

Особенности периода полового созревания и овариально-менструальная функция у девушек, больных сахарным диабетом I типа (обзор литературы)

И.П. Мешкова, О.Р. Григорян, К.С. Яровая, М.Б. Анциферов, И.И. Дедов
Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Обсуждаются различные патогенетические механизмы негативного влияния сахарного диабета I типа на репродуктивную систему женщины; клинические и гормональные проявления нарушений пубертатного периода и функции репродуктивной системы, а также возможные пути коррекции этих нарушений.

Ключевые слова: сахарный диабет, репродуктивная система, половое созревание, менструальный цикл, функция яичников.

1.1 Актуальность проблемы репродуктивного здоровья женщины на современном этапе

В связи с социальными и экономическими изменениями, происходящими в обществе на современном этапе, проблема репродуктивного здоровья женщины заслуживает особого внимания [62]. По данным ВОЗ, 30% женщин и 10% мужчин имеют различные нарушения функции репродуктивной системы [51]. В настоящее время отмечается тенденция к снижению числа нежелательных беременностей и уровня материнской смертности в странах Западной Европы, в то время как в развивающихся странах эти показатели остаются достаточно высокими [55]. В этой связи на заседании Международной конференции по населению и развитию (1994) задача по улучшению репродуктивного здоровья женщины была определена как главная [31].

Понятие «репродуктивное здоровье» включает в себя проблемы планирования семьи, здоровье матери, инфекционно-воспалительные заболевания репродуктивной системы, заболевания, передаваемые половым путем, аборт, бесплодие и ряд других демографических, социальных и экономических факторов [31]. Осведомленность населения о собственном репродуктивном здоровье рассматривается многими специалистами как неотъемлемая часть оптимального режима половой жизни и планирования семьи, что является чрезвычайно актуальным на современном этапе [58, 69].

В течение последних лет прослеживается тенденция к раннему началу половой жизни. Согласно данным Всемирного банка (1995), в мире насчитывается около 512 млн молодых людей в возрасте 15-19 лет. Большинство из них начинают половую жизнь в 15-16 лет, а примерно 18,2% вступают в половые контакты до 15 лет [7]. По данным мировой статистики, частота беременности среди подростков продолжает расти. На подростковый возраст приходится по меньшей мере 10% из 50 млн проводимых в мире искусственных абортов, представляющих огромную опасность как для соматического, так и для репродуктивного здоровья девушек [18]. По данным выборочных исследований, различные нарушения овариально-менструальной функции, требующие наблюдения, отмечаются у 11,5-12,2% девушек в возрасте 15-18 лет, а приблизительно 50% беременностей и родов протекают с осложнениями [7]. Таким образом, необходимость заботы о репродуктивном здоровье девушек, на которых природой возложена функция рождения здорового поколения, становится очевидной.

1.2 Особенности периода полового созревания и овариально-менструальная функция у девушек, больных инсулинзависимым (I тип) сахарным диабетом (СД1)

Чрезвычайно важным и ответственным этапом в жизни женщины является период полового созревания. Созревание репродуктивной системы представляет собой сложный и длительный процесс развития, начинающийся в раннем перинатальном периоде и завершающийся достижением параметров взрослого организма в конце пубертатного периода. Течение же полового созревания зависит как от соматического статуса подростка, так и от психоэмоциональных изменений, сопровождающих этот возрастной этап. Хроническая сердечная, легочная, почечная и печеночная патология, а также СД наряду с другими заболеваниями эндокринной системы тормозят пубертатное развитие, отодвигая время первой менструации на неопределенные сроки, и, соответственно, препятствуют наступлению половой зрелости. В нормальных условиях половая зрелость наступает спустя 5-10 лет от начала первой менструации, т. е. к 16-18 годам, и именно тогда не только репродуктивная система, но и весь организм женщины окончательно сформирован и готов к зачатию, вынашиванию беременности, родам и вскармливанию потомства [25]. Время наступления половой зрелости зависит от соматического статуса и репродуктивного здоровья, которое определяется нормальным менструальным циклом, профилактикой заболеваний, передаваемых половым путем, и планированием беременности.

Усиленный рост и развитие в период полового созревания требуют повышенного количества инсулина, основного анаболического гормона, оказывающего многогранное влияние на клеточном уровне [41, 47, 65]. В норме рост концентрации инсулина натощак достигает пика лишь в период среднего и позднего пубертата, с постепенным снижением к 20-летнему возрасту [41]. Инсулин оказывает влияние на обмен углеводов, белков, липидов,

аминокислот, нуклеотидов, нуклеиновых кислот, а также усиливает биосинтез ДНК. Мощный анаболический эффект инсулина проявляется участием в биохимических процессах, активизацией работы ферментов [65]. В связи с этим становится очевидным, к каким тяжелым нарушениям обмена может привести дефицит инсулина в растущем организме при СД1 [1, 10, 17, 33].

Известно, что СД1 является одним из наиболее частых эндокринных заболеваний у детей обоего пола в пре- и пубертатном периоде и, как правило, наиболее тяжело протекает у данной категории больных [61]. Тяжелое течение СД у подростков обусловлено в первую очередь возрастными особенностями: лабильностью нейрогуморальной регуляции, напряженностью обменных процессов в связи с интенсивным ростом и развитием [41, 47]. Поэтому неудивительно, что именно в период полового созревания у больных подростков резко увеличивается вероятность развития микрососудистых осложнений [35]. Используя термин «гиперинсулинемические тиски», исследователи указывают на снижение инсулинстимулированного метаболизма глюкозы в пубертатном периоде в сравнении с препубертатным периодом и зрелостью, в основном за счет уменьшения поглощения глюкозы мышечной тканью, нежели вследствие изменения синтеза глюкозы печенью. Однако у больных СД1 на всех стадиях пубертатного периода инсулинорезистентность более выражена, чем у их здоровых сверстников [41]. Имеются многочисленные публикации, показывающие отрицательное влияние СД на нормальное течение полового созревания [9, 13, 20, 29, 38, 53, 59, 60, 66].

Становление механизмов регуляции репродуктивной системы в женском организме сложный процесс, и именно эта система в первую очередь подвергается патологическим изменениям при неблагоприятных внешних и внутренних воздействиях.

По мере развития и совершенствования методов исследования в эндокринной гинекологии и диабетологии стало возможным углубленное изучение патогенетических особенностей нарушений менструального цикла у больных СД девушек и женщин [47, 67]. Одна из гипотез, объясняющая патогенетические механизмы аменореи при СД состоит в том, что при декомпенсации основного заболевания происходит истощение «энергетической сети» организма в результате калорийного голодания, вызванного массивными потерями глюкозы с мочой, тем самым препятствуя ее утилизации в качестве энергии. Как следствие - потеря массы тела, воспринимаемая организмом как стресс [47].

Стресс - неспецифическая нейрогормональная реакция организма, возникающая в ответ на действие различных чрезвычайных раздражителей, угрожающих нарушению гомеостаза [4]. Подобные изменения могут индуцировать тоническую секрецию ЛГ на короткий или длительный период. В первом случае исчезает циклический пик секреции ЛГ, а уровень базальной секреции ЛГ повышается, поэтому аменорея в данном случае носит кратковременный характер. При хроническом стрессе, возникающем на фоне длительной декомпенсации СД наблюдается стойкое повышение тонической секреции ЛГ, что может способствовать развитию поликистозных изменений в яичниках [4]. Однако следует отметить, что подобные изменения в гормональном гомеостазе чаще наблюдаются у пациенток с сохраненной панкреатической секрецией, определяемой по уровню С-пептида в плазме крови, и нередко сопровождаются избыточной массой тела, гиперандрогенией и снижением уровня сексвязывающего глобулина [11]. Мелкокистозные изменения в яичниках, выявляемые у больных СД1, могут являться и следствием синдрома «хронической ановуляции», очень характерного для данной категории больных.

При СД1 «поломки» возможны практически на всех уровнях регуляции репродуктивной системы, поэтому в настоящее время не представляется возможным выделить в качестве ведущей какую-либо из форм хронической ановуляции (гипоталамическая, гипофизарная, яичниковая) [64, 70]. По мнению зарубежных авторов (M.Ferin, R.Wiele), в ответ на стресс повышается выработка кортикотропин-релизинг-гормона, что, в свою очередь, ведет к усиленному синтезу проопиомеланокортина, являющегося предшественником АКТГ, бета-эндорфинов и других нейропептидов. Повышение же уровня бета-эндорфинов подавляет секрецию гонадотропин-релизинг-гормона (ГнРГ) и, следовательно, ЛГ и ФСГ, что, вероятно, является причиной ановуляции, а в более тяжелых случаях и аменореи [21]. Однако существуют данные, опровергающие высказанную выше гипотезу. Так, не выявлено изменений сывороточного уровня ЛГ и ФСГ на фоне различных степеней компенсации СД в период 4-часовой инфузии налоксона, являющегося специфическим опиатным антагонистом гонадотропинов. Таким образом, вторичная гипогонадотропная аменорея у больных СД1 не может быть опосредована только через повышение центрального опиатного тонуса [39, 54]. Кроме того, мет-энкефалин и Р-эндорфин вызывают повышение секреции пролактина (ПРЛ), выявляемого у больных лишь на фоне декомпенсации основного заболевания.

Наряду с сообщениями о нормальном уровне базальной концентрации ЛГ у больных СД имеются работы, указывающие на значительно сниженный его базальный уровень, а также на уменьшение амплитуды и числа пульсаторных выбросов ЛГ в сравнении с женщинами, имеющими регулярный менструальный цикл [16, 20, 45, 63]. У девочек, больных СД отмечается снижение гонадотропной функции гипофиза, а данные о секреции ФСГ очень противоречивы [13, 45]. Приводятся сведения как о нормальном, так и о пониженном базальном уровне ФСГ у женщин, страдающих СД1 и вторичной аменореей [13]. 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 ходе менструального цикла у больных СД1 женщин, что проявляется стойким, а не пиковым характером в секреции ЛГ, ФСГ в первую половину лютеиновой фазы цикла, а коэффициент ЛГ/ФСГ оказался значительно ниже в сравнении со здоровыми женщинами [12]. Повышение содержания прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла носило двугорбый характер, что являлось следствием сдвигов в секреции ЛГ, а его максимальный пик был ниже, чем у практически здоровых женщин. Кроме того, отмечалось достоверное снижение в отношении эстрадиола к прогестерону в обеих фазах менструального цикла [12].

В настоящее время ведущее место в патогенезе нарушений репродуктивной системы при СД1 отводится повреждению в пульсовой секреции ГнРГ [16]. Тем не менее некоторые исследователи сообщают о снижении реакции ЛГ- продуцирующих клеток гипофиза на ЛГ-РГ как у женщин с СД1, имеющих сохраненный менструальный цикл, так и у больных СД1 женщин с нарушениями менструального цикла (аменореей, опсоменореей) [37, 39]. На нормальную секрецию ГнРГ может оказывать влияние измененная секреция серотонина и дофамина (ДА) [21]. Существуют работы, в которых указывается на повышение уровня ДА в ЦНС и изменение секреции серотонина и у-аминобутировой кислоты у крыс с диабетом [57,64]. У женщин репродуктивного возраста, больных СД1, наблюдается повышение уровня ДА как в ЦНС, так и в периферической крови, что может способствовать угнетению пульсовой секреции ЛГ [42]. Таким образом, изменение секреции ДА и НА (норадреналин) нарушает нормальный выход ГнРГ. Помимо этого для овуляторного пика ЛГ непременным условием является пиковое повышение концентрации НА [4]. При хроническом стрессе и недостаточности синтеза катехоламинов в гипоталамусе расход последних может своевременно не компенсироваться, что приводит в конечном счете к дефициту этих моноаминов и тормозит секрецию ГнРГ, вследствие этого возникает более или менее длительная ановуляция, приводящая к аменорее. Можно полагать, что последняя скорее возникнет у девушек пубертатного возраста, т. е. в период, когда еще не укрепились обратные связи между гонадами и гипсгаламическими центрами [4].

В ходе экспериментальных работ было показано, что для активации половой системы у крыс в период, предшествующий первой овуляции, необходимыми условиями являются снижение уровня серотонина и повышение уровня НА. У животных с повышенным уровнем серотонина в гипоталамусе на фоне снижения уровня НА отмечается нарушение становления функции женской половой системы [15]. Подобные изменения (повышение уровня серотонина, меланотонина и снижение уровня катехоламинов) отмечаются у девушек в возрасте 13-18 лет с задержкой полового развития центрального генеза [8]. Однако в настоящее время не представляется возможным считать нарушение гипоталамической продукции ГнРГ единственным патогенетическим механизмом, препятствующим нормальному половому развитию, а также становлению менструального цикла у девушек, больных СД1. Нельзя исключить и тот факт, что в основе нарушений нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы лежит влияние самого инсулина, а не углеводного обмена. Существуют данные, доказывающие непосредственное влияние инсулина на регуляцию высвобождения гонадотропных гормонов гипофизом.

Обработка инсулином первичной культуры аденогипофизарных клеток приводит к дозозависимому повышению уровня ЛГ и ФСГ, стимулированного ГнРГ независимо от концентрации глюкозы в среде [5]. Снижение же уровня эстрадиола и стимулированного пика ЛГ связано с гипоинсулинемией, а не с гипергликемией [2]. У крыс с дефицитом инсулина в ранний период жизни обратные связи в гипоталамо-гипофизарной системе формируются в те же сроки, что и у интактных животных, однако порог чувствительности к регулируемому действию половых стероидов у них снижен [2]. С учетом этого очевидно негативное влияние дефицита инсулина на половое и физическое развитие у подростков, больных СД в условиях неадекватно подобранной дозы инсулина в период повышенной потребности организма в нем (до 2 ЕД на 1 кг массы тела) [6, 9, 10].

Декомпенсированный СД с диабетическими комами в анамнезе приводит к резкой задержке полового развития девушек вследствие недостаточной эстрогенной функции яичников [19]. Так, у девушек пубертатного возраста при небольшой давности СД и регулярном менструальном цикле выявляется та же цикличность в выделении различных фракций эстрогенов, что и у здоровых девушек, но на более низких уровнях. У девушек, больных СД более 5 лет, содержание в моче всех фракций эстрогенов снижено в более значительной степени даже при нормальных уровнях ЛГ и ФСГ [9, 13, 20]. Одним из механизмов, опосредующих влияние гипоинсулинемии на секреторную функцию яичников, является недостаточная продукция печенью инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Это - полипептид, содержащий 70 аминокислот, обладающий митогенной и ростовой активностью. Он играет важную роль в постнатальном развитии организма и в функционировании репродуктивной системы ИФР-1, стимулируя синтез ДНК, не только функционирует как аутокринный и паракринный регулятор пролиферативных процессов в матке, но также играет роль в развитии и созревании фолликулов в яичниках [26]; потенцирует действие гонадотропинов, усиливая их стероидогенную активность [41, 50]. В частности, ИФР-1 усиливает эффект ФСГ и

повышает ароматазную активность клеток гранулезы, их дифференцировку, пролиферацию, приводящую к ускоренному развитию фолликулов. Помимо этого он стимулирует секрецию эстрадиола, прогестерона и рецепторов к ЛГ. При избытке этого пептида в теке и строме яичников повышается продукция андрогенов, приводящая к гиперандрогении и атрезии фолликулов [26].

У больных СД1 в период полового созревания наряду с избыточной продукцией соматотропного гормона (СТГ) отмечено парадоксальное снижение уровня ИФР-1, являющегося основным посредником ростовых и метаболических эффектов СТГ на периферии [41, 44]. Поскольку инсулин играет важнейшую роль в регуляции оси СР7ИФР-1, он также оказывает влияние на биоактивность и биодоступность ИФР-1 [40]. Существует циркулирующий пул ИФР-1, который поддерживается высокомолекулярным связывающим протеином-3 (ИФР-СПЗ) и малым компонентом кислотоустойчивой СТГ-зависимой субъединицы рецепторов к СТГ [44]. При СД1 уровень ИФР-СПЗ снижен, а данный феномен наиболее ярко проявляется у больных СД в препубертатном и пубертатном периодах [52]. Уровень другого связывающего протеина - ИФР-СП1, регулирующего биоактивность и блокирующего биодоступность ИФР-1, имеет тенденцию к повышению при неадекватной порտальной доставке инсулина. Все вышеперечисленное приводит к снижению активности ИФР-1 и, как следствие, ведет к компенсаторному повышению уровня СТГ как в ночное время, так и в дневные часы [40, 44]. Избыток же СТГ крайне неблагоприятно влияет на течение СД снижая чувствительность мышечной ткани к инсулину и приводя к декомпенсации СД [41, 47].

Необходимо отметить, что наряду со снижением уровня половых гормонов у девушек, больных СД выявлено и нарушение транспорта половых стероидов за счет снижения синтеза в печени ССГ, что препятствует нормальному формированию механизмов отрицательной и положительной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе в период полового созревания [20]. Данные изменения чаще встречаются у больных с нарушенной функцией печени и могут играть важную роль в нарушении полового созревания наряду с выраженными изменениями в белковом гомеостазе (гипоальбуминемия, гиперглобулинемия) [22, 68]. Нельзя также не отметить и изменения биологической активности гонадотропных гормонов и ПРЛ вследствие их гликозилирования, что необходимо учитывать, анализируя репродуктивные расстройства у женщин и девушек, страдающих диабетом [43, 46]. Роль ПРЛ в развитии, становлении и нормальном функционировании репродуктивной системы как мужского, так и женского организма неоспорима. Так, в яичнике нормальный уровень ПРЛ необходим для синтеза желтым телом прогестерона [24]. Наиболее значимую роль ПРЛ играет в развитии молочной железы, являясь сигналом, определяющим дифференцированное развитие клеток с различными свойствами (секретирующие молочные протеины, поддерживающие). ПРЛ может выступать и в качестве «вторичного» ростового гормона, особенно на уровне печени [32]. Уровень ПРЛ у девочек в течение пубертатного периода существенно не меняется и находится в интервале значений здоровой женщины репродуктивного возраста. Однако при наличии овуляторных циклов отмечается его повышение в лютеиновую фазу менструального цикла [27].

В последние годы большое значение уделяется первично-овариальному генезу нарушений менструального цикла у больных СД1 девушек. У женщин детородного возраста, больных СД с сохраненным менструальным циклом отмечается сниженный уровень эстрадиола во всех фазах менструального цикла [3,14]. Достоверное снижение уровня эстрогенов отмечено также и у девушек-подростков, больных СД [20]. В ходе экспериментальных работ на крысах с аллоксановым диабетом было выявлено, что реакция яичников на ЛГ ниже в сравнении со здоровыми животными [49]. Этот факт пытаются объяснить снижением концентрации рецепторов к ЛГ на клетках тека-интерна. В то же время имеются данные о сохраненной реактивности яичников к экзогенным гонадотропинам при СД как у людей, так и у экспериментальных животных [49]. Значительное снижение эндотелийзависимой сосудистой активности за счет инактивации оксида азота - важнейшего медиатора овариальной функции, влечет за собой снижение проницаемости гематофолликулярного барьера и частоты овуляции у мышей со стрептозотацин-индуцированным диабетом в период пубертата, получающих экзогенные гонадотропины [57]. Активность Cu-Zn супероксиддисмутазы в яичниках больных животных снижена на 48%. Ингибирование же этого фермента у здоровых мышей приводит к развитию тех же нарушений, что и у больных животных [57].

В последние годы большое внимание уделяют проблемам аутоиммунной патологии. Благодаря широкому внедрению в клиническую практику высокотехнологичных методов генетического типирования и иммунологического исследования стало возможным прогнозирование ряда нозологий и осложнений различных заболеваний еще до их дебюта. В настоящее время достоверно доказана роль аутоиммунных нарушений в патогенезе СД1. В этой связи в ряде случаев при СД1 нельзя исключить и наличие аутоиммунного поражения яичниковой ткани, следствием которого может явиться развитие преждевременной менопаузы у больных женщин [30]. Конкретных работ, изучающих уровень органоспецифических аутоантител к ткани яичников или ко всем стероидпродуцирующим клеткам (*steroid-cells antibodies*) у больных СД1 девушек или женщин, в настоящее время нет. Однако существуют работы, в которых изучался уровень антител к стероидпродуцирующим клеткам у больных с АПГС-1 и АПГС-2. При исследовании наличия аутоантител к цитохрому (стероид 17- и 21-гидроксилазе), которые являются основными ферментативными системами надпочечников, у больных СД1 было обнаружено повышение их титра в 2,3% случаев [56].

2.2 Клинические проявления нарушений овариально-менструальной функции у девушек, больных СД1

СД может оказывать негативное влияние на репродуктивную систему женщины посредством различных патогенетических механизмов [34]. Поэтому достаточно трудно определить, какой из представленных выше факторов оказывается ведущим у конкретной больной. СД, развившейся в детском возрасте и имеющий лабильное течение, нередко является причиной как первичной, так и вторичной аменореи у девушек [13]. В «доинсулиновый период» у девушек, больных СД1, менструации были редкостью. Гипогонадизм и первичное бесплодие наблюдались у 90% больных женщин [38]. Однако и сегодня частота нарушений менструального цикла, частота бесплодия, патологии беременности и родов, сокращение периода фертильности в сравнении со здоровой популяцией остаются достаточно высокими [48].

Среди основных нарушений менструального цикла у больных СД женщин и девушек олиго- и аменорея встречаются в 3 раза чаще, чем у здоровых женщин [48]. При подобных нарушениях у 77% больных выявляются поликистозные изменения в яичниках, причем индекс массы тела у них оказывается выше, чем у больных с регулярными менструациями [28]. Всего 11% больных СД1 женщин не имеют гинекологической патологии и указывают на своевременное начало менархе [23]. Многие авторы отмечают тенденцию к задержке наступления менархе у девушек, больных СД. В среднем начало первой менструации у девочек с СД приходится на 13,4 года. В сравнении со здоровыми девушками наступление менархе у них запаздывает на 0,1-1,1 или 0,4-1,3 года (по данным разных авторов), причем наибольшая задержка определяется в случаях возникновения СД в возрасте 5-9 лет [3, 71]. Кроме того, отмечена разница во времени наступления менархе у девочек с дебютом диабета в пубертатном и постпубертатном периодах в 0,8-2 года [11]. Частота первичной аменореи при СД наблюдается у 4,9% больных, что в 4 раза чаще, чем у здоровых девушек [2, 36, 71].

Вторичная аменорея при СД1 встречается у 28% больных, а нарушение менструального цикла по типу опсоменореи - у 20% [23]. Следует отметить, что тенденция к более частым нарушениям овариально-менструальной функции имеет место у девушек с поздним наступлением менархе [71]. Нарушения менструального цикла, такие, как олигоменорея, вторичная аменорея, полименорея, встречаются у 32 - 40,2% больных, получающих интенсифицированную инсулинотерапию, а частота подобных нарушений находится в прямой зависимости как от времени дебюта диабета к менархе, так и от тяжести течения заболевания, определяемой степенью декомпенсации углеводного обмена и наличием диабетических микроангиопатий [3]. Такие нарушения полового развития, как первичная аменорея и задержка развития вторичных половых признаков, отмечаются у каждой пятой девушки позднего пубертатного и раннего постпубертатного возраста [3]. Хотя ряд авторов отрицают связь между временем дебюта СД и течением пубертата, все они указывают на влияние декомпенсации углеводного обмена на процесс полового созревания [59, 71]. Так, у девушек с микро- и макрососудистыми осложнениями диабета гораздо чаще встречаются эпизоды вторичной аменореи и первая менструация наступает в более поздние сроки. Подобные нарушения менструального цикла могут являться своего рода маркером компенсации и тяжести течения основного заболевания [71].

Итак, несмотря на большое число научных работ, посвященных проблеме репродуктивного здоровья больных СД девушек, на сегодня еще не сформулирован алгоритм ведения таких больных от пубертатного периода до момента планирования беременности. Кроме того, еще не выработано единого взгляда на пути коррекции нарушений репродуктивной системы, которые нередко сопровождают СД. Все это указывает на актуальность и необходимость углубленного изучения репродуктивного здоровья девушек, больных СД.

Литература

1. Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы. Под ред. акад. РАМН проф. Дедова И.И. М 1995; 195-197.
2. Бабичев В.Н., Шишкина ИВ. Формирование гипоталамической регуляции гонадотропной функции гипофиза в условиях гипоинсулинемии у крыс. Пробл эндокринологии 1993; 39: 4: 42.
3. Бердыклычева А.А. Репродуктивная функция у женщин, больных инсулинзависимым сахарным диабетом: Дис.... канд. мед. наук. М 1995.
4. Богданова Е.А. Эмоциональный стресс как причина вторичной аменореи у девушек. Акуш и гин 1981; 7: 6-7.
5. Ельцева Т.В., Адамская Е.И., Перышкова Т.А., Бабичев В.Н. Нарушение нейроэндокринной регуляции полового поведения самцов крыс со стрептозотацидным диабетом. Пробл эндокринологии 1992; 38: 6: 46-50.
6. Журова М.В. Физическое и половое развитие детей и подростков, больных ИЗСД. Пробл эндокринологии 1976; 1: 6-12.
7. Зубкова Н., Михальская Е., Амирова Н., Динер Н. Репродуктивное здоровье и репродуктивное поведение девушек подростков. Врач 1998; 7: 25-26.
8. Левенец С.А., Плехова Е.И. Клинико-гормональная характеристика задержки развития женской половой системы центрального генеза. Акуш и гин 1986; 7: 50-53.
9. Лобанова Л.А., Ермоленко Р.И., Мухамбетова Л.М. О влиянии СД на половое развитие девочек. Вопр охраны материнства и детства 1974; 19: 2: 22-23.

10. Мартынова М.И., Лапченко Л.Н., Лузянина Г. А. Синдром физического и полового инфантилизма при тяжелых формах СД у детей. *Вопр охр мат и дет* 1976; 8: 3-6.
11. Матвеева Л.С., Бердыклычева А.А., Стеколыщикова О. Д. Репродуктивная функция у женщин с ИЗСД. *Пробл эндокринол* 1994; 40: 52-56.
12. Махарадзе Т.Г. Содержание гонадотропинов, пролактина, половых стероидов, ИРИ и ГР в крови в течение менструального цикла в норме и при потенциальном ИЗСД: Дис. ... канд. мед. наук. Тбилиси 1985.
13. Набухотный Т.К., Пахольчук Т.Н. Становление репродуктивной системы у детей, страдающих тяжелой формой сахарного диабета. *Пробл эндокринол* 1991; 37: 4: 15-17.
14. Начинкина Ю.О. Гормональная функция яичников женщин, больных СД I типа: Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург 1994.
15. Плехова Е.И. Роль моноаминов в патогенезе нарушений полового созревания. *Пробл эндокринол* 1986; 32: 51-54.
16. Поляк С.Ш., Осташевская М.И. Генеративная функция и диспансерное наблюдение девушек, страдающих аменореей и сахарным диабетом. *Вопр охраны материнства и детства* 1987; 5: 57-59.
17. Потемкин В.В. *Эндокринология*. М: Медицина 1978.
18. Прилепская В.Н. Гормональная контрацепция. М: ООО «Медпресс» 1998.
19. Рахимова Р.Ю. Комплексная оценка полового развития девочек пубертатного возраста, страдающих сахарным диабетом. *Педиатрия* 1990; 6: 12-15.
20. Рахимова Р.Ю. Особенности пубертатного периода и состояние репродуктивной системы у девочек, страдающих сахарным диабетом: Дис.... канд. мед. наук. М 1990.
21. Сметник В.П., Чернуха Г.Е., Морозова О.М. Эндогенные опиоидные пептиды и эндокринная функция репродуктивной системы. *Акуш и гин* 1989; 2: 6-9.
22. Стеколыщикова О.Д. Нарушение и возможные пути коррекции репродуктивной системы у пациенток с ИЗСД. *Пробл репрод* 1997; 2: 15-20.
23. Стеколыщикова О. Д., Григорян О. Р. Структура гинекологических заболеваний у женщин, страдающих сахарным диабетом *Акуш и гин* 1998; 3: 41-45.
24. Гумилович Л.Г. Нейроэндокринная регуляция функции репродуктивной системы. *Акуш и гин* 1987; 3: 3-6.
25. Хубер А., Хирше Г. Д. Гинекология детского и подросткового возраста. М: Медицина 1981; 150-151.
26. Чернуха Г.Е., Сметник В.П. Роль факторов роста в функции репродуктивной системы. *Пробл репрод* 1996; 2: 8-12.
27. Щедрина Р.Н., Коколина В.Ф., Афонина Л.И., Корсаков С.Г. Гормональный статус девочек нейтрального, препубертатного и пубертатного периодов жизни. *Акуш и гин* 1986; 11: 7-11.
28. Adcock C.J., Perry L.A., Lindsell D R., Taylor A.M., Holly L.M., Jones J., Dunger D.B. Menstrual irregularities are more common in adolescents with type 1 diabetes: association with poor glycaemic control and weight gain. *Diabet Med* 1994; 11: 5: 465—470.
29. Ahmed M L., Connors M.H., Drayer N.M., Jones J.S., Dunger D.B. Pubertal growth in 1DDM is determined by Hb Ale levels, sex and bone age. *Diabetes Care* 1998; 21: 5: 831-835.
30. Anasti J.N. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 1998; 70: 1: 1-15.
31. Anonymous. Indications for the evaluation of reproductive health and pertinent programs. *Rev Panam Salud Publica* 1998; 3: 11:62-68.
32. Anthony W. Norman, Gerald Litwack. *Hormones*. Second edition. Academic Press California USA 1997.
33. Bardin C.M.D. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. 6-th edition, Mosby USA 1997; 412-416.
34. Bitar M. S. The role of catecholamines in the etiology of infertility in diabetes mellitus. *Life Sci* 1997; 61:1: 65-73.
35. Bognetti E., Calori G., Meschi F. Prevalence and correlations of early microvascular complications in young Type-1 diabetic patients: role of puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 6: 587-592.
36. Burkart N., Fisher-Guntenhcner E., Standi E., Schneider H P. Menarche, menstrual cycle and fertility in diabetic patients. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 1989, 49: 2. 149-154.
37. Coiro V., Volpi R., Capretti L. et al. Luteinizing hormone responses to gonadotropin-releasing hormone, naloxone in menstruating women with type I diabetes of different duration. *Fertil Steril* 1991; 55: 4: 712-716.
38. Djursing H. Hypotalamic-pituitary-gonadal function in insulin treated diabetic women with and without amenorrhea. *Dan Med Bull* 1987; 34: 3: 139-147.
39. Djursing H., Andersen A., Hagen C. et al. Gonadotropin secretion before and during acute and chronic dopamin receptor blockade in IDDM patients with amenorrhea. *Fertil Steril* 1985; 44: 49-55.
40. Dunger D.B., Acerini C.L. IFR-1 and diabetes in adolescence. *Dibet Metabol* 1998; 24(2): 101-107.
41. Dunger D.B., Edge J.A. Diabetes and the endocrine changes of puberty. *Practical Diabetes International* 1995; 12: 2: 63-66.
42. Grodum E, Hangaard J., Christensen L. Dopaminergic inhibition of pulsatile luteinizing hormone secretion in abnormal in (women regularly menstruating) with IDDM. *Fertil Steril* 1995; 64(2): 279-284.
43. Hako L.S., Lee D.W., Sing R.N.P et al. Glycosylated human prolactin: alterations in glycosylation pattern modify for lactogen receptor and values in prolactin radioimmunoassay. *J Clin Endocrin And Metab* 1990; 71: 2: 379.
44. Hallodin M.U., Tyllskelr K., Hagends L., Tuvemo T., Gustafsson G. Is growth hormon hypersecretion in diabetic adolescent girls a daytime problem? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 6: 785-794.

45. Iughetti L., Petraglia b., Genazzani A.R., Cozzini A., Valleni M., Bemascom S. Non-specific pituitary responses in insulin-dependent diabetes mellitus in children and adolescents. *Press Med* 1995; Dec 16-23: 24: 39: 1894-1898.
46. Jaakkola I et al. The ratios of serum bioactive/immunoreactive luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in various clinical conditions with increased and decreased gonadotropin secretion. *J Clin Endocrin and Met* 1990; 70: 6: 1496.
47. Jovanovic-Peterson L. Hormone replacement therapy and diabetes. *Clin Diabet* 1996; 142: 146-151.
48. Karen Kjaer, Claus Hagen, Steen H. Sando, Ole Eshos. Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with IDDM compared to controls. *J Clin Endocrin and Met* 1992; 75: 2: 524-529.
49. Liu F.T.Y., Lin H.S., Johnson D C. Serum FSH LH and ovarian response to endogenous gonadotropins in alloxan diabetic immature female rats. *Endocrinol* 1972; 91: 1172.
50. Massa G . Dooms L. et al. Serum levels of growth hormone-binding protein and insulin-like growth factor I in children and adolescents with Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 239-243.
51. Mbitzo M.T. Reproductive and sexual health, a research and developmental challenge. *Cent Afr J Med* 1996; 42: 3: 80- 85.
52. Munoz M.T., Barrios V., Pozo J., Aegente J. Insulin - like growth factor I, its binding-proteins 1 and 3, and growth hormone-binding protein in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: clinical implications. *Pediatr Res* 1996; 39: 6: 992-998.
53. Normann E.K., Evald U., Dalh-Jorgensen K, Norman N., Tuvemo T. Decrease serum insulin-like growth factor I during puberty in children with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM). *Ups J Med Sci* 1994; 99: 2: 147-154.
54. O'Hare J.A., Eichold B.H.- 2d, Vignati L. Hypogonadotropic secondary amenorrhea in diabetes: effects of central opiate blockade and improved metabolic control. *Amer J Med* 1987; 83: 6: 1080-1084.
55. Olatunbosun O. A., Edouard L. The teaching of evidence-based reproductive health in developing countries. *Int J Gynecol Obstet* 1997; 56: 2: 171-176.
56. Päätti Peterson, Herikki Salmi, Heikki Hyuty et al. Steroid 21-hydroxylase Autoantibodies in Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Clin Immunol and Immunopathology* 1997; 82: 1: 37-42.
57. Powers R.W., Chambers C., Larsen W.J. Diabetes-mediated decreases in ovarian superoxid dismutase activity are related to blood follicle barrier and ovulation defects. *Endocrinol* 1996; 137: 7: 3101-3110.
58. Pyper C. Reproductive health awareness: an important dimension to be integrated into existing sexual and reproductive health programs. *Adv Contracept* 1997; 13: 2-3: 331-338.
59. Salerno M., Argenziano A., Di Maio S., Gaspani N., Formicola S., De Filippo G., Tenore A. Pubertal growth, sexual maturation, and final height in children with IDDM. Effects of age at onset and metabolic control. *Diabetes Care* 1997; 20: 5: 721-724.
60. Schriock E.A., Winter R.J., Traisman H.S. Diabetes Mellitus and its effect on menarche. *J Adolesc Health Care* 1984; 5: 2: 101-104.
61. Smith C.P., Archibald H R., Tomas J.M. et al. *Clin Endocrin* 1987; 28: 1: 7-14.
62. Spicandler J. Issues to consider in operationalizing reproductive health. *Adv Contracept* 1997; 13: 2-3: 345-350.
63. Steger R.W., Rabe M B. The effect of diabetes mellitus on endocrine and reproductive function. *Proc Soc Biol Med* 1997; 214: 1: 1-11.
64. Stoving R.K., Hangaard J., Pedersen K.K., Hagen C. Menstruation disorders in insulin-dependent diabetes mellitus - epidemiology and causes. *Ugeskr Laeger* 1994; 17: 156: 42: 6180-6184.
65. Sugiyama Y. The role of insulin in reproductive endocrinology and perinatal medicine. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1990; 42: 8: 791-799.
66. Tuvemo T., Kobbah M., Proos LA. Growth and subcutaneous fat during the first five years of IDDM in children. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 418: 1-5.
67. Virdis R., Zampolli M., Street M E. Ovarian 17 - HOP responses to GnRH analog testing in oligomenorrheic IDDM adolescents. *Eur J Endocrinol* 1997; 136(6): 624-629.
68. Vogiatzi M G., Nair K.S., Beckett P R. Insulin does not stimulate protein synthesis acutely in prepubertal children with IDDM. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(12): 4083-4087.
69. Wilson A. The reproductive health awareness (RHA) model: a qualitative perspective. *Adv Contracept* 1997; 13: 2-3: 339-342.
70. Yen Samuel S.C., M.D.D. Sc., Jaffe Robert B.D.M. *Reproductive Endocrinology*. Third edition 1991; 574-587.
71. Yeshaya A., Qviero R., Dicker D., Karp M., Ben-Rafael Z. Menstrual characteristics of women suffering from Insulin- Dependent Diabetes Mellitus. *Int J Fertil* 1995; 40: 5: 269-273.