadal dysfunction in women with diabetes mellitus. *Endocrine*. 2024;85(2):461-472. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03729-z>
3. Мишарина Е.В., Ярмолинская М.И., Тиселько А.В. Сахарный диабет 1-го типа; овариальный резерв; антимюллеров гормон; овариальная функция // *Журнал акушерства и женских болезней*. - 2024. - Т. 73. - №4. - С. 31-42. [Misharina EV, Yarmolinskaya MI, Tiselko AV. Type 1 diabetes mellitus; ovarian reserve; anti-Müllerian hormone; ovarian function. *J Obst Women's Dis*. 2024; 73(4):31-42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD631790>
4. Мишарина Е.В., Осиновская Н.С., Ярмолинская М.И. Значение полиморфных вариантов гена киссептина 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. [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. *J Obst Women's Dis*. 2023;72:25-36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD346690>
5. 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):1822-1826. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.08.039>
6. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(6):CD005542. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005542.pub3>
7. Escobar-Morreale HF, Roldán-Martín MB. Type 1 Diabetes and Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2016;39(4):639-648. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-2577>
8. Šoupal J, Škrha J Jr, Fajmon M, et al. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(4):198-203. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0205>
9. Yan LJ. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal Model Exp Med*. 2018;1(1):7-13. doi: <https://doi.org/10.1002/ame2.12001>

10. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603. doi: <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
11. Keyu G, Jiaqi L, Liyin Z, et al. Comparing the effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily insulin injection for patients with type 1 diabetes mellitus evaluated by retrospective continuous glucose monitoring: A real-world data analysis. *Front Public Health*. 2022;10:990281. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.990281>
12. Rimon MTI, Hasan MW, Hassan MF, Cesmeci S. Advancements in Insulin Pumps: A Comprehensive Exploration of Insulin Pump Systems, Technologies, and Future Directions. *Pharmaceutics*. 2024;16(7):944. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16070944>
13. Tiselko AV, Misharina EV, Yarmolinskaya MI, et al. Evaluation of folliculogenesis and oxidative stress parameters in type 1 diabetes mellitus women with different glycemic profiles. *Endocrine*. 2024;85(3):1131-1140. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03805-4>
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №25. — С. 1-157. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 11th Edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(25):1-157. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
15. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(23):2388-2396. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6940>
16. Miller KM, Bauza C, Kanapka LG, et al. Continuous Glucose Monitoring Provides Durable Glycemic Benefit in Adolescents and Young Adults with Type 1 Diabetes: 12-Month Follow-Up Results. *Pediatr Diabetes*. 2023;2023:6718115. doi: <https://doi.org/10.1155/2023/6718115>
17. Kim C, Dunn RL, Braffett B, et al. Ovarian reserve in women with Type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabet Med*. 2016;33(5):691-692. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13072>
18. Mochizuki M, Kikuchi T, Urakami T, et al. Improvement in glycemic control through changes in insulin regimens: findings from a Japanese cohort of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(6):435-442. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12409>
19. Chen Q, Liu L, Ke W, et al. Association between the soluble receptor for advanced glycation end products and diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2024;24(1):232. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01759-2>
20. Prasad K. Low levels of serum soluble receptors for advanced glycation end products, biomarkers for disease state: myth or reality. *Int J Angiol*. 2014;23(1):11-16. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363423>
21. Lam JK, Wang Y, Shiu SW, et al. Effect of insulin on the soluble receptor for advanced glycation end products (RAGE). *Diabet Med*. 2013;30(6):702-709. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12166>
22. Zhou Z, Sun B, Huang S, et al. Glycemic variability: adverse clinical outcomes and how to improve it?. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):102. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01085-6>
23. Климонтов, В.В. Вариабельность гликемии при сахарном диабете / В.В. Климонтов, Н.Е. Мякина. — 2-е изд-е, испр. и доп. — Новосибирск: Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 2018. [Klimontov VV. Glycemic variability in diabetes mellitus / Klimontov VV, Myakina NE. - 2nd edition, revised and supplemented. - Novosibirsk: Novosibirsk National Research State University, 2018. (In Russ.)]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Тиселько Алена Викторовна**, д.м.н., в.н.с. [**Alena V. Tiselko**, MD, PhD, leading research associate]; адрес: Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3 [address: 3 Mendeleevskaya line, 199034 Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>; eLibrary SPIN: 5644-9891; e-mail: alenadoc@mail.ru

**Мишарина Елена Владимировна**, к.м.н., с.н.с. [Elena V. Misharina, MD, PhD, senior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0276-7112>; eLibrary SPIN: 7350-5674; e-mail: mishellena@gmail.com

**Ярмолинская Мария Игоревна**, д.м.н., профессор [Maria I. Yarmolinskaya, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>; eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

**Милютин Юлиа Павловна**, к.б.н., с.н.с. [Yulia P. Milyutina, PhD in Biology, senior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1951-8312>; ResearcherID: AAE-6182-2019; Scopus Author ID: 24824836300;

eLibrary SPIN: 6449-5635; e-mail: milyutina1010@mail.ru

**Залозная Ирина Владимировна**, к.б.н., с.н.с. [Irina V. Zalozniaia, PhD in Biology, senior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0576-9690>; eLibrary SPIN: 2488-3790; e-mail: irinabiolog@rambler.ru

**Корневский Андрей Валентинович**, д.б.н., в.н.с. [Andrey V. Korenevsky, PhD in Biology, senior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0365-8532>; ResearcherID: K-3444-2013; Scopus Author ID: 16037015200;

eLibrary SPIN: 7942-6016; e-mail: a.korenevsky@yandex.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Тиселько А.В., Мишарина Е.В., Ярмолинская М.И., Милютин Ю.П., Залозная И.В., Корневский А.В. Показатели овариального резерва, оксидативного стресса, гликемического профиля у женщин с сахарным диабетом 1 типа использующих различные режимы инсулинотерапии // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №4. — С. 323-331. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13265>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Tiselko AV, Misharina EV, Yarmolinskaya MI, Milyutina YP, Zalozniaia IV, Korenevsky AV. Ovarian reserve, oxidative stress and glycemic profile parameters in women with type 1 diabetes mellitus using different insulin therapy regimens. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(4):323-331. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13265>