

Бесплодный брак у пациентов с сахарным диабетом

И.И. Витязева, С.В. Боголюбов, И.А. Иловайская, Н.П. Макарова, А.Г. Львова

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Сахарный диабет (СД) повреждает функционирование репродуктивной системы на различных уровнях, у мужчин и у женщин. Происходит нарушение центральной регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, снижение эндокринной функции половых желез, повреждение гонад на клеточном уровне за счет самого воздействия острой и / или хронической гипергликемии и развития оксидативного стресса, микрососудистых осложнений. Усугубление гормональных нарушений в свою очередь приводит к повреждению центральной регуляции. Применение различных вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является возможным методом лечения бесплодия у мужчин и женщин с СД, однако многие аспекты проведения ВРТ еще требуют углубленного изучения.

Ключевые слова: сахарный диабет, бесплодный брак, ВРТ, ЭКО, криоконсервация спермы

Infertile marriage in patients with diabetes mellitus

I.I. Vityazeva, S.V. Bogolyubov, I.A. Ilovaiskaya, N.P. Makarova, A.G. L'vova
Endocrinological Research Centre, Moscow

Diabetes mellitus affects reproductive function at different levels both in men and women. It disturbs regulation of the hypothalamo-pituitary axis and impairs gonadal endocrine function at the cellular level due to direct effect of acute and/or chronic hyperglycemia, oxidative stress and microvascular complications. Moreover, central dysregulation aggravates hormonal disorders. Assisted reproductive technologies (ART) provide a tool for the treatment of male and female infertility in diabetic patients although many aspects of its application await in-depth studies.

Key words: diabetes mellitus, infertile-marriage, ART, ECF, sperm cryoconservation

По оценкам специалистов ВОЗ, число бесплодных супружеских пар в мире составляет от 1-6% до 15% в экономически развитых странах. На протяжении последних десятилетий эти показатели неуклонно растут. На 24-м ежегодном совещании Европейского общества репродукции человека (ESHRE) в Барселоне в 2008 году были проанализированы изменения в структуре бесплодного брака [1]. Основной тенденцией являлось повышение возраста не только женщин, но и мужчин, желающих впервые стать родителями. Неблагоприятное влияние возраста женщины старше 35 лет на наступление беременности, вынашивание и рождение живого здорового потомства давно известно, но появляются данные о том, что и возраст мужчины может быть критичен — при беременностях, наступивших от мужчин старше 35 лет, увеличивается риск самопроизвольных выкидышей и замерших на ранних этапах постимплантационного периода беременностей. Потенциальное влияние на рождаемость в современной жизни эндокринных нарушений, в первую очередь избыточной массы тела и нарушений углеводного обмена, являют собой актуальнейшие проблемы, решение которых должно занимать первое место в профилактике и лечении бесплодного брака [1].

До последнего времени проблема детородной функции у лиц с диабетом не обсуждалась активно в медицинской литературе. Часто плохая компенсация диабета и приводила к нарушениям фертильности, а сопутствующие обменные нарушения и сосудистые поражения делали малореальными вмешательства с целью восстановления детородной функции.

По данным ВОЗ, сахарный диабет (СД) занимает стабильное третье место в структуре хронических болезней после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Распространенность СД увеличивается во всех промышленно-развитых странах мира. Увеличение численности больных СД в настоящее время превышает темпы роста населения планеты [2]. По оценке экспертов ВОЗ, число таких больных будет удваиваться каждые 15 лет. Ожидается, что к 2010 году в мире им будут болеть около 220 миллионов человек. Американский Центр по профилактике и контролю над заболеваемостью прогнозирует трехкратное уве-

личение числа пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в США с 16,2 до 48,3 миллионов с 2005 до 2050 года [3].

Успехи современной диабетологии, улучшение методов самоконтроля и лечения сахарного диабета 1 типа (СД1) и, как следствие, улучшение качества и продолжительности жизни пациентов с этим заболеванием — с одной стороны, а также неуклонный рост числа пациентов как мужчин, так и женщин с ожирением и ассоциированным с ним СД2 — с другой стороны, приводят к увеличению числа лиц репродуктивного возраста с СД. По данным группы изучения исходов беременности на севере Британии, число матерей с СД статистически значительно увеличилось с 3,1 на 1000 новорожденных в 1996-98 годах до 4,7 на 1000 новорожденных в 2002-04 годах ($p < 0,0001$), причем за счет значительного увеличения числа матерей с СД2 [4]. Поэтому проблема влияния нарушений углеводного обмена на репродуктивную функцию становится все более острой.

Общие представления о механизмах репродуктивных нарушений у лиц с СД

Механизмы нарушений у мужчин

Механизмы поражения репродуктивной системы как у женщин, так и у мужчин с диабетом хорошо изучены: одной из первых нарушается копулятивная функция. У мужчин снижается либидо, развивается эректильная дисфункция, часто отмечается анэякуляция и ретроградная эякуляция, связанная с нарушением эмиссии спермы в уретру. Решение проблем анэякуляции и ретроградной эякуляции у мужчин с СД может осуществляться в нескольких направлениях: консервативная терапия, направленная на временное восстановление эякуляции, при которой используются неселективные альфа-адреномиметики (псевдоэфедрин и имипрамин). Было отмечено, что у 38,5% пациентов, которым назначался имипрамин, происходит восстановление эякуляции, получавших псевдоэфедрин — у 47,8% и у 61,5% пациентов, получавших оба препарата одновременно [5]. Возможно получение сперматозоидов с использованием метода электроэякуляции, которая вызывается путем раздражения ампулы прямой кишки токами определенной ча-

стоты, что запускает эякуляторный рефлекс. Этот метод чаще используется при аэякуляции [6].

Получить сперматозоиды у пациентов с ретроградной эякуляцией можно из мочи после ее специальной предварительной подготовки (защелачивания) с последующей их отмывкой и использованием либо для внутриматочной инсеминации, либо для оплодотворения *in vitro* в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Получить сперматозоиды можно также с использованием чрескожной пункции и аспирации содержимого придатка яичка (ПЕСА) или ткани яичка с экстракцией его содержимого (ТЕСЕ). В дальнейшем сперматозоиды подвергаются специальной обработке и применяются для инсеминации методом интрацитоплазматической инъекции единичного сперматозоида в ооцит в программах ЭКО [6].

Было отмечено, что в биоптатах яичек мужчин с СД снижается количество клеток Лейдига по сравнению со здоровыми мужчинами [7, 8]. За трехлетний период клинического наблюдения за мужчинами с СД La Vignera S. с соавт. также отметили уменьшение объема яичек в 16,36% случаев и объема простаты – в 45,45% случаев [9]. По данным ряда авторов, у таких мужчин утрачивается непосредственное стимулирующее влияние инсулина на клетки Лейдига и продукцию тестостерона, что усугубляется недостатком гонадотропинов [9 – 11]. Помимо этого, развитие диабетической микроангиопатии приводит к гиалинозу и фиброзу гонад [7], что в свою очередь усиливает нарушения тестикулярного стероидогенеза. Есть данные, что после субтотальной панкреатэктомии у мужчин развивалась атрофия придаточных половых желез (простаты, семенных пузырьков) [12]. У мужчин с СД в яичке, эпидидимисе и эякуляте была отмечена более высокая, по сравнению со здоровыми мужчинами, концентрация сложных конечных продуктов гликирования – показателей выраженности оксидативного стресса [8]. Было показано, что в половой системе мужчин с СД, по сравнению со здоровыми мужчинами, повышено содержание прооксидантных веществ, равно как и снижена концентрация антиоксидантных субстанций [13, 14]. Кроме того, у мужчин с СД1 наблюдается значительно более высокий уровень ультраструктурных изменений сперматозоидов. Agbaje I.M. с соавт. (2008 г.) обнаружили, что у мужчин с СД в головках сперматозоидов фрагментация ДНК хроматина определялась в 44% случаев против 27% у мужчин без СД ($p < 0,05$), причем при световом микроскопировании спермограммы тех и других существенно не различались [15]. Несколько ранее этими же авторами было показано, что при СД1 уровень фрагментации ДНК хроматина чрезвычайно высок и превышает таковой у мужчин с бесплодием, но без СД (53% против 32%; $p < 0,0001$), а также у них повышен уровень делеций в митохондриальной ДНК [16]. Аномалии митохондриальной ДНК сперматозоидов приводят к снижению выработки АТФ митохондриями, что в конечном счете снижает подвижность сперматозоидов – развивается астенозооспермия [7, 16].

На основании комплексного обследования мужчин с СД было установлено, что у 52% пациентов с СД имеются субфертильные показатели спермы [9]. При этом некоторые исследователи считают, что влияние СД на репродуктивную функцию мужчины не столь очевидно, так как СД не является частой встречаемой причиной мужского фактора бесплодия.

Механизмы нарушений у женщин

У женщин, страдающих СД, часто встречается снижение либидо, возбужденности, уменьшение количества лубриканта, развитие диспареунии и аноргазмии [17]. При СД1 в условиях дефицита инсулина или дисрегуляции его поступления в кровоток нарушается секреция гонадотропин-рилизинг-гормона [18] и, соответственно, снижается продукция ФСГ и ЛГ [19, 20]. Нередкие у женщин с диабетом нарушения пищевого поведения и низкая масса тела также препятствуют нормальному

росту фолликула и последующей овуляции. По мере прогрессирования СД развивается оксидативный стресс, который ряд исследователей считают одной из причин развития осложнений углеводных нарушений [13, 21 – 23]. Происходит повреждение функций митохондрий [21 – 23], и в тканях пациентов с СД определяются мутации митохондриальной ДНК чаще, чем у лиц с нормальным углеводным обменом [14, 23]. У женщин оксидативный стресс является причиной повреждения ДНК гранулезных клеток фолликулов [24]. Имеются многочисленные данные, что у женщин с СД частота самопроизвольного прерывания беременности, мертворождения и рождения плодов с врожденными аномалиями развития является более высокой, чем среди женщин без СД [25, 26]. Возможно, это связано и с отрицательным влиянием гипергликемии на оогенез и раннее развитие эмбриона.

Так называемая диабетическая фетопатия большинством специалистов рассматривается как следствие плохо контролируемого диабета и поражения сосудов плаценты [27].

Экспериментальные данные

В исследовании на лабораторных животных со стрептозотин-индуцированной гипергликемией было показано, что у особей мужского пола в 15% случаев отсутствовало копулятивное поведение, а у 83% – эякуляция [28].

У лабораторных животных с СД при проведении гистохимического анализа выявлены гиперцитопатия в промежуточной и задней долях гипофиза, вазолипидемия и межклеточная липоатрофия в аденогипофизе, что, по мнению исследователей, являлось причиной снижения выброса гонадотропинов и снижения содержания периферических половых стероидов [29], кроме того, у самок состояния хронической гипергликемии приводит к гиперцитопатии и индуцированному липоапоптозом повреждению ядер клеток эндометрия, что может стать причиной его преждевременной инволюции и, как следствие, невозможности имплантационных процессов для эмбриона [30]. В ооцитах и клетках гранулезы, полученных от лабораторных животных с СД, отмечалась более высокая степень активности апоптоза: в гонадах было снижено число фолликулов, антральные фолликулы были меньших размеров, и они реже достигали преовуляторного объема [31]. В ооцитах экспериментальных животных с СД отмечалось выраженное снижение содержания АТФ, которое сопровождалось задержкой мейотического деления [31, 32].

У самцов мышей с индуцированным СД отмечалось снижение массы половых органов, а также уменьшение объема эякулята, что коррелировало со снижением содержания тестостерона в сыворотке крови [28].

По данным экспериментального исследования, концентрация спермы, сила эякуляции, процент подвижных сперматозоидов у самцов с СД были статистически значимо ниже по сравнению со здоровыми особями, общее количество сперматозоидов при этом не отличалось. В эксперименте на мышах было показано, что кратковременная гипергликемия приводит к активизации перекисного окисления липидов в цитозоле и митохондриях яичек; при продолжающемся повышении содержания глюкозы крови отмечается значительное повреждение ДНК клеток яичка [28, 33].

Одним из механизмов повреждения ДНК сперматозоидов при СД также может быть оксидативный стресс [21, 34]. Интересно, что в эксперименте применение метформина приводило к уменьшению выраженности оксидативного стресса в сперме лабораторных животных. На фоне терапии также отмечалось уменьшение геномных повреждений сперматозоидов и восстановление фертильности. Положительные динамические изменения были также отмечены при применении антиоксидантной терапии, в том числе препаратами активных метаболитов вита-

мина D: у самцов с СД снижались показатели оксидативного стресса, что сопровождалось нормализацией концентраций тестостерона и эстрадиола в тканях яичка и в крови [35].

Повышенная фрагментация ДНК оказывает влияние как на наступление, так и на течение беременности [16, 33]. В эксперименте с использованием ооцитов здоровых самок и спермы самцов, страдающих СД, было выявлено снижение способности к оплодотворению по сравнению со спермой здоровых особей; кроме того, полученные эмбрионы были менее жизнеспособны и не развивались до стадии бластоцисты [33].

Исследования на лабораторных животных показали, что даже кратковременное воздействие гипергликемии у беременных самок приводит к задержке развития эмбрионов [36, 37]. Эмбрионы, полученные от животных в состоянии острой гипергликемии, вызванной стрептозотоцином или аллоксаном, отличались от эмбрионов здоровых особей сниженной скоростью дробления [36]. Было показано, что гипергликемия также оказывает отрицательное влияние на питание и энергетические ресурсы эмбриона в преимплантационный период: у эмбрионов от самок с СД отмечалось снижение утилизации глюкозы, которое было непосредственно связано со снижением транспорта глюкозы как на уровне мРНК, так и на уровне транспортных белков Glut [38].

Wуman с соавт. в эксперименте на мышах показали, что декомпенсация СД у матери во время оогенеза, зачатия и первых 24 часов после зачатия достаточны для того, чтобы «запрограммировать» дальнейшие морфологические отклонения у плода [37]. Даже при переносе здоровым особям эмбрионов от самок с СД отмечалось ухудшение имплантации, задержка и дефекты развития эмбриона [37]. Pavlinkova с соавт. считают, что СД у матери повреждает гены, кодирующие транскрипционные регуляторные молекулы, которые регулируют эмбриональное развитие [39].

В эксперименте на лабораторных животных показано, что ухудшение показателей репродуктивной системы отмечается у самцов, рожденных от матерей с СД: по сравнению с потомством от матерей без СД у них ниже уровень гонадотропных гормонов и тестостерона крови, а в гонадах меньше на 15,6% клеток Лейдига и на 14,9% клеток Сертоли, количество сперматогоний снижено на 26,3%, а диаметр семенных канальцев – на 11% [40].

Сахарный диабет и лечение бесплодного брака методами ВРТ

Говоря о бесплодном браке и диабете, мы говорим уже не только о СД1, но и о резко помолодевшем СД2, а также о синдроме поликистозных яичников (СПКЯ), при котором нельзя не учитывать вероятность нарушений углеводного обмена и, в первую очередь, развитие гестационного СД (ГСД). Решение вопроса о планировании беременности, как спонтанной, так и индуцированной, возможно только после достижения строгой компенсации СД в течение длительного времени.

Для восстановления фертильности пациенток с СПКЯ применяют методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и в первую очередь – индукцию овуляции (ИО). В тех случаях,

когда бесплодный брак обусловлен мужским фактором и в котором мужчина болен СД, или если имеются сочетанные факторы бесплодия, также используют ВРТ, в частности метод ЭКО, при котором отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне организма женщины.

С 1978 года, когда было впервые успешно проведено оплодотворение *in vitro*, применение вспомогательных репродуктивных технологий стало альтернативным методом лечения для множества пар, страдающих бесплодием [41]. На данный момент в развитых странах количество беременностей, полученных в результате ВРТ, составляет от 1 до 3% от общего количества беременностей, и этот процент продолжает расти [42]. Применение методов ЭКО с использованием микрохирургической техники инсеминации – интрацитоплазматической инъекции единичного сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки позволяет преодолеть бесплодие у мужчин с СД, обусловленное не только патозооспермией, но и различными формами нарушения эякуляции [43 – 45]. Кроме того, для улучшения и сохранения параметров спермы мужчин репродуктивного возраста с СД можно использовать криоконсервацию (замораживание) спермы [43, 46, 47]. Специализированная обработка спермы в таких случаях повышает шансы на зачатие как при применении внутриматочной инсеминации, так и при ЭКО. Кроме того, учитывая прогрессирующее со временем ухудшение течения основного заболевания и, как следствие, ухудшение репродуктивного здоровья у пациентов с СД, есть рекомендации в дебюте заболевания предлагать криоконсервацию даже с нормальными параметрами спермы, если пациенты не планируют зачатие в ближайшее время [47].

Вопрос широкого применения ВРТ у женщин, страдающих СД, до сих пор остается открытым. В литературе описаны единичные случаи проведения ВРТ у пациенток с СД1 – два цикла ВРТ у двух женщин и девять циклов ВРТ у девяти женщин [48, 49]. В обоих исследованиях гормональный ответ у пациенток с СД был аналогичен ответу здоровых женщин, содержание эстрадиола, прогестерона, ХГ и пролактина в фолликулярной жидкости не отличалось от показателей женщин без СД. Различия были отмечены в концентрациях эпидермального ростового фактора (его содержание при диабете было снижено) [48] и инсулина (его присутствие в фолликулярной жидкости было отмечено только у пациенток с СД) [49]. У всех пациенток сохранялась компенсация СД, и нарушений углеводного обмена в ходе стимуляции овуляции отмечено не было. Беременность наступила только у одной из женщин – одноплодная.

В нашей стране обращение за помощью в центры ВРТ лиц с диабетом пока крайне редко, но очевидно такая перспектива в будущем. Принципиально новым в современной медицине является обсуждение вопросов о возможном восстановлении фертильности у лиц с моногенными формами диабета – MODY, неонатальным диабетом, синдром DIDMOAD, в решении которых может помочь такой метод ВРТ, как пренатальная генетическая диагностика. Применение различных вспомогательных репродуктивных технологий является возможным методом лечения бесплодия у мужчин и женщин с СД, однако многие аспекты проведения ВРТ еще требуют углубленного изучения.

Литература

1. Dupas C., Christin-Maitre S. What are the factors affecting fertility in 2008? *Ann Endocrinol (Paris)*. – 2008. – Sep.; 69 Suppl. 1. – S57–61.
2. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // *Сахарный диабет*. – 1998. – №1. – С. 3–6.
3. Narayan K.M., Boyle J.P., Geiss L.S., et al. Impact of recent increase in incidence on future diabetes burden: U.S., 2005–2050 // *Diabetes Care*. – 2006. – 29. – 2114–2116.
4. Bell R., Bailey K., Cresswell T., et al; Northern Diabetic Pregnancy Survey Steering Group. Trends in prevalence and outcomes of pregnancy in women with pre-existing type I and type II diabetes // *BJOG*. – 2008. – Mar.; 115(4). – P. 445–452.
5. Arafa M., El Tabie O. Medical treatment of retrograde ejaculation in diabetic patients: A hope for spontaneous pregnancy // *J. Sex. Med.* – 2008. – 5. – P. 194–198.
6. Kamischke A., Nieschlag E. Treatment of retrograde ejaculation and anejaculation // *Hum. Reprod. Update*. – 1999. – Sep.–Oct.; 5(5). – 448–474.
7. Glenn D.R., McClure N., Lewis S.E. The hidden impact of diabetes on male sexual dysfunction and fertility // *Hum. Fertil. (Camb.)*. – 2003. – Nov.; 6(4). – P. 174–9.
8. Mallidis C., Agbaje I.M., Rogers D.A. et al. Advanced glycation end products accumulate in the reproductive tract of men with diabetes // *Int. J. Androl*. 2009 Aug.; 32(4). – P. 295–305.

9. La Vignera S., Calogero A.E., Condorelli R. et al. Andrological characterization of the patient with diabetes mellitus // *Minerva Endocrinol.* – 2009. – Mar.; 34(1). – P. 1–9.
10. Ballester J., Muñoz M.C., Domínguez J., et al. Androl. Insulin-dependent diabetes affects testicular function by FSH- and LH-linked mechanisms. – 2004. – Sep.-Oct.; 25(5). – P. 706–719.
11. López-Alvarenga J.C., Zariñán T., Olivares A., et al. Poorly controlled type 1 diabetes mellitus in young men selectively suppresses luteinizing hormone secretory burst mass // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Dec.; 87(12). – P. 5507–5515.
12. Lopatkin V.A., Pliak R.I. The effect of the removal of the pancreas and its resection on prostatic function // *Urol. Nefrol.* – 1993. – Jan.-Feb.; (1). – 22–25.
13. Shrilatha B., Muralidhara. Occurrence of oxidative impairments, response of antioxidant defences and associated biochemical perturbations in male reproductive milieu in the Streptozotocin-diabetic rat // *Int. J. Androl.* – 2007. – Dec.; 30(6). – P. 508–518.
14. Newsholme P., Haber E.P., Hirabara S.M., et al. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity // *J. Physiol.* 2007, Aug., 15; 583(Pt 1): 9–24.
15. Agbaje I.M., McVicar C.M., Schock B.C. et al. Increased concentrations of the oxidative DNA adduct 7,8-dihydro-8-oxo-2-deoxyguanosine in the germ-line of men with type 1 diabetes // *Reprod. Biomed. Online.* – 2008. – 40Mar.; 16(3). – P. 401–409.
16. Agbaje I.M., Rogers D.A., McVicar C.M. Insulin dependent diabetes mellitus: implications for male reproductive function // *Hum. Reprod.* – 2007. – Jul.; 22(7). – P.1871–877.
17. Bitzer J., Alder J. Diabetes and female sexual health // *Womens Health (Lond Engl).* – 2009. – Nov.; 5(6). – 629–636.
18. Salvi R., Castillo E., Voiron M.J., et al. Gonadotropin-releasing hormone-expressing neurons immortalized conditionally are activated by insulin: implication of the mitogen-activated protein kinase pathway // *Endocrinology.* – 2006. – Feb.; 147(2). – P.816–826.
19. Asplin C.M., Carlsen E.C., et al. Alterations in luteinizing hormone secretory activity in women with insulin-dependent diabetes mellitus and secondary amenorrhea // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – 76. – P.1048–1053.
20. Zarzycki W., Zieniewicz M. Reproductive disturbances in type 1 diabetic women // *Neuro Endocrinol Lett.* – 2005. – Dec.; 26(6). – P.733–738.
21. Amaral S., Oliveira P.J., Ramalho-Santos J. Diabetes and the impairment of reproductive function: possible role of mitochondria and reactive oxygen species // *Curr. Diabetes. Rev.* – 2008. – Feb.; 4(1). – P.46–54.
22. VanderJagt D.J., Harrison J.M., Ratliff D.M., et al. Oxidative stress indices in IDDM subjects with and without long-term diabetic complications // *Clin. Biochem.* – 2001. – Jun.; 34(4). – P.265–270.
23. Whiting P.H., Kalansooriya A., Holbrook I., et al. The relationship between chronic glycaemic control and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus // *Br. J. Biomed. Sci.* – 2008. – 65(2). – P.71–74.
24. Agarwal A., Gupta S., Sharma R.K. Role of oxidative stress in female reproduction // *J. Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2005. – Jul., 14. – P.3–28.
25. Jonasson J.M., Brismar K., Sparén P., et al. Fertility in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study in Sweden // *Diabetes Care.* – 2007. – Sep.; 30(9). – P.2271–2276.
26. Armon B.A., Wilson R.D., et al. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2007. – Nov.; 29(11). – P.927–944.
27. Hamden K., Carreau S., Jamoussi K., et al. Inhibitory effects of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and A₂ i₂ extract on oxidative stress, toxicity and hypofertility in diabetic rat testes // *J. Physiol. Biochem.* 2008, Sep.; 64(3): 231–239.
28. Scarano W.R., Messias A.G., Oliva S.U., Klinefelter G.R., Kempinas W.G. Sexual behaviour, sperm quantity and quality after short-term streptozotocin-induced hyperglycaemia in rats // *Int. J. Androl.* 2006 Aug.; 29(4): 482–8.
29. Garris D.R., Garris B.L., Novikova L., Lau Y.S. Structural, metabolic and endocrine analysis of the diabetes (db/db) hypogonadal syndrome: relationship to hypophysal hypercytopenia // *Cell. Tissue. Res.* 2005, Mar.; 319(3): 501–12.
30. Garris D.R. Diabetes (db/db) mutation-induced endometrial epithelial lipooptosis: ultrastructural and cytochemical analysis of reproductive tract atrophy // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2005, Apr., 27; 3: 15–26.
31. Chang A.S., Dale A.N., Moley K.H. Maternal diabetes adversely affects preovulatory oocyte maturation, development, and granulosa cell apoptosis // *Endocrinology.* – 2005. – May; 146(5). – P. 2445–2453.
32. Ratchford A.M., Chang A.S., Chi M.M., et al. Maternal diabetes adversely affects AMP-activated protein kinase activity and cellular metabolism in murine oocytes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007, Nov.; 293(5): E1198–1206.
33. Kim S.T., Moley K.H. Paternal effect on embryo quality in diabetic mice is related to poor sperm quality and associated with decreased glucose transporter expression // *Reproduction.* – 2008. – Sep.; 136(3). – P.313–322.
34. Amaral S., Moreno A.J., Santos M.S., et al. Effects of hyperglycemia on sperm and testicular cells of Goto-Kakizaki and streptozotocin-treated rat models for diabetes // *Theriogenology.* – 2006. – Dec.; 66(9). – 2056–2067.
35. Attia S.M., Helal G.K., Alhaider A.A. Assessment of genomic instability in normal and diabetic rats treated with metformin // *Chem. Biol. Interact.* – 2009. – Jul., 15; 180(2). – P.296–304.
36. Diamond M.P., Moley K.H., Pellicer A., et al. Effects of streptozotocin- and alloxan- induced diabetes mellitus on mouse follicular and early embryo development // *J. Reprod. Fertil.* – 1989. – 86. – P.1–10.
37. Wyman A., Pinto A.B., Sheridan R., Moley K.H. One-cell zygote transfer from diabetic to nondiabetic mouse results in congenital malformations and growth retardation in offspring // *Endocrinology.* – 2008. – Feb.; 46149(2). – P. 466–9.
38. Moley K.H., Chi M.M., Mueckler M.M. Maternal hyperglycemia alters glucose transport and utilization in mouse preimplantation embryos // *Am. J. Physiol.* – 1998. – 275(1 Pt. 1). – E38–E47.
39. Pavlinkova G., Salbaum J.M., Kappen C. Maternal diabetes alters transcriptional programs in the developing embryo // *BMC Genomics.* 2009, Jun., 18; 10: 274.
40. Jelodar G., Khaksar Z., Pourahmadi M. Endocrine profile and testicular histomorphometry in adult rat offspring of diabetic mothers // *Physiol. Sci.* – 2009. – Sep.; 59(5). – P.377–382.
41. Barros Delgado J.C., Alvarado Méndez L.M., Gorbea Chávez V., et al. Perinatal results in pregnancies obtained with embryo transfer in vitro fertilization: a case-control study // *Ginecol. Obstet. Mex.* – 2006. – Dec.; 74(12). – P.626–639.
42. Grace K.S., Sinclair K.D. Assisted reproductive technology, epigenetics, and long-term health: a developmental time bomb still ticking // *Semin. Reprod. Med.* – 2009. – Sep.; 27(5). – P.409–416.
43. Hovatta O., Reima I., Foudila T., et al. Vas deferens aspiration and intracytoplasmic injection of frozen-thawed spermatozoa in a case of anejaculation in a diabetic man // *Hum. Reprod.* – 1996. – Feb.; 11(2). – P. 334–335.
44. Okada H., Goda K., Koshida M., Kamidono S. Pregnancy by insemination of cryopreserved spermatozoa from a man with retrograde ejaculation: a case report // *J. Reprod. Med.* – 2004. – May; 49(5). – 389–391.
45. Zhao Y., Garcia J., Jarow J.P., Wallach E.E. Successful management of infertility due to retrograde ejaculation using assisted reproductive technologies: a report of two cases // *Arch. Androl.* – 2004. – Nov.-Dec.; 50(6). – P.391–394.
46. Abdel Hafez F., Bedaiwy M., El-Nashar S.A., et al. Techniques for cryopreservation of individual or small numbers of human spermatozoa: a systematic review // *Hum. Reprod. Update.* – 2009. – Mar.-Apr.; 15(2). – P.153–164.
47. Ranganathan P., Mahran A.M., Hallak J., Agarwal A. Sperm cryopreservation for men with nonmalignant, systemic diseases: a descriptive study // *J. Androl.* – 2002. – Jan.-Feb.; 23(1). – P.71–75.
48. Oehninger S., Hofmann G.E., Kreiner D., et al. Gonadotropin stimulation for in vitro fertilization and embryo transfer in insulin-dependent diabetics: follicular response, oocyte quality, embryo development, and follicular environment // *Fertil. Steril.* – 1990. – Apr.; 53(4). – P.741–743.
49. Dicker D., Ben-Rafael Z., Ashkenazi J., Feldberg D. In vitro fertilization and embryo transfer in well-controlled, insulin-dependent diabetics // *Fertil. Steril.* – 1992. – Aug.; 58(2). – P.430–432.

Витязева Ирина Ивановна

к.м.н., гинеколог-репродуктолог, зав. отделом вспомогательных репродуктивных технологий, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: eko@endocrincentr.ru

Боголюбов Сергей Владимирович

к.м.н., доцент, врач уролог-андролог, в.н.с. отдела вспомогательных репродуктивных технологий, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Иловайская Ирэна Адольфовна

к.м.н., доцент, врач эндокринолог, в.н.с. отдела вспомогательных репродуктивных технологий, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Макарова Наталия Петровна

к.б.н., эмбриолог, ст.н.с. отдела вспомогательных репродуктивных технологий, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Львова Алеся Геннадьевна

к.м.н., врач гинеколог-репродуктолог, ст.н.с. отдела вспомогательных репродуктивных технологий, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва