

На правах рукописи



Чепрасова Анна Александровна

**ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ВЗАИМОСВЯЗЬ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ
И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.**

1.5.4 – Биохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Воронеж – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Попов Сергей Сергеевич,

доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии, заведующий

Официальные оппоненты:

Дубинин Михаил Васильевич

доктор биологических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Марийский государственный университет», институт естественных наук и фармации, кафедра биохимии, клеточной биологии и микробиологии, профессор

Дерябина Юлия Ивановна

кандидат биологических наук, Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, институт биохимии им. А.Н. Баха, лаборатория экологической и эволюционной биохимии, заведующий

Защита диссертации состоится 25 ноября 2025 года в 12:00 на заседании диссертационного совета ЮФУ801.01.12, созданного на базе Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского Южного федерального университета, по адресу: г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/1, аудитория 712.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке ЮФУ по адресу: г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 21Ж и на сайте ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» по адресу: <https://hub.sfedu.ru/diss/show/1346151/>

Автореферат разослан «____» _____ 2025 г.

Отзыв на автореферат в двух экземплярах (с указанием даты, полностью ФИО, учёной степени со специальностью, звания, организации, подразделения, должности, адреса, телефона, email), заверенный печатью организации, просим направлять по адресу: 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/1, к. 509, ученому секретарю диссертационного совета ЮФУ801.01.12 Хайтину А.М., а также в формате pdf на e-mail: amhaitin@sfedu.ru

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат биологических наук

Хайтин Андрей Михайлович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Сахарный диабет (СД) - важнейшая медико-социальная проблема мирового масштаба (Глобальный доклад по диабету, 2018), ежегодно наблюдается распространение и рост заболевания среди трудоспособного населения, ранняя инвалидизация и большая летальность как в мире, так и в России. Диагностирование данной эндокринной патологии находится под контролем на государственном уровне во многих странах мира (Анциферов М.Б. и др., 2019).

Нарушение метаболизма глюкозы при сахарном диабете 1 (СД1) и 2 типа (СД2) является пусковым фактором для активации окислительного стресса (ОС), наблюдается дисбаланс между интенсификацией свободнорадикальных процессов и недостаточностью активности антиоксидантной системы организма (АОС).

В настоящее время возникла необходимость разработки программ активного выявления СД на ранних этапах заболевания (Мотовилин О.Г. и др., 2019; Шестакова М.В. и др., 2019).

Для регулярного контроля гипергликемии пациентам с СД необходимо производить частые измерения уровня глюкозы в крови с помощью процедуры венепункции, что вызывает большой дискомфорт. В последние годы были предприняты усилия, чтобы заменить анализ крови для диагностики СД1 и СД2 другими образцами биологического материала, которые могут быть собраны с помощью неинвазивной процедуры. Одним из этих образцов, безусловно, может быть слюна, использование которой имеет ряд преимуществ по сравнению с сывороткой: атравматичность, безболезненность, легкость хранения и транспортировки (Pfaffe T. et al., 2011; Kaufman E., Lamster I.B., 2002; Krishna V.A. et al., 2010).

Слюнные железы тонко реагируют на метаболические перестройки в организме, поэтому биохимический состав слюны отражает ежедневные изменения в организме человека. Слюна содержит широкий спектр белков, пептидов, нуклеиновых кислот, ферментов, гормонов и других биологически активных веществ. Исследование секретов слюнных желез позволяет более полно осуществлять индивидуальное прогнозирование многих патологических процессов как при заболеваниях полости рта, так и системных заболеваниях (Антонова И.Н. и др., 2015; Hegde M. et al., 2014).

Не подлежит сомнению, что пол влияет на риск возникновения диабета, его осложнения и эффективность лечения. В связи с этим существует необходимость поиска в слюне биомаркеров, отражающих нарушения различных сторон метаболизма при СД, с учетом пола обследуемых пациентов.

Степень разработанности

В настоящее время в области фундаментальной и практической медицины существует необходимость в разработке программ для активного выявления на ранних стадиях нарушений углеводного обмена, особое внимание уделяется неинвазивным способам диагностики. Слюна является перспективным, безопасным и доступным биоматериалом для диагностики сахарного диабета, так как слюнные железы осуществляют избирательно транспорт веществ из плазмы, а также выполняют эндокринную функцию и реагируют на любые изменения в состоянии внутренних органов и систем организма. Сахарный диабет характеризуется нарушениями обмена углеводов, липидов и белков, что отражается не только на биохимическом составе сыворотки крови, но и слюны. Применение слюны для скрининга сахарного диабета имеет определенные преимущества: неинвазивный и безболезненный сбор слюны, что позволяет многократно брать пробы этой биологической жидкости, что очень важно для мониторинга влияния гипергликемии на организм. Известна значительная положительная корреляция между концентрацией глюкозы в крови и в слюне больных диабетом, существуют тест-системы

для определения глюкозы в слюне (Moses J.C. et al., 2023). Концентрация холестерина, триглицеридов, мочевины, креатинина в слюне больных диабетом коррелирует с концентрацией в сыворотке (Shrestha S. et al, 2022; Фотина И.А., 2011), как и содержание гликированных белков и активность амилазы (Pérez-Ros P. et al, 2021), а также концентрации 1,5-ангидроглюцитола, аспросина, резистина и активность N-ацетил-β-D-гексозаминидазы (Cenzato N. et al, 2023). Уровень цинка в слюне предлагается рассматривать в качестве маркера СД2 типа (Martínez L.M. et al, 2018). Показана корреляция между содержанием С-реактивного белка в крови и слюне больных с сахарным диабетом 2 типа (Dezayee Z.M., Al-Nimer M.S., 2016).

Определены также некоторые показатели свободнорадикального статуса: есть сведения о повышении содержания диеновых и триеновых конъюгатов в слюне больных СД2 типа (Фотина И.А., 2012), а также повышении концентрации малонового диальдегида и снижении активности каталазы у пациентов с СД2 в процессе комплексного ортопедического лечения (Рожко П.Д., 2020), снижении активности супероксиддисмутазы у больных СД2 с оральными патологическими проявлениями (Madi M. et al, 2016), снижении активности глутатионпероксидазы и церулоплазмينا при воспалении слизистой оболочки полости рта у пациентов с СД2 и атеросклерозом (Суковач О.Г., 2008). Разработаны хроноамперометрический и потенциометрический методы определения антиоксидантной активности слюны (Варзакова Д.П., 2021). Однако данные об интенсивности свободнорадикальных процессов и функционировании антиоксидантной системы в слюне при СД фрагментарны, получены преимущественно для пациентов с различными сопутствующими СД заболеваниями и не имеют привязки к полу пациентов.

Крайне мало исследований, посвященных половым различиям в содержании диагностически важных веществ в слюне больных сахарным диабетом. Имеются данные о различной концентрации в слюне мужчин и женщин, больных сахарным диабетом, натрия, калия, кальция, фосфора и мочевины (Shirzaiy M. et al, 2015). Проанализированы уровни биомаркеров пероксидного окисления липидов в слюне новорожденных, обнаружена положительная связь между женским полом и содержанием в слюне 5-F2t изопростана, а также между женским полом и содержанием простагландина F2α (Solaz-García A. et al, 2021). Различия, связанные с полом, в содержании в слюне биомаркеров функционирования антиоксидантной системы, интенсивности свободнорадикального окисления и связанных с ним апоптотических процессов, не изучены. Результаты исследований могут быть применены для проведения персонализированной терапии с целью достижения лучшего контроля состояния больных сахарным диабетом и использоваться при формировании критериев нормы и патологии для слюны с учетом пола обследуемых.

Цель работы - оценка различий, связанных с полом, в уровне показателей углеводного, липидного, белкового обмена в крови и слюне, нуклеотидного обмена, свободнорадикального гомеостаза в слюне больных сахарным диабетом 1 и 2 типа.

Задачи:

1. Исследование биохимических параметров углеводного, липидного и белкового обмена в слюне и крови и содержания катионов цинка в слюне доноров контрольной группы и больных сахарным диабетом 1 и 2 типа с учетом пола обследуемых.
2. Оценка интенсивности свободнорадикального окисления (параметров биофлуоресценции и содержания диеновых конъюгатов) в слюне мужчин и женщин контрольных групп и больных сахарным диабетом 1 и 2 типа.
3. Исследование активности ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы и каталазы) в слюне здоровых и больных сахарным диабетом 1 и 2 типа с учетом половой принадлежности.

4. Оценка количественного содержания продукта окислительной деструкции молекул ДНК 8-ОН-дезоксигуанозина и шапероноподобной активности слюны доноров контрольной группы и больных сахарным диабетом 1 и 2 типа, с учетом различий, связанных с полом.

5. Определение соотношения пуриновых метаболитов (аденозин, аденозинмонофосфат, аденозиндифосфат, гуанозиндифосфат, аденозинтрифосфат, гуанозинтрифосфат) в слюне мужчин и женщин контрольных групп и больных сахарным диабетом 1 и 2 типа.

6. Выявление корреляционных взаимосвязей между биохимическими параметрами слюны и крови, а также показателями свободнорадикального гомеостаза, в группах обследуемых, разделенных по полу.

Научная новизна результатов исследования

В данной работе проведен комплексный анализ биохимических параметров углеводного, липидного, белкового и нуклеотидного обмена, содержания катионов цинка в слюне и крови мужчин и женщин контрольных групп и больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. Выявлены корреляционные взаимосвязи между биохимическими параметрами сыворотки крови и слюны в норме и при патологии у лиц разного пола.

Впервые выявлены половые особенности развития свободнорадикального окисления при гипергликемии в слюне здоровых и больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. Установлено повышение уровня продукта окислительной деструкции ДНК 8-ОН-дезоксигуанозина в слюне при сахарном диабете 1 и 2 типа.

Выявлен дисбаланс системы антиоксидантной защиты организма при СД1 и СД2 в результате интенсификации окислительного стресса. Обнаружены отличия, связанные с полом, в активности ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза и каталаза) в слюне больных сахарным диабетом 1 и 2 типа.

Впервые обнаружены и проанализированы особенности шапероноподобной активности слюны мужчин и женщин в норме и при гипергликемии.

Впервые проведено изучение особенностей энергетических процессов в организме доноров контрольных групп и больных сахарным диабетом 1 и 2 типа по соотношению пуриновых метаболитов (аденозин, аденозинмонофосфат, аденозиндифосфат, гуанозиндифосфат, аденозинтрифосфат, гуанозинтрифосфат) в слюне у мужчин и женщин. Установлены половые различия в содержании аденозинтрифосфата в контрольных группах.

Проведен корреляционный анализ между биохимическими параметрами слюны и крови, а также показателями свободнорадикального гомеостаза и апоптотических процессов в норме и при патологии у мужчин и женщин.

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования, расширяют и углубляют фундаментальное понимание о клинико-патогенетическом значении различий, связанных с полом, в протекании процессов свободнорадикального окисления и апоптоза и влиянии этих процессов на развитие патологических состояний при сахарном диабете, и могут быть рассмотрены в качестве новых неинвазивных методов оценки окислительного стресса при сахарном диабете 1 и 2 типа.

Научно-практическая значимость

Полученные данные способствуют решению проблемы неинвазивных методов диагностики СД. Результаты исследования могут быть использованы для разработки новых рекомендаций оценки окислительного стресса при сахарном диабете 1 и 2 типа в аспекте половой принадлежности пациентов. Комплексная оценка биохимических параметров (углеводного, липидного, белкового и нуклеотидного обмена), содержания катионов цинка, маркеров свободнорадикального гомеостаза (параметры биофлуоресценции, содержание диеновых конъюгатов, активности

супероксиддисмутазы и каталазы), количественного содержания продукта окислительной деструкции молекул ДНК 8-ОН-дезоксигуанозина и шапероноподобной активности может служить основой для создания неинвазивных тест-систем, учитывающих пол обследуемых, и характеризующих выраженность окислительного стресса при сахарном диабете 1 и 2 типа, влияние его на течение заболевания и развитие осложнений. Таким образом оценка вышеперечисленных параметров значительно расширит возможности клинической лабораторной диагностики сахарного диабета.

Положения, выносимые на защиту

1. В слюне больных сахарным диабетом 1 и 2 типа происходит рост концентрации биомаркера окислительного повреждения ДНК – 8-оксо-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG), и продуктов пероксидного окисления липидов – диеновых конъюгатов (ДК); а также снижение активности ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза и каталаза) и увеличение интенсивности биофлуоресценции по сравнению с донорами контрольной группы, что является свидетельством окислительного стресса. У больных сахарным диабетом женщин изменения более выражены, чем у мужчин.

2. У больных сахарным диабетом 1 и 2 типа увеличивается шапероноподобная активность слюны, что является защитной реакцией в ответ на развитие окислительного стресса и апоптоза. В группе доноров контрольной группы шапероноподобная активность выше у мужчин, в группах больных сахарным диабетом больше у женщин.

3. В слюне больных сахарным диабетом 1 и 2 типа происходят изменения концентрации адениловых и гуаниловых метаболитов, отражающие развитие тканевой ишемии и окислительного стресса при патологии. Выявлены различия у мужчин и женщин в содержании аденозинтрифосфата в контрольных группах.

4. Корреляционный анализ выявляет тесные ассоциативные связи между биохимическими показателями углеводного, липидного, белкового, нуклеотидного обмена, содержанием катионов цинка, показателями окислительного стресса и антиоксидантной системы в крови и слюне. Наиболее сильные корреляционные связи обнаружены у мужчин с СД1 и у женщин с СД2.

Внедрение результатов исследования

Итоги исследования были успешно интегрированы в образовательную деятельность на кафедрах биологии (заведующий кафедрой — доктор медицинских наук, доцент Мячина О.В.), клинической лабораторной диагностики (заведующий кафедрой — доктор медицинских наук, доцент Котова Ю.А.) и поликлинической терапии (заведующий кафедрой — доктор медицинских наук, профессор Пашкова А.А.).

Апробация диссертации

Основные положения работы представлены на II Международной научно-практической конференции «Наука и глобальные вызовы: перспективы развития» (Симферополь, 2024), Международной научно-практической конференции «Мировая глобализация: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2023), XXVII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина» (Санкт-Петербург, 2024), V Международной научно-практической конференции «Глобальные научные тренды: междисциплинарные исследования» (Саратов, 2024).

Личное участие автора

В процессе выполнения работы автором лично было проведено изучение научных литературных источников по теме исследования; забор биологического материала 120 человек обоего пола для лабораторных исследований, лабораторные исследования, а

также интерпретация полученных данных. Автором проведена статистическая обработка, подготовка текстовой и иллюстративной части работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.5.4 – биохимия.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов кандидатской диссертации, 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах цитирования Scopus и Web of Science, 1 патент РФ на изобретение №2708240 от 05.12.2019 «Неинвазивный способ оценки интенсивности апоптотических процессов у больных сахарным диабетом 1 типа».

Объем и структура диссертации

Диссертация включает в себя 166 страниц текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, глава материалов и методов исследования, 3 главы с описанием и обсуждением результатов собственного исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Результаты представлены в виде 13 таблиц, 16 рисунков. Библиографический указатель включает 292 источника: из них 124 – отечественные, 168 – зарубежные.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базах ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Период исследования составил с 2014 по 2019 годы. Объектами исследования были здоровые доноры и больные СД1 и СД2. Всего в исследовании принимали участие 120 человек. Работа была одобрена этическим комитетом ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (протокол от 27.02.2014 г. №1). Перед проведением клинического исследования получено информированное согласие всех пациентов в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013) и Федеральном законе Российской Федерации № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Контрольную группу составили 40 условно здоровых людей с нормальными показателями общего и биохимического анализов крови, проходящих диспансеризацию в ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Воронеж», Стационарное подразделение №2, Поликлиника №2 (на ст. Отрожка) (таблица 1).

В экспериментальную группу были включены 80 человек с верифицированным диагнозом, СД, находящихся на стационарном лечении с целью компенсации уровня гликемии, подбора дозы адекватной инсулинотерапии и лечения осложнений в эндокринологическом отделении БУЗ ВО «Воронежского областного клинического центра специализированных видов медицинской помощи», г. Воронеж, ул. Каляева, д. 19. Данная группа пациентов была разделена на 2 подгруппы (таблица 1).

Диагнозы были поставлены в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету (1999).

Из сопутствующих заболеваний регистрировались диабетическая ретинопатия (28,3% - СД1, 13,4% - СД2), диабетическая нефропатия (20,5% - СД1, 7,2 – СД2), диабетическая нейропатия (34,7% - СД1, 19,2% - СД2), артериальная гипертензия (18,1% - СД1, 15,9% - СД2), хроническая сердечная недостаточность (12% - СД1, 10,8% - СД2).

Из исследования были исключены следующие больные СД1 и СД2: с острыми инфекционными заболеваниями, вирусными гепатитами, воспалительными заболеваниями полости рта, острым инфарктом миокарда и нарушениями мозгового кровообращения, злокачественными новообразованиями.

Таблица 1 - Характеристика выборки добровольцев

клинические параметры	контрольная группа (условно здоровые)		экспериментальная группа 1 (больные СД1)		экспериментальная группа 2 (больные СД2)	
	подгруппа КА (n=20)	подгруппа КБ (n=20)	подгруппа СД1А (n=20)	подгруппа СД1Б (n=20)	подгруппа СД2А (n=20)	подгруппа СД2Б (n=20)
пол	мужской	женский	мужской	женский	мужской	женский
возраст, гг	41,05±3,54	43,35±3,18	43,7±3,21	42,05±2,66	62,60±1,92	62,85±2,78
продолжительность заболевания, гг	-	-	16,7±1,32	15,85±2,43	14,7±1,75	12,1±1,39
ИМТ (кг/м ²)	25,1±0,5	24,3±0,7	27±0,81	26±0,81	33,6±1,2	34,1±0,9

Материалами исследования служили слюна и сыворотка крови доноров контрольных групп и больных СД1 и СД2.

Сбор слюны производили в утренние часы натощак при помощи слюносорника (Sarstedt D-51588 Numbrecht) в течение 10 минут. Пробы слюны центрифугировали 10 минут при 3000 g, далее центрифугат использовали в исследовании. Для проведения исследования кровь брали из локтевой вены утром, после воздержания пищи в течение 12–14 часов. Для отделения сыворотки от форменных элементов крови проводили центрифугирование при 1500 g в течение 10 минут, затем отбирали сыворотку в одноразовую пластиковую пробирку Эппендорфа (1,5 мл).

Определение гликированного гемоглобина (HbA1c) в образцах сыворотки крови проводили с помощью ионообменной хроматографии на биохимическом анализаторе «D 10 Bio-Rad» (Франция, США) Метод сертифицирован NGSP (The National Glycohemoglobin Standardization Program). Определение уровня глюкозы, общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), общего белка в сыворотке крови проводили с помощью автоматического биохимического анализатора «Sapphire 400» (Япония) с использованием соответствующих реагентов.

Количественное определение содержания глюкозы в пробах слюны проводили глюкооксидазным методом с регистрацией при 510 нм и использованием набора «Новоглюк-К, М» ООО «Вектор-Бест» (В-8040). Концентрацию общего холестерина в образцах слюны определяли с использованием ферментативного фотоколориметрического метода, применяя биохимический анализатор Klima 15МС (Испания) с использованием реагентов «Новохол» от компании «Вектор-Бест». Обнаружение триглицеридов в слюне проводили ферментативным колориметрическим методом с регистрацией при длине волны 546 нм. Содержание белка в образцах слюны определяли унифицированным методом по биуретовой реакции (Dianzani M.U. et al., 1991). Измерение оптической плотности исследуемого раствора проводилась с помощью фотоэлектроколориметра при длине волны 540–560 нм. Содержание катионов цинка (Zn) в слюне определяли с помощью качественного варианта дитизинового метода на спектроколориметре Spekol 210 (Carl Zeiss Jena) при длине волны 566 нм.

Для определения интенсивности биофлуоресценции слюны в ходе исследования были проведены измерения параметров биофлуоресценции в образцах слюны с использованием биофлуориметра БХЛ-07, оснащённого специализированным программным обеспечением. В ходе измерения интенсивности биофлуоресценции была зарегистрирована кинетическая кривая БХЛ, и определены следующие параметры: светосумма флуоресценции (S), интенсивность вспышки (Imax), характеризующие скорость свободнорадикальных процессов, а также величина тангенса угла падения кинетической кривой ($tg\alpha_2$), отражающая общую антиоксидантную

активность (Kuz'menko A.I. et al., 1997). Определение содержания диеновых конъюгатов в образцах слюны осуществлялось с использованием спектрофотометрического метода на спектрофотометре Hitachi U1900 при длине волны 233 нм (Стальная И.Д., 1972).

Активность супероксиддисмутазы в слюне измеряли спектрофотометрически при длине волны 540 нм (Мейрамова А.Г., 2003). В качестве единицы активности СОД (Е) принимали количество фермента, способное уменьшить уровень восстановления нитросинего тетразолия на 50%. Для определения активности каталазы в слюне был применён спектрофотометрический метод с использованием длины волны 410 нм (Tauler P. et al., 1999).

Для выявления шапероноподобной активности в слюне была смоделирована тест-система, основанная на ингибировании агрегации инсулина (Holmgren A., 1997). Кинетику агрегации инсулина, индуцированную дитиотреитолом и температурой 40°C, оценивали турбидиметрически. Регистрацию агрегации проводили на спектроколориметре Spekol 100 с термостатируемой кюветой и автоматическим регистратором при длине волны 430 нм.

Количественное определение содержания продукта окислительной деструкции молекул ДНК 8-ОН-дезоксигуанозина в слюне проводили методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-набора HT 8-oxo-dG ELISA Kit (Trevigen, Inc.).

Для исследования пуриновых метаболитов (А, АМФ, АДФ, ГДФ, АТФ и ГТФ) в слюне использовался хроматографический метод с применением автоматизированной системы FPLS® System (Швеция). Для каждой пробы слюны была принята за 100% сумма всех выделенных нуклеотидов, далее проведён расчёт площади каждой элюируемой фракции в процентах.

Статистическую обработку данных проводили с использованием методов математической и медицинской статистики при помощи пакета анализа данных Microsoft Office Excel и с помощью статистического пакета STADIA 7.0 (InCo, Россия). Результаты выражали в виде $M \pm m$, где M — средняя арифметическая величина, а m - ошибка средней величины. Для выявления значимых различий между независимыми группами использовали двухвыборочный t-тест Стьюдента. С целью выяснения взаимосвязей между исследуемыми параметрами сыворотки крови и слюны проводили корреляционный анализ с применением коэффициента Пирсона. При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка биохимических параметров сыворотки крови и слюны доноров обследуемых групп в норме и при патологии

Главным клиническим проявлением развития сахарного диабета 1 и 2 типа является развитие прогрессирующей гипергликемии. В ходе проведения нашей работы было показано, что концентрация глюкозы в сыворотке крови у группы практически здоровых добровольцев соответствовала нормативным значениям, указанным в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения, и не превышала установленного порога в 6,1 ммоль/л ($p \leq 0,05$) (Дедов И.И. и др., 2019). Концентрация глюкозы в сыворотке крови обследуемых групп (СД1 и СД2) была достоверно выше по сравнению с показателями в сыворотке контрольных групп ($p \leq 0,05$) (таблица 2), при этом половые различия не наблюдались.

Таблица 2 – Биохимические параметры сыворотки крови в норме и при патологии (СД1 и СД2), (M±m)

Показатель	Контрольная группа		Пациенты с СД1		Пациенты с СД2	
	КА, n=20 (мужчины)	КБ, n=20 (женщины)	СД1А, n=20 (мужчины)	СД1Б, n=20 (женщины)	СД2А, n=20 (мужчины)	СД2Б, n=20 (женщины)
Глюкоза, ммоль/л	4,3±0,1* ⁺	4,2±0,1* ⁺	10,2±0,5*	9,4±0,7*	9,5±0,5 ⁺	10,4±0,7 ⁺
НbA1c, %	4,8±0,08* ⁺	4,8±0,08* ⁺	8,05±0,33*	7,55±0,41*	7,7±0,43 ⁺	8,1±0,47 ⁺
ОХ, ммоль/л	4,5±0,08* ⁺	4,5±0,09* ⁺	5,19±0,16*	5,22±0,16* [^]	5,1±0,18* [#]	6,0±0,28* ^{^#}
ТГ, ммоль/л	1,0±0,07* [#]	1,2±0,05* [#]	1,58±0,08* [^]	1,41±0,07* [^]	1,9±0,12* [^]	2,3±0,21* [^]
общий белок, г/л	76,76±0,92* ⁺	74,58±1,13	70,7±1,46*	71,4±1,14	69,5±1,70 ⁺	72,75±1,28

Примечание: *- значимые отличия между здоровыми людьми и пациентами с СД1 (p≤0,05)

+ - значимые отличия между здоровыми людьми и пациентами с СД2 (p≤0,05)

^ - значимые отличия между пациентами с СД1 и СД2 (p≤0,05)

- значимые отличия между женщинами и мужчинами в группах (p≤0,05)

В ходе проведенного исследования было установлено, что в контрольных группах содержание НbA1c в сыворотке крови было ниже 6,5%, что соответствовало норме. У пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа выявлено значительное превышение данного показателя p≤0,05) (таблица 2), половые отличия не наблюдались. Одним из ключевых аспектов сахарного диабета 1 и 2 типа является дислипидемия, которая способствует возникновению сердечно-сосудистых патологий (Остроумова О.Д. и др., 2018). ВОЗ рекомендует проводить измерение концентрации триглицеридов и общего холестерина у пациентов с СД (Мохорт Т.В., 2012). Липидный спектр сыворотки крови больных СД1 и СД2 характеризуется повышением концентрации общего холестерина и триглицеридов по сравнению со здоровыми мужчинами и женщинами (p≤0,05) (таблица 2). Наибольшее количество ОХ и ТГ характерно для группы женщин СД2Б, что можно связать с возрастным периодом доноров данной группы, а также с дисбалансом половых гормонов. Как известно, в β-клетках поджелудочной железы присутствуют рецепторы эстрогена. Они играют важную роль в метаболизме глюкозы и липидов, а также в биосинтезе и секреции инсулина (Nadal A. et al., 2009). Эстрогены оказывают влияние на уровень липидов в крови, снижая содержание холестерина (Груздева О.В. и др., 2016). Известен и метаболический эффект тестостерона у мужчин. Он способствует снижению чувствительности к инсулину, регулирует уровень глюкозы в крови и влияет на липидный обмен. Под воздействием тестостерона увеличивается количество рецепторов инсулина на поверхности клеток, улучшается транспорт глюкозы через клеточные мембраны и усиливается процесс фосфорилирования (Stellato R.K. et al., 2000). Для сыворотки крови мужчин с СД1 и СД2 было характерно заметное снижение концентрации общего белка по сравнению со здоровыми (p≤0,05) (таблица 2), что может быть вызвано изменением скорости их катаболизма и анаболизма. Известно, что каждый белок имеет характерный период полураспада в кровообращении, а при определенных патологиях этот период может изменяться (Rodwell V.W. et al., 2015). Также снижение концентрации белка может быть связано с тем, что при СД часто развивается дефицит половых гормонов, влияющих на его синтез (Kelly D.M. et al., 2013; Dousdampanis P. et al., 2013; Ghazi S. et al., 2012). У здоровых и больных СД женщин достоверных отличий по содержанию общего белка в сыворотке крови не наблюдалось (p>0,05).

Биохимический состав слюны больных СД характеризуется значительным увеличением концентрации глюкозы по сравнению с контрольной группой. В группе мужчин СД1А уровень глюкозы превышает контрольные значения в 3,8 раза ($p \leq 0,05$), а в группе женщин СД1Б - в 4,0 раза ($p \leq 0,05$), таким образом у больных СД1 выявлены межполовые различия в содержании глюкозы слюне. В группах больных СД2 данный параметр был статистически ниже, чем в группах с СД1: у СД2А - в 3,5 раза ($p \leq 0,05$), у СД2Б - в 3,4 раза ($p \leq 0,05$) выше по отношению к контрольным показателям (таблица 3).

Таблица 3 – Биохимические параметры слюны в норме и при патологии (СД1 и СД2), ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа		Пациенты с СД1		Пациенты с СД2	
	КА, n=20, (мужчины)	КБ, n=20, (женщины)	СД1А, n=20, (мужчины)	СД1Б, n=20, (женщины)	СД2А, n=20, (мужчины)	СД2Б, n=20, (женщины)
Глюкоза, ммоль/л	0,17±0,01 ^{*+}	0,17±0,01 ^{*+}	0,64±0,01 ^{*^#}	0,68±0,01 ^{*^#}	0,60±0,01 ^{+^}	0,59±0,01 ^{+^}
ОХ, ммоль/л	0,05±0,01 ^{*+}	0,06±0,01 ^{*+}	0,11±0,01 ^{*^}	0,12±0,01 ^{*^}	0,15±0,01 ^{+^}	0,15±0,01 ^{+^}
ТГ, ммоль/л	0,05±0,01 ^{*+}	0,05±0,01 ^{*+}	0,14±0,01 ^{*^}	0,14±0,01 ^{*^}	0,18±0,01 ^{+^}	0,19±0,01 ^{+^}
общий белок, г/л	3,77±0,03 ^{*+}	3,72±0,03 ^{*+}	4,63±0,04 ^{*^#}	4,91±0,04 ^{*#}	4,88±0,04 ^{+^}	4,97±0,04 ^{+^}
Zn, мкмоль/л	1,38±0,02 ^{*+}	1,38±0,03 ^{*+}	1,16±0,01 ^{*^}	1,15±0,01 ^{*^}	1,01±0,01 ^{+^}	1,01±0,01 ^{+^}

Примечание: * - значимые отличия между здоровыми людьми и пациентами с СД1 ($p \leq 0,05$)

+ - значимые отличия между здоровыми людьми и пациентами с СД2 ($p \leq 0,05$)

^ - значимые отличия между пациентами с СД1 и СД2 ($p \leq 0,05$)

- значимые отличия между женщинами и мужчинами в группах ($p \leq 0,05$)

Нарушение липидного обмена в организме больных сахарным диабетом 1 и 2 типа оказывает влияние на химический состав слюны. В группах больных СД1 наблюдалось повышение концентрации общего холестерина в 2,2 раза у мужчин ($p \leq 0,05$) и в 2,0 раза у женщин ($p \leq 0,05$). Для групп СД2А (в 3 раза) и СД2Б (в 2,5 раза) характерен более интенсивный рост содержания ОХ в слюне по отношению к контрольным группам ($p \leq 0,05$). Установлен рост уровня триглицеридов в 2,8 раза для больных СД1 обоих полов относительно контрольных групп ($p \leq 0,05$). В группах СД2А (в 3,6 раза) и СД2Б (3,8 раза) было обнаружено увеличение концентрации ТГ по отношению к контрольным значениям ($p \leq 0,05$) (таблица 3). Межполовые различия в содержании ОХ и ТГ в слюне контрольных и экспериментальных групп выявлены не были ($p > 0,05$). Слюна пациентов с СД характеризуется более высокой концентрацией общего белка по сравнению со слюной здоровых людей ($p \leq 0,05$). В группах больных СД1 были выявлены половые различия: у мужчин СД1А концентрация общего белка в слюне ниже, чем у женщин СД1Б ($p \leq 0,05$) (таблица 3). В образцах слюны больных СД2 обоих полов отмечено наибольшее количество общего белка. Наблюдаемое повышение концентрации общего белка у пациентов с сахарным диабетом в слюне может быть обусловлено развитием гипосаливации. Кроме того, при СД может происходить увеличение проницаемости базальной мембраны, что приводит к аномальному связыванию сывороточных белков с базальной мембраной слюнных желёз и их утечке через десневую щель (Laine M.A. et al., 2002). Развитие гипергликемии при сахарном диабете 1 и 2 типа сопровождается нарушением обмена микроэлементов, в том числе цинка. Цинк занимает в организме человека особое место, входит в состав металлоферментов антиоксидантной системы, регулирует выработку инсулина и метаболизм глюкозы в организме (Bjørklund G. et al.,

2020). Проведенное исследование показало, что у людей с сахарным диабетом 1 типа концентрация цинка в слюне снижается в 1,2 раза ($p \leq 0,05$), а у людей с сахарным диабетом 2 типа — в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$) (таблица 3). Известно, что уменьшение концентрации катионов цинка связано со снижением метаболической активности слюнных желёз, нарушением работы гематосаливарного барьера и гликозилированием макромолекулярных белковых структур. Это может привести к увеличению производства гидроксильных радикалов и активации окислительного стресса (Olechnowicz J. et al., 2018).

Концентрация 8-ОН-дезоксигуанозина в слюне доноров контрольной группы и больных СД1 и СД2

При сахарном диабете происходит накопление конечных продуктов гликирования, что, в свою очередь, приводит к чрезмерной генерации свободных радикалов, вызывающих повреждение белков, нуклеиновых кислот и липидов. Показатель окислительной деструкции ДНК-8-ОНдГ был значительно выше в обеих экспериментальных группах с сахарным диабетом по сравнению с контрольной группой. Так, в группе СД1А этот показатель был выше в 2,7 раза ($p \leq 0,05$), а в СД1Б в 2,6 раза ($p \leq 0,05$) относительно контрольной группы. Также, было установлен наибольший уровень 8-ОН-дезоксигуанозина в слюне больных сахарным диабетом 2 типа: в группе СД2А — в 2,9 раза ($p \leq 0,05$) и в СД2Б — 3,0 раза ($p \leq 0,05$) по сравнению с группами КА и КБ (рисунок 1). Более высокий уровень 8-ОНдГ в слюне пациентов с СД2 может служить маркером длительного и неблагоприятного течения заболевания и наличием тяжелых сопутствующих осложнений. Половые отличия в контрольных и экспериментальных группах не установлены.

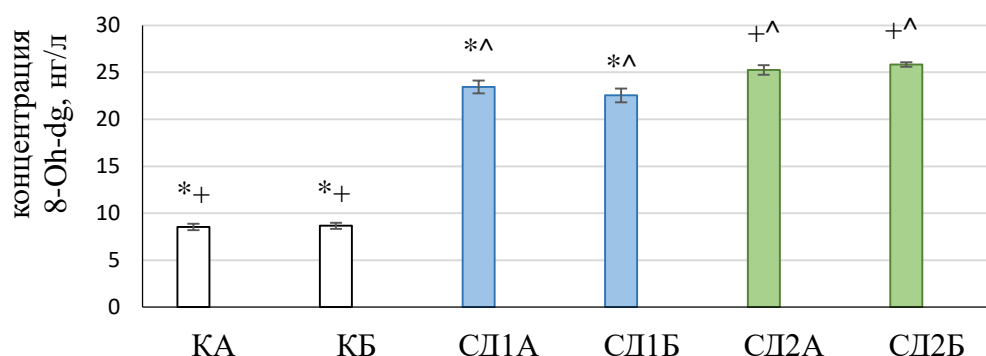


Рисунок 1 - Концентрация 8-ОН-дезоксигуанозина в слюне в норме и при патологии (СД1 и СД2), ($M \pm m$)

Примечание: *- значимые отличия между здоровыми людьми и пациентами с СД1 ($p \leq 0,05$)

+ - значимые отличия между здоровыми людьми и пациентами с СД2 ($p \leq 0,05$)

^ - значимые отличия между пациентами с СД1 и СД2 ($p \leq 0,05$)

Свободнорадикальные процессы в слюне доноров обследуемых групп в норме и при патологии

Параметры кривой биофлюориминисценции (S , I_{max} , $tg\alpha_2$) слюны участников групп СД1 и СД2 превышают показатели контрольной группы, что подтверждает развитие окислительного стресса вследствие гипергликемии. Самые высокие значения I_{max} наблюдались у пациентов с СД1 ($p \leq 0,05$).

Таблица 4 - Показатели биохемилюминесценции слюны в норме и при патологии (СД1 и СД2), (M±m)

Показатель	Контрольная группа		Пациенты с СД1		Пациенты с СД2	
	КА, n=20, (мужчины)	КБ, n=20, (женщины)	СД1А, n=20, (мужчины)	СД1Б, n=20, (женщины)	СД2А, n=20, (мужчины)	СД2Б, n=20, (женщины)
I _{max} , мВ	111,0±0,8 ^{*+#}	103,2±0,8 ^{*+#}	340,0±2,5 ^{*^#}	396,9±3,2 ^{*^#}	303,2±2,7 ^{+^#}	258,2±1,7 ^{+^#}
S, мВ	687,2±5,6 ^{*+#}	661,1±5,0 ^{*+#}	887,5±16,1 [^]	908,5±6,5 [^]	999,2±6,6 ^{+^#}	789,1±17,9 ^{+^#}
tgα ₂ , мВ	42,3±0,3 ^{*+#}	40,1±0,3 ^{*+#}	172,2±1,0 ^{*^#}	152,4±1,1 ^{*^#}	161,1±1,1 ^{+^#}	120,4±0,8 ^{+^#}

Примечание: *- значимые отличия между здоровыми людьми и пациентами с СД1 (p≤0,05)

+ - значимые отличия между здоровыми людьми и пациентами с СД2 (p≤0,05)

^ - значимые отличия между пациентами с СД1 и СД2 (p≤0,05)

- значимые отличия между женщинами и мужчинами в группах (p≤0,05)

Выявлены межполовые различия по данному параметру во всех группах: в контрольных группах КА>КБ, в экспериментальных группах СД1Б>СД1А и СД2А>СД2Б (p≤0,05). Показатели S в контрольной группе ниже, чем в группах больных СД (p≤0,05). Отмечены половые отличия в контрольных группах и в группах пациентов с СД2: КА>КБ, СД2А>СД2Б (p≤0,05) (таблица 4). Наибольшие значения величины tgα₂ в группах больных СД1 свидетельствует о компенсаторной активации антиоксидантной системы при развитии данной патологии (p≤0,05) (таблица 4). В каждой группе были выявлены межполовые различия по величине тангенса угла наклона кинетической кривой: у мужчин во всех группах значение tgα₂ оказалось выше, чем у женщин (p≤0,05). Выявленные половые различия по параметрам кривой биохемилюминесценции могут быть объяснены тем, что женские половые гормоны регулируют активность определённых генов и стимулируют синтез некоторых белков. Данные белки, в свою очередь, снижают интенсивность окислительного стресса в тканях. Таким образом, происходит торможение интенсивности тканевого окислительного стресса, что, в свою очередь, приводит к менее быстрому повреждению сосудистой стенки и гладкомышечных клеток в женском организме по сравнению с мужским.

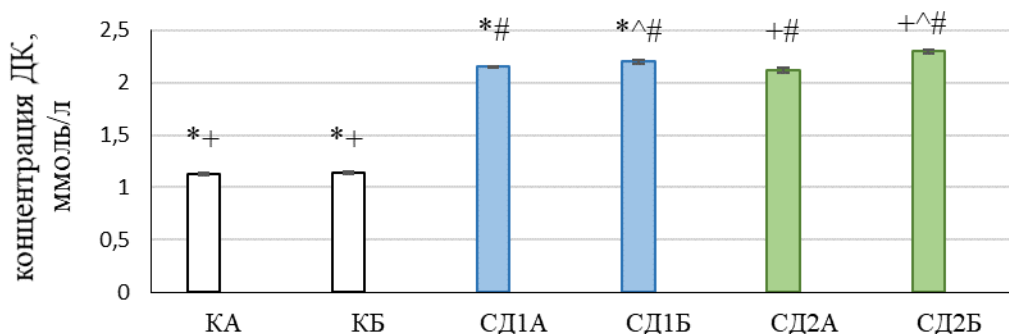


Рисунок 2 - Концентрация диеновых конъюгатов в слюне в норме и при патологии (СД1 и СД2), (M±m)

Примечание: *- значимые отличия между здоровыми людьми и пациентами с СД1 (p≤0,05)

+ - значимые отличия между здоровыми людьми и пациентами с СД2 (p≤0,05)

^ - значимые отличия между пациентами с СД1 и СД2 (p≤0,05)

- значимые отличия между женщинами и мужчинами в группах (p≤0,05)

В слюне доноров с СД1 выявлено увеличение концентрации ДК по сравнению с контрольной группой, как у мужчин, так и у женщин ($p \leq 0,05$). Значения содержания диеновых конъюгатов в слюне больных мужчин СД1А и СД2А статистически не отличались ($p > 0,05$) (рисунок 2). Определены межполовые различия в содержании ДК, наиболее высокие значения были характерны для женщин (СД1Б и СД2Б). Известно, что эстрогены подавляют процесс перекисного окисления липидов, что помогает предотвратить образование свободных радикалов (Ломтева Н.А., 2008; Манушарова Р.А. и др., 2008). В период постменопаузы уровень маркеров окислительного стресса значительно повышается, что делает этот период временем оксидативного стресса — массивного образования свободных радикалов (Семенова Н.В., 2014).

Функционирование антиоксидантной системы в слюне доноров обследуемых групп в норме и при патологии

Супероксиддисмутаза и каталаза представляют собой ферменты, обладающие антиоксидантными свойствами и обеспечивающие защиту организма от опасных кислородных радикалов, которые непрерывно образуются в процессе жизнедеятельности. В ходе исследования было обнаружено снижение активности СОД и КАТ у доноров с СД1 и СД2 по сравнению с контрольной группой, что, по-видимому, обусловлено увеличением концентрации глюкозы и неферментативным гликозилированием белковых молекул в организме больных сахарным диабетом (Djordjevic A. et al., 2004) (таблица 5).

Таблица 5 – Активность ферментов антиоксидантной системы в слюне в норме и при патологии (СД1 и СД2), (M±m)

Показатель	Контрольная группа		Пациенты с СД1		Пациенты с СД2	
	КА, n=20, (мужчины)	КБ, n=20, (женщины)	СД1А, n=20, (мужчины)	СД1Б, n=20, (женщины)	СД2А, n=20, (мужчины)	СД2Б, n=20, (женщины)
СОД, Е/мл	136,8±3,45*±	135,0±4,13*±	82,7±2,58*^	76,5±3,29*^	61,1±0,57+^	59,7±0,51+^
КАТ, Е/мл	0,098±0,001*±	0,106±0,004*±	0,076±0,002*^#	0,068±0,003*^#	0,051±0,001+^#	0,034±0,001*^#

Примечание: *- значимые отличия между здоровыми людьми и пациентами с СД1 ($p \leq 0,05$)

+ - значимые отличия между здоровыми людьми и пациентами с СД2 ($p \leq 0,05$)

^ - значимые отличия между пациентами с СД1 и СД2 ($p \leq 0,05$)

- значимые отличия между женщинами и мужчинами в группах ($p \leq 0,05$)

Наблюдаемые изменения активности ферментов, обусловлены истощением компонентов антиоксидантной системы на фоне длительно протекающей патологии. Особенно низкие активности данных ферментов характерны для пациентов с СД2 ($p \leq 0,05$), что согласуется с данными ряда исследований (Madi M. et al, 2016; Рожко П.Д., 2020; Суковач О.Г., 2008). Были обнаружены различия в активности каталазы у пациентов с сахарным диабетом в зависимости от пола: СД1А>СД1Б; СД2А>СД2Б ($p \leq 0,05$). Самая низкая активность КАТ выявлена у женщин СД2Б, что может быть связано с нарушениями метаболизма эстрогенов (Viña J. et al., 2011; Mauvais-Jarvis F. et al., 2013) ($p \leq 0,05$) (таблица 5). В условиях эстрогеновой недостаточности женский организм становится особенно восприимчивым к воздействию избыточного образования АФК, что к прогрессированию атерогенеза, артериальной гипертензии, нарушений липидного,

углеводного обмена, ожирения и коагуляционного гомеостаза (Dehlendorff C. et al., 2015; Sciacqua A. et al., 2015).

Шапероноподобная активность слюны доноров контрольной группы и больных СД1 и СД2

В ходе исследования в слюне больных СД1 и СД2 выявлено повышение ША по сравнению со здоровыми людьми (рисунок 3). Известно, что сахарный диабет 2 типа связан с развитием метаболического воспаления, что подтверждается полученными результатами: наибольшие значения шапероноподобной активности выявлены у больных СД2.

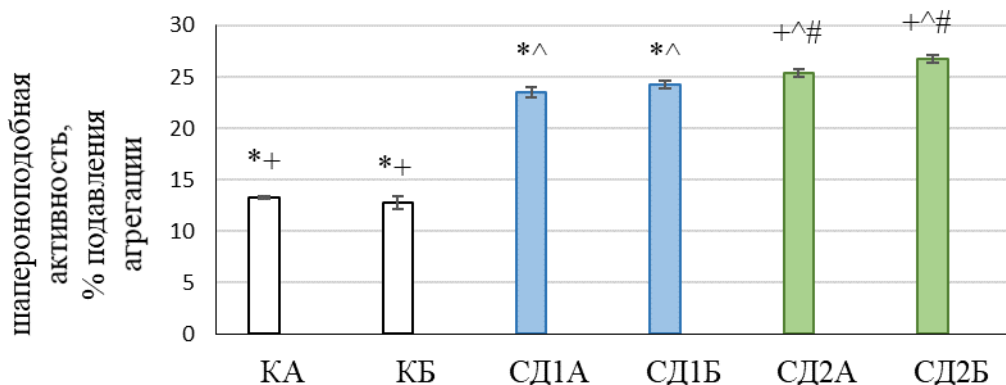


Рисунок 3 - Шапероноподобная активность слюны в норме и при патологии (СД1 и СД2), (M±m)

Примечание: *- значимые отличия между здоровыми людьми и пациентами с СД1 ($p \leq 0,05$)

+ - значимые отличия между здоровыми людьми и пациентами с СД2 ($p \leq 0,05$)

^ - значимые отличия между пациентами с СД1 и СД2 ($p \leq 0,05$)

- значимые отличия между женщинами и мужчинами в группах ($p \leq 0,05$)

Отмечены межполовые различия между значениями ША у больных СД2: в группе мужчин СД2А - в 1,9 раза ($p \leq 0,05$), а у женщин СД2Б - в 2,1 раза ($p \leq 0,05$) выше контрольных значений (рисунок 3). Более высокий рост шапероноподобной активности у женщин при СД2 в слюне является адаптивной реакцией на снижение уровня эстрогенов. Активация шаперонов направлена на минимизацию повреждений от разрушительного влияния оксидативного стресса и воспалительных процессов, связанных с сахарным диабетом 2 типа.

Соотношение пуриновых метаболитов в слюне доноров обследуемых групп в норме и при патологии

В ходе исследования проб слюны контрольных и экспериментальных групп были выявлены следующие фракции: А, АМФ, АДФ, ГДФ, АТФ и ГТФ. Анализ показателей адениловой системы в слюне позволил обнаружить достоверные отклонения в содержании аденозина. Его уровень в слюне при сахарном диабете 1 и 2 типа был повышен по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$), при этом межполовые различия не наблюдались (таблица 6). Сигнальные пути аденозина имеют решающее значение для регуляции прогрессирования сахарного диабета. Они в основном влияют на работу органов, которые отвечают за обмен веществ в организме (Antonioli L. et al., 2015). В тканях организма при сахарном диабете также наблюдается значительное нарушение фосфорилирования аденозина до АМФ из-за снижения активности аденозинкиназы. Это приводит к повышению концентрации аденозина в клетках. Внутриклеточное увеличение

концентрации аденозина может привести к его высвобождению во внеклеточное пространство (Chen Y.F. et al., 2001; Zhang Y. et al., 2005). Увеличение концентраций АМФ у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, наряду со значительным увеличением концентраций аденозина, позволяет предположить, что ускоренный повторный синтез мононуклеотидов является основной причиной увеличения пула мононуклеотидов. Также при СД наблюдалось уменьшение содержания АДФ и АТФ по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$) (таблица 6). Очевидно, что происходило нарушение энергетического обмена, что приводило к снижению данных нуклеотидов при СД. Было выявлено, что уровень ГДФ и ГТФ при СД1 и СД2 были значительно ниже по сравнению с данными, полученными в контрольной группе ($p \leq 0,05$). Известно, что избыток АФК вызывает повреждение ДНК и пула клеточных нуклеотидов, приводя к разрывам нитей ДНК, а также к образованию специфических окисленных оснований в ДНК. Снижение уровня ГТФ могло быть связано с его окислением, которое происходит при чрезмерном образовании свободных радикалов, а именно гидроксильного радикала (Аблаев Н.Р. и др., 2015). Межполовые отличия установлены лишь по содержанию АТФ в контрольных группах ($p \leq 0,05$).

Таблица 6 - Содержание нуклеотидов в слюне в норме и при сахарном диабете

Показатели	Контрольная группа		Больные СД 1		Больные СД 2	
	КА, n=20, (мужчины)	КБ, n=20, (женщины)	СД1А, n=20, (мужчины)	СД1Б, n=20, (женщины)	СД2А, n=20, (мужчины)	СД2Б, n=20, (женщины)
А, % от общей площади	25,69±1,02 ^{*+}	24,52±0,83 ^{*+}	31,28±1,51 [*]	30,05±1,37 [*]	30,12±1,47 ⁺	32,68±1,65 ⁺
АМФ, % от общей площади	18,85±0,76 ^{*+}	21,36±1,03 ^{*+}	24,32±1,18 [*]	25,21±1,22 [*]	24,45±1,16 ⁺	26,41±1,27 ⁺
АДФ, % от общей площади	28,35±1,31 ^{*+}	30,93±1,22 ^{*+}	23,15±1,18 [*]	22,07±1,08 [*]	23,35±1,22 ⁺	21,14±1,18 ⁺
ГДФ, % от общей площади	3,53±0,18 ^{*+}	3,80±0,18 ^{*+}	2,44±0,16 [*]	2,51±0,15 ^{*^}	2,2±0,14 ⁺	2,13±0,09 [^]
АТФ, % от общей площади	6,68±0,28 ^{*#}	9,22±0,51 ^{*#}	4,22±0,22 [*]	4,55±0,25 [*]	4,11±0,17 ⁺	4,03±0,21 ⁺
ГТФ, % от общей площади	2,13±0,11 ^{*+}	1,91±0,10 ^{*+}	1,42±0,08 [*]	1,53±0,06 [*]	1,39±0,07 ⁺	1,4±0,08 ⁺

Примечание: *- значимые отличия между здоровыми людьми и пациентами с СД1 ($p \leq 0,05$)

+ - значимые отличия между здоровыми людьми и пациентами с СД2 ($p \leq 0,05$)

^ - значимые отличия между пациентами с СД1 и СД2 ($p \leq 0,05$)

- значимые отличия между женщинами и мужчинами в группах ($p \leq 0,05$)

Корреляционные связи лабораторных параметров слюны и сыворотки крови в норме и при патологии

С целью выявления взаимосвязей между исследуемыми лабораторными параметрами сыворотки крови и слюны у доноров контрольных групп и больных проводился корреляционный анализ с применением коэффициента Пирсона. Сильные прямые корреляционные связи наблюдались между содержанием глюкозы в сыворотке крови и слюне во всех изучаемых группах доноров, что особенно было выражено при СД1. Определены отрицательные корреляционные связи между глюкозой сыворотки крови и активностью ферментов антиоксидантной системы (СОД и КАТ): при СД1 выражены больше у лиц женского пола, а при СД2 – у мужского пола. При этом более высокие зависимости между концентрацией глюкозы в слюне и антиоксидантными ферментами при СД1 сильнее выражены у мужчин (таблица 7).

Необходимо обратить внимание на высокую прямую связь между содержанием цинка в слюне и активностью ферментов антиоксидантной системы, особенно супероксиддисмутазы у мужчин при СД1 и СД2, так как цинк входит в состав данного фермента. В свою очередь, у женщин при СД1, наблюдались наиболее тесные положительные корреляции между активностью каталазы и содержанием цинка в слюне. Отмечены отрицательные тесные связи между концентрацией цинка в слюне и уровнем глюкозы в слюне и крови, что связано с уменьшением концентрации цинка, который принимает участие в синтезе, накоплении и освобождении инсулина в β -клетках поджелудочной железы. Также, вероятно, что наблюдаемые изменения концентрации цинка происходили на фоне развития выраженного системного воспалительного ответа у всех пациентов с СД. Возможно, гипоцинкемия обусловлена снижением связывания и стехиометрического соотношения Zn^{2+} /альбумин, что может развиваться при нарушениях липидного обмена, а именно увеличении содержания свободных жирных кислот (Костина О.В. и др., 2022). Выявлены отрицательные взаимосвязи между концентрацией цинка и ША и 8-ОН-dg у мужчин и женщин, как при СД1, так и при СД2. Имеются данные, что цинк может играть важную роль во взаимодействии с некоторыми генами, особенно в качестве факторов транскрипции, участвующих в экспрессии провоспалительных цитокинов и белков теплового шока (Mocchegiani E. et al., 2008).

Выявлены высокие положительные корреляционные связи между уровнем глюкозы (слюна, сыворотка крови) и шапероноподобной активностью, как при СД1, так и СД2. В частности, были выявлены сильные корреляции между уровнем глюкозы в сыворотке крови и ША у женщин, в то время как у мужчин наиболее высокие корреляции наблюдались между уровнем глюкозы в слюне и ША. Кроме того, были обнаружены сильные положительные корреляционные связи между уровнем глюкозы слюны и 8-ОН-dg у мужчин при СД1 и у женщин при СД2. При этом прямые зависимости между глюкозой сыворотки крови и 8-ОН-dg у женщин наблюдались при обоих типах СД (таблица 7). Обнаружены высокие положительные зависимости между содержанием глюкозы сыворотки крови и параметрами свободнорадикального окисления (ДК, I_{max} , S, $tg\alpha_2$) как у женщин, так и мужчин, больных СД1 и СД2.

Между концентрацией глюкозы в слюне и параметрами БХЛ наиболее сильные положительные зависимости наблюдаются при СД1 у мужчин, а при СД2 у женщин. Высокие корреляционные связи между показателями ША и 8-ОН-dG наблюдались у мужчин с сахарным диабетом 1 типа, а также у женщин с сахарным диабетом 2 типа. При этом активность КАТ и СОД обратно коррелировала с показателями ША, 8-ОН-dG и параметрами свободнорадикального окисления (ДК, I_{max} , S, $tg\alpha_2$), что подтверждает развитие окислительного стресса при сахарном диабете. Были выявлены отрицательные корреляции между параметрами липидного обмена (ОХ, ТГ) и показателями антиоксидантной системы (СОД, КАТ), при этом при СД1 более сильные связи наблюдались у женщин, а при СД2 – у мужчин. В свою очередь, было установлено, что общий холестерин и триглицериды положительно коррелировали с ША и 8-ОН-dG, что

подтверждает участие окислительного стресса в развитии нарушений липидного обмена (таблица 7).

Таблица 7- Корреляционные связи между биохимическими показателями сыворотки крови и слюны и показателями окислительного стресса и антиоксидантной системы в слюне у больных сахарным диабетом

показатели		Zn	СОД	КАТ	ША	8-OH-dg	ДК
СД1	глюкоза крови	r=-0,818; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,913; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,874; p≤0,001 ^(ж)	r=+0,839 p≤0,001 ^(ж)	r=+0,826 p≤0,001 ^(ж)	r=+0,977; p≤0,001 ^(ж)
	глюкоза слюны	r=-0,900; p≤0,001 ^(м)	r=-0,904; p≤0,001 ^(м)	r=-0,890; p≤0,001 ^(м)	r=+0,869; p≤0,001 ^(м)	r=+0,877; p≤0,001 ^(м)	r=+0,866; p≤0,001 ^(ж)
	ОХ	r=-0,895; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,921; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,857; p≤0,001 ^(ж)	r=+0,919 p≤0,001 ^(ж)	r=+0,840 p≤0,001 ^(ж)	r=+0,934; p≤0,001 ^(ж)
	ТГ	r=-0,792; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,859; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,826; p≤0,001 ^(ж)	r=+0,825 p≤0,001 ^(ж)	r=+0,851 p≤0,001 ^(ж)	r=+0,917; p≤0,001 ^(ж)
	Zn	1,0	r=+0,942; p≤0,001 ^(м)	r=+0,853; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,868; p≤0,001 ^(м)	r=-0,898; p≤0,001 ^(м)	r=-0,850; p≤0,001 ^(ж)
	СОД	r=+0,942; p≤0,001 ^(м)	1,0	r=+0,912; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,901 p≤0,001 ^(ж)	r=-0,905; p≤0,001 ^(м)	r=-0,929; p≤0,001 ^(ж)
	КАТ	r=+0,853; p≤0,001 ^(ж)	r=+0,912; p≤0,001 ^(ж)	1,0	r=-0,886 p≤0,001 ^(ж)	r=-0,891 p≤0,001 ^(ж)	r=-0,880; p≤0,001 ^(ж)
	ША	r=-0,868; p≤0,001 ^(м)	r=-0,901 p≤0,001 ^(ж)	r=-0,886 p≤0,001 ^(ж)	1,0	r=+0,955; p≤0,001 ^(м)	r=+0,871 p≤0,001 ^(ж)
	8-OH-dg	r=-0,898; p≤0,001 ^(м)	r=-0,905; p≤0,001 ^(м)	r=-0,891 p≤0,001 ^(ж)	r=+0,955; p≤0,001 ^(м)	1,0	r=+0,845 p≤0,001 ^(ж)
	I _{max}	r=-0,906; p≤0,001 ^(м)	r=-0,949; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,882; p≤0,001 ^(ж)	r=+0,881 p≤0,001 ^(ж)	r=+0,871 p≤0,001 ^(ж)	r=+0,895; p≤0,001 ^(ж)
	S	r=-0,921; p≤0,001 ^(м)	r=-0,918; p≤0,001 ^(м)	r=-0,844; p≤0,001 ^(ж)	r=+0,856 p≤0,001 ^(ж)	r=+0,869 p≤0,001 ^(м)	r=+0,840; p≤0,001 ^(ж)
	tgα ₂	r=-0,906; p≤0,001 ^(м)	r=-0,902; p≤0,001 ^(м)	r=-0,863; p≤0,001 ^(м)	r=+0,891 p≤0,001 ^(ж)	r=+0,811 p≤0,001 ^(м)	r=+0,977; p≤0,001 ^(ж)
показатели		Zn	СОД	КАТ	ША	8-OH-dg	ДК
СД2	глюкоза крови	r=-0,661; p≤0,01 ^(м)	r=-0,741; p≤0,001 ^(м)	r=-0,823; p≤0,001 ^(м)	r=+0,923 p≤0,001 ^(ж)	r=+0,938 p≤0,001 ^(ж)	r=+0,767; p≤0,001 ^(м)
	глюкоза слюны	r=-0,768; p≤0,001 ^(м)	r=-0,830; p≤0,001 ^(м)	r=-0,748; p≤0,001 ^(ж)	r=+0,885; p≤0,001 ^(м)	r=+0,821; p≤0,001 ^(ж)	r=+0,758; p≤0,001 ^(м)
	ОХ	r=-0,740; p≤0,001 ^(м)	r=-0,841; p≤0,001 ^(м)	r=-0,838; p≤0,001 ^(м)	r=+0,789 p≤0,001 ^(ж)	r=+0,860 p≤0,001 ^(м)	r=+0,791; p≤0,001 ^(м)
	ТГ	r=-0,700; p≤0,001 ^(м)	r=-0,758; p≤0,001 ^(м)	r=-0,745; p≤0,001 ^(м)	r=+0,753 p≤0,001 ^(м)	r=+0,775 p≤0,001 ^(м)	r=+0,776; p≤0,001 ^(м)
	Zn	1,0	r=+0,915; p≤0,001 ^(м)	r=+0,741; p≤0,001 ^(м)	r=-0,714; p≤0,001 ^(м)	r=-0,689 p≤0,001 ^(м)	r=-0,707; p≤0,001 ^(м)
	СОД	r=+0,915; p≤0,001 ^(м)	1,0	r=+0,743; p≤0,001 ^(м)	r=-0,776 p≤0,001 ^(м)	r=-0,776 p≤0,001 ^(м)	r=-0,733; p≤0,001 ^(м)
	КАТ	r=+0,741; p≤0,001 ^(м)	r=+0,743; p≤0,001 ^(м)	1,0	r=-0,703 p≤0,001 ^(м)	r=-0,858 p≤0,001 ^(м)	r=-0,778; p≤0,001 ^(м)
	ША	r=-0,714; p≤0,001 ^(м)	r=-0,776 p≤0,001 ^(м)	r=-0,703 p≤0,001 ^(м)	1,0	r=+0,912 p≤0,001 ^(ж)	r=+0,492 p≤0,05 ^(ж)
	8-OH-dg	r=-0,689 p≤0,001 ^(м)	r=-0,776 p≤0,001 ^(м)	r=-0,858 p≤0,001 ^(м)	r=+0,912 p≤0,001 ^(м)	1,0	r=+0,828 p≤0,001 ^(м)
	I _{max}	r=-0,782; p≤0,001 ^(м)	r=-0,890; p≤0,001 ^(м)	r=-0,665; p≤0,01 ^(м)	r=+0,920 p≤0,001 ^(ж)	r=+0,903 p≤0,001 ^(ж)	r=+0,814; p≤0,001 ^(м)
	S	r=-0,767; p≤0,001 ^(м)	r=-0,836; p≤0,001 ^(м)	r=-0,734; p≤0,001 ^(ж)	r=+0,791 p≤0,001 ^(ж)	r=+0,823 p≤0,001 ^(м)	r=+0,745; p≤0,001 ^(м)
	tgα ₂	r=-0,819; p≤0,001 ^(м)	r=-0,872; p≤0,001 ^(м)	r=-0,639; p≤0,01 ^(м)	r=+0,913 p≤0,001 ^(ж)	r=+0,921 p≤0,001 ^(ж)	r=+0,743; p≤0,001 ^(м)

Примечание: ^(м) - мужчины, ^(ж) - женщины

При анализе корреляционных связей биохимических показателей сыворотки крови и слюны, показателей свободнорадикального гомеостаза и содержания пуриновых метаболитов был выявлен также ряд половых различий при СД1 и СД2. Так, были обнаружены положительные корреляции между уровнем глюкозы в крови и слюне и концентрацией А и АМФ как при СД1, так и при СД2. При этом при СД1 наиболее сильная связь АМФ с глюкозой была выявлена только у мужчин. Кроме того, наблюдались отрицательные корреляции между глюкозой (слюна, сыворотка крови) и АТФ, АДФ, ГТФ, ГДФ при СД1 у мужчин, а при СД2 у женщин (таблица 8).

При СД1 наблюдались как положительные, так и отрицательные корреляционные связи между показателями нарушения липидного обмена (ОХ, ТГ) и содержанием исследуемых пуриновых метаболитов, причём исключительно у лиц мужского пола. В то же время при СД2 данные показатели чаще коррелировали у женщин.

Обнаружены умеренные и сильные корреляционные связи между биохимическими показателями сыворотки крови и слюны, показателями свободнорадикального гомеостаза и содержанием пуриновых метаболитов в слюне. При этом определены межполовые различия (таблица 8).

Параметры, характеризующие интенсивность свободнорадикального окисления (ДК, I_{max} , S, $tg\alpha_2$), демонстрировали положительные корреляции с А и АМФ, а также отрицательные корреляции с АТФ, АДФ, ГТФ и ГДФ у мужчин с сахарным диабетом 1 типа. В свою очередь при сахарном диабете 2 типа корреляционные связи данных параметров наблюдались в основном у лиц женского пола. При этом ША и 8-ОН-dg имеют корреляционные связи со всеми исследуемыми пуриновыми метаболитами при СД1 у мужчин, а при СД2 у женщин. Между параметрами ферментативного звена АОС (СОД, КАТ) и А и АМФ выявлены отрицательные связи, и, в свою очередь, положительные корреляции КАТ и СОД с АТФ, АДФ, ГТФ, ГДФ. Значимые половые различия в корреляционных связях между данными параметрами не обнаружены. Полученные данные отражают снижение энергообеспечения при сахарном диабете, что в свою очередь усугубляет окислительный стресс.

Выявлены отрицательные и положительные связи между содержанием цинка и исследуемыми пуриновыми метаболитами в слюне, при этом при СД1 более сильные связи характерны у мужчин, а при СД2 – у женщин, что указывает на участие ионов цинка в регуляции пуринового обмена при СД1 и СД2.

Обнаруженные корреляции между изученными показателями говорят о тесной взаимосвязи свободнорадикального гомеостаза и содержанием пуриновых метаболитов в слюне больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. В свою очередь, более сильные корреляционные связи при СД1 обнаружены у мужчин, а при СД2 у женщин (таблица 8).

Таблица 8 - Корреляционные связи биохимических показателей сыворотки крови и слюны, показателей свободнорадикального гомеостаза и содержания пуриновых метаболитов у больных сахарным диабетом

показатели		А	АМФ	АДФ	ГДФ	АТФ	ГТФ
СД1	глюкоза крови	$r=+0,498$; $p\leq 0,01^{(ж)}$	$r=+0,639$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=-0,574$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=-0,751$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=-0,712$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=-0,731$; $p\leq 0,001^{(м)}$
	глюкоза слюны	$r=+0,676$; $p\leq 0,01^{(ж)}$	$r=+0,850$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=-0,775$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=-0,878$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=-0,856$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=-0,883$; $p\leq 0,001^{(м)}$
	ОХ	$r=+0,510$; $p\leq 0,01^{(м)}$	$r=+0,708$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=-0,618$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=-0,632$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=-0,809$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=-0,704$; $p\leq 0,001^{(м)}$
	ТГ	$r=+0,568$; $p\leq 0,01^{(м)}$	$r=+0,811$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=-0,692$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=-0,669$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=-0,801$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=-0,715$; $p\leq 0,001^{(м)}$
	Zn	$r=-0,484$; $p\leq 0,01^{(м)}$	$r=-0,715$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=+0,734$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=+0,828$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=+0,821$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=+0,777$; $p\leq 0,001^{(м)}$
	СОД	$r=-0,558$; $p\leq 0,01^{(ж)}$	$r=-0,731$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=+0,671$; $p\leq 0,001^{(ж)}$	$r=+0,870$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=+0,927$; $p\leq 0,001^{(м)}$	$r=+0,851$; $p\leq 0,001^{(м)}$

	КАТ	r=-0,518; p≤0,01 ^(ж)	r=-0,610; p≤0,001 ^(м)	r=+0,668; p≤0,001 ^(ж)	r=+0,829; p≤0,001 ^(м)	r=+0,715; p≤0,001 ^(м)	r=+0,766; p≤0,001 ^(м)
	ША	r=+0,398; p≤0,01 ^(м)	r=+0,727; p≤0,001 ^(м)	r=-0,781; p≤0,001 ^(м)	r=-0,747; p≤0,001 ^(м)	r=-0,841; p≤0,001 ^(м)	r=-0,734; p≤0,001 ^(м)
	8-ОН-dg	r=+0,486; p≤0,01 ^(м)	r=+0,754; p≤0,001 ^(м)	r=-0,732; p≤0,001 ^(м)	r=-0,758; p≤0,001 ^(м)	r=-0,851; p≤0,001 ^(м)	r=-0,764; p≤0,001 ^(м)
	ДК	r=+0,595; p≤0,01 ^(м)	r=+0,729; p≤0,001 ^(м)	r=-0,604; p≤0,001 ^(м)	r=-0,732; p≤0,001 ^(м)	r=-0,844; p≤0,001 ^(м)	r=-0,784; p≤0,001 ^(м)
	Imax	r=+0,459; p≤0,01 ^(м)	r=+0,674; p≤0,001 ^(м)	r=-0,599; p≤0,001 ^(м)	r=-0,798; p≤0,001 ^(м)	r=-0,791; p≤0,001 ^(м)	r=-0,736; p≤0,001 ^(м)
	S	r=+0,488; p≤0,01 ^(м)	r=+0,761; p≤0,001 ^(м)	r=-0,485; p≤0,001 ^(м)	r=-0,797; p≤0,001 ^(м)	r=-0,787; p≤0,001 ^(м)	r=-0,822; p≤0,001 ^(м)
	tgα₂	r=+0,436; p≤0,01 ^(ж)	r=+0,651; p≤0,001 ^(м)	r=-0,678; p≤0,001 ^(м)	r=-0,799; p≤0,001 ^(м)	r=-0,767; p≤0,001 ^(м)	r=-0,776; p≤0,001 ^(м)
	показатели	A	АМФ	АДФ	ГДФ	АТФ	ГТФ
СД2	глюкоза крови	r=+0,725; p≤0,01 ^(ж)	r=+0,631; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,624; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,708; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,547; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,618; p≤0,001 ^(ж)
	глюкоза слюны	r=+0,834; p≤0,01 ^(ж)	r=+0,721; p≤0,001 ^{**}	r=-0,728; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,751; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,625; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,753; p≤0,001 ^(ж)
	ОХ	r=+0,712; p≤0,01 ^(м)	r=+0,655; p≤0,001 ^(м)	r=-0,703; p≤0,001 ^(м)	r=-0,653; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,556; p≤0,001 ^(м)	r=-0,615; p≤0,001 ^(ж)
	ТГ	r=+0,760; p≤0,01 ^(ж)	r=+0,666; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,736; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,657; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,545; p≤0,001 ^(м)	r=-0,655; p≤0,001 ^(ж)
	Zn	r=-0,519; p≤0,01 ^(м)	r=-0,539; p≤0,001 ^(ж)	r=+0,543; p≤0,001 ^(ж)	r=+0,537; p≤0,001 ^(ж)	r=+0,572; p≤0,001 ^(ж)	r=+0,667; p≤0,001 ^(ж)
	СОД	r=-0,623; p≤0,01 ^(м)	r=-0,508; p≤0,001 ^(м)	r=+0,607; p≤0,001 ^(м)	r=+0,571; p≤0,001 ^(м)	r=+0,478; p≤0,001 ^(ж)	r=+0,455; p≤0,001 ^(ж)
	КАТ	r=-0,496; p≤0,01 ^(ж)	r=-0,626; p≤0,001 ^(ж)	r=+0,623; p≤0,001 ^(ж)	r=+0,607; p≤0,001 ^(ж)	r=+0,783; p≤0,001 ^(м)	r=+0,591; p≤0,001 ^(ж)
	ША	r=+0,718; p≤0,01 ^(ж)	r=+0,662; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,691; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,747; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,605; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,632; p≤0,001 ^(ж)
	8-ОН-dg	r=+0,721; p≤0,01 ^(ж)	r=+0,612; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,608; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,657; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,499; p≤0,001 ^{(м)(ж)}	r=-0,564; p≤0,001 ^(ж)
	ДК	r=+0,719; p≤0,01 ^(ж)	r=+0,598; p≤0,001 ^(м)	r=-0,651; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,541; p≤0,001 ^(м)	r=-0,547; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,585; p≤0,001 ^(ж)
	Imax	r=+0,740; p≤0,01 ^(ж)	r=+0,741; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,746; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,732; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,652; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,699; p≤0,001 ^(ж)
	S	r=+0,771; p≤0,01 ^(ж)	r=+0,779; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,744; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,798; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,680; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,776; p≤0,001 ^(ж)
	tgα₂	r=+0,719; p≤0,01 ^(ж)	r=+0,649; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,684; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,679; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,586; p≤0,001 ^(ж)	r=-0,641; p≤0,001 ^(ж)

Примечание: ^(м) - мужчины, ^(ж) – женщины

Корреляционный анализ показывает, что существует тесная связь между биохимическими показателями углеводного, липидного, белкового и пуринового обмена, уровнем цинка и показателями свободнорадикального гомеостаза в крови и слюне при сахарном диабете. Эта связь сильнее выражена у мужчин с СД1 и у женщин с СД2.

Заключение

Развитие современной медицины акцентирует внимание на персонализированном подходе к диагностике сахарного диабета с учетом половых различий, что отражено во многих исследованиях (Cherian С.М. et al, 2024). В ходе проведенного исследования наблюдалось повышение интенсивности свободнорадикального окисления с учетом половой принадлежности, на что указывали возрастающие по сравнению с нормой параметры БХЛ – S, Imax и tgα₂, и накопление ДК в слюне больных сахарным диабетом 1 и 2 типа.

Интенсификация свободнорадикальных процессов была сопряжена с развитием процессов апоптоза, о чем свидетельствовало повышение 8-OHdG в слюне больных СД1 и СД2.

Развитие процессов СО при сахарном диабете сопровождалось снижением активности СОД и КАТ, отражающем истощение ферментативного звена АОС при развитии оксидативного стресса. Согласно полученным результатам, при СД определены половые особенности для активности КАТ, минимальные значения выявлены у женщин с СД.

В ходе данного исследования было установлено повышение шапероноподобной активности слюны больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. Самая высокая шапероноподобная активность характерна для больных сахарным диабетом 2 типа. В группе здоровых доноров ША выше у мужчин, а в группах больных ША выше у женщин.

Слюна больных сахарным диабетом характеризуется повышением А и АМФ и снижением АДФ, АТФ, ГДФ, ГТФ, что отражает не только нарушение энергетических процессов в организме, но и развитие окислительного стресса.

Изучение корреляционных связей выявило, что существует тесная взаимосвязь между биохимическими параметрами углеводного, липидного, белкового и пуринового метаболизма, уровнем цинка и показателями свободнорадикального гомеостаза в крови и слюне. Эта зависимость более выражена у мужчин с сахарным диабетом 1 типа и у женщин с сахарным диабетом 2 типа.

Полученные результаты о различном содержании в слюне ряда биомаркеров у больных СД 1 и СД2 мужчин и женщин могут иметь важное значение для более точной диагностики состояния организма при сахарном диабете, а также для оценки эффективности лечения.

ВЫВОДЫ

1. У больных сахарным диабетом первого и второго типа наблюдались более значительные изменения углеводного, липидного и белкового обмена, а также уровня цинка в слюне, чем в сыворотке крови. Выявлены половые особенности для показателей липидного обмена в крови, а также более низкие концентрации белка в слюне у мужчин с СД1 по сравнению с женщинами.

2. В слюне больных сахарным диабетом 1 и 2 типа отмечены высокие значения параметров биохимилюминесценции, концентраций диеновых конъюгатов и 8-ОН-дезоксигуанозина, что указывает на развитие оксидативного стресса. У больных сахарным диабетом женщин данные значения выше, чем у мужчин.

3. При сахарном диабете 1 и 2 типа обнаружено снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы в слюне, что, по-видимому, связано с истощением ферментативных компонентов антиоксидантной системы на фоне длительно протекающей патологии. Активность каталазы в слюне доноров женского пола была снижена в большей степени.

4. Выявлен рост шапероноподобной активности слюны у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. В группе здоровых доноров шапероноподобная активность выше у мужчин, а в группах больных выше у женщин.

5. В слюне пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа наблюдалось снижение уровня АТФ, АДФ, ГТФ, ГДФ при одновременном увеличении концентрации аденозина и АМФ, что говорит о развитии тканевой ишемии. Межполовые отличия установлены только для содержания АТФ у здоровых доноров, концентрация данного нуклеотида выше у здоровых женщин.

6. Корреляционный анализ показывает, что существует тесная связь между биохимическими показателями углеводного, липидного, белкового и пуринового обмена, уровнем цинка и показателями свободнорадикального гомеостаза в крови и слюне, сильнее выраженная у мужчин с СД1 и у женщин с СД2.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использовать в учебно-методическом и научно-исследовательском процессе медицинских вузов, а также в практической медицине показатели свободнорадикального гомеостаза в слюне пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Важно учитывать половые различия, поскольку они являются существенным фактором в патогенезе сахарного диабета 1 и 2 типа.

2. Рекомендуется использовать параметры биохемилюминесценции (S, I_{max}, tgα₂) и концентрацию диеновых конъюгатов в слюне здоровых и больных сахарным диабетом 1 и 2 типа в качестве лабораторных маркеров прогнозирования развития свободнорадикального окисления.

3. Для оценки дисбаланса работы системы антиоксидантной защиты при сахарном диабете 1 и 2 типа рекомендуется измерять показатели активности СОД и КАТ в слюне.

4. Для оценки степени развития свободнорадикальных и сопряженных с ними апоптотических процессов рекомендуется определять содержание 8-ОН-дезоксигуанозина в слюне и шапероноподобную активность слюны при сахарном диабете 1 и 2 типа.

5. Для оценки энергетического обмена в норме и при сахарном диабете 1 и 2 типа рекомендуется использовать соотношение пуриновых метаболитов (А, АМФ, АДФ, ГДФ, АТФ, ГТФ) в слюне.

Изучение маркеров свободнорадикального гомеостаза и апоптотических процессов в организме с использованием слюны позволяет создать интегральный подход к мониторингу состояния здоровья пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов кандидатской диссертации, 3 статьи в журналах, индексируемых в международной базе цитирования Scopus. 1 патент РФ на изобретение. В перечне статей и тезисов, опубликованных в других изданиях, приводятся наиболее значимые работы.

Статьи в научных изданиях, входящих в Перечень ВАК

1. Концентрация глюкозы, катионов цинка и показатели оксидативного статуса в слюне как неинвазивные маркеры развития сахарного диабета 2-го типа / А. А. Чепрасова, С. С. Попов, А. Н. Пашков [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2022. – Т. 25, № 5. – С. 16-21. – DOI 10.29296/25877313-2022-05-03. К2

2. Соотношение пуриновых метаболитов при сахарном диабете 1 и 2 типа / А. А. Чепрасова, С. С. Попов, А. Н. Пашков, О. В. Мячина // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2024. – Т. 25, № 1(95). – С. 34-39. – DOI 10.18499/1990-472X-2024-25-1-34-39. К3.

Статьи в научных изданиях, входящих в Scopus, Web of Science, RSCI

3. Parameters of Oxidative Stress and Activity of Antioxidant Enzymes in the Saliva of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus / A. A. Cheprasova, S. S. Popov, A. N. Pashkov [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2022. – Vol. 172, No. 5. – P. 552-557. – DOI 10.1007/s10517-022-05431-4. [Русскоязычная версия: Показатели оксидативного стресса и активность антиоксидантных ферментов в слюне больных сахарным диабетом 1-го типа / А. А. Чепрасова, С. С. Попов, А. Н. Пашков [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 172, № 11. – С. 586-592. – DOI 10.47056/0365-9615-2021-172-11-586-592]. К1

4. Oxidative status, carbohydrate, and lipid metabolism indicators in saliva and blood serum of type 1 diabetes mellitus patients / A. A. Cheprasova, S. S. Popov, A. N. Pashkov [et al.] // Biomedical Research and Therapy. – 2022. – Vol. 9, No. 8. – P. 5233-5240. – DOI 10.15419/bmrat.v9i8.761. К1

5. The intensity of free radical processes and chaperone activity in the saliva of patients with type 2 diabetes / A. A. Cheprasova, S. S. Popov, A. N. Pashkov [et al.] // BioMedicine. – 2023. – Vol. 13, No. 2. – P. 56-61. – DOI 10.37796/2211-8039.1407. K2

Публикации в сборниках трудов конференций

6. Чепрасова, А. А. Оценка параметров биохемилюминисценции в слюне у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа / А. А. Чепрасова, С. С. Попов, А. Н. Пашков // Мировая глобализация: фундаментальные и прикладные аспекты : сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции, 28 декабря 2023 г. – Москва: АНО ДПО «ЦРОН»; АЛЕФ, 2023. – С. 228-233.

7. Чепрасова, А. А. Содержание диеновых конъюгатов в слюне больных сахарным диабетом 1 и 2 типа / А. А. Чепрасова, С. С. Попов, А. Н. Пашков // Наука и глобальные вызовы: перспективы развития : сборник статей II Международной научно-практической конференции, 14 мая 2024 г. – Симферополь : ИТ «АРИАЛ», 2025. – С. 47-54.

8. Игнатченко, А. А. Содержание гуаниловых нуклеотидов в слюне больных сахарным диабетом 1 и 2 типа / А. А. Игнатченко, А. А. Чепрасова // Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье : материалы XXVII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей, 20 апреля 2024 года, Санкт-Петербургский государственный университет Медицинский институт. – Санкт-Петербург: Сциентиа, 2024. – С. 94-95.

9. Чепрасова, А. А. Оценка показателей адениловой системы у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа / А. А. Чепрасова, С. С. Попов, А. Н. Пашков // Глобальные научные тренды: междисциплинарные исследования : сборник статей V Международной научно-практической конференции. – Саратов : Научно-образовательная платформа «Цифровая наука», 2024. – С. 13-21.

Патенты/свидетельства (при наличии)

10. Патент № 2708240 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Неинвазивный способ оценки интенсивности апоптотических процессов у больных сахарным диабетом 1 типа : № 2019125580 : заявл. 13.08.2019 : опубл. 05.12.2019, Бюл. № 34 / А. А. Чепрасова, А. Н. Пашков, С. С. Попов [и др.] ; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

А – аденозин	ОС – окислительный стресс
АДФ – аденозиндифосфат	ОХ – общий холестерин
АМФ – аденозинмонофосфат	ПОЛ – пероксидное окисление липидов
АМФК – АМФ-активированная протеинкиназа	РНК – рибонуклеиновая кислота
АОЗ – антиоксидантная защита	СД – сахарный диабет
АОС – антиоксидантная система	СД1 – сахарный диабет 1 типа
АТФ – аденозинтрифосфат	СД2 – сахарный диабет 2 типа
АФК – активные формы кислорода	СЖК – свободные жирные кислоты
БХЛ – биохемилюминесценция	СО – свободнорадикальное окисление
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	СОД – супероксиддисмутаза
ГДФ – гуанозиндифосфат	СР – свободные радикалы
ГСБ – гематосаливарный барьер	ТГ – триглицериды
ГТФ – гуанозинтрифосфат	цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ДК – диеновые конъюгаты	ША – шапероноподобная активность
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	Г6Р – глюкозо-6-фосфат
ИФА – иммуноферментный анализ	HbA1c – гликированный гемоглобин
КАТ – каталаза	Hsp – белки теплового шока
ЛПВП – липопротеины высокой плотности	I _{max} – интенсивность максимального свечения
ЛПНП – липопротеины низкой плотности	S – светосумма хемилюминесценции
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности	tga2 – величина тангенса угла наклона кинетической кривой
НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат	Zn – цинк
ОБ – общий белок	8-OHdG – 8-OH-дезоксигуанозин